



**СПХФУ**

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет



# Химия белка лекция №1 «Строение и функции белков»

11.09.2018

Доц. к.б.н. Янкелевич И.

А



Среди органических веществ **белки**, или **протеины**, — самые многочисленные, наиболее разнообразные и имеющие первостепенное значение биополимеры. На их долю приходится 50 — 80% сухой массы клетки.



**СПХФУ**

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Функции белков?



## Функции белка в организме:

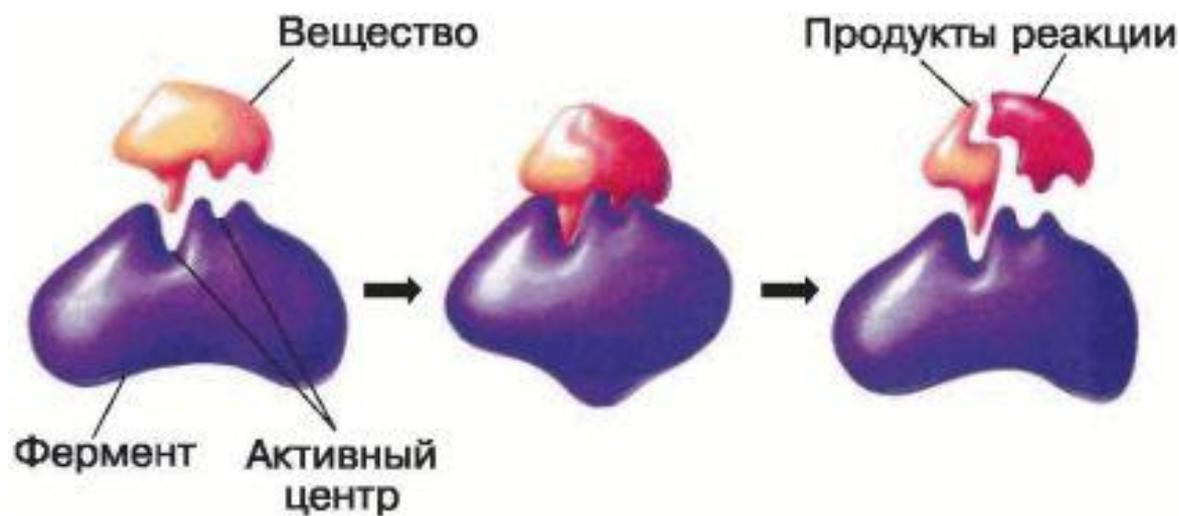
1. Каталитическая (ферменты)
2. Регуляторная (сигнальные молекулы и рецепторы)
3. Транспортная
4. Защитные (антитела, система комплемента, лизин, лактоферрин и др.)
5. Сократительная (актин, миозин)
6. Сенсорная (родопсин, йодопсин)
7. Структурная
8. Резервная (казеин)
9. Электроосмотическая
10. Токсикогенная (бототоксин)
11. Обеспечение видовой и индивидуальной специфичности (группа крови)
12. Белки памяти
13. Белки вкуса
14. Генно-регуляторная
15. Флуоресцирующие белки



СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Каталитическая Ферменты

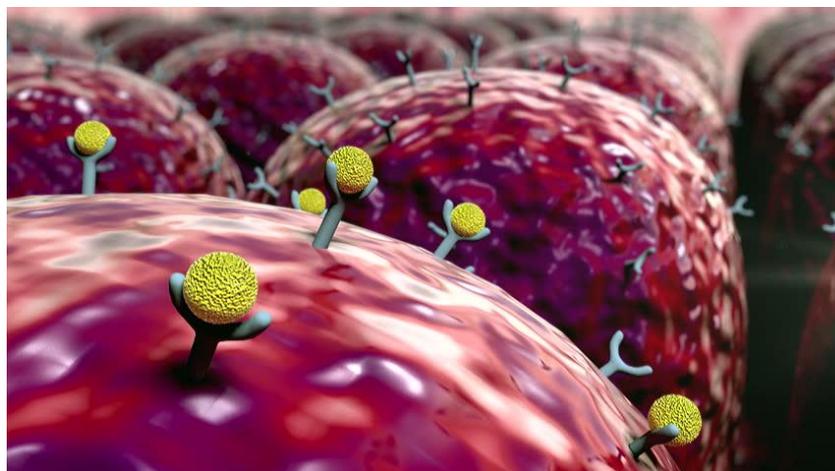
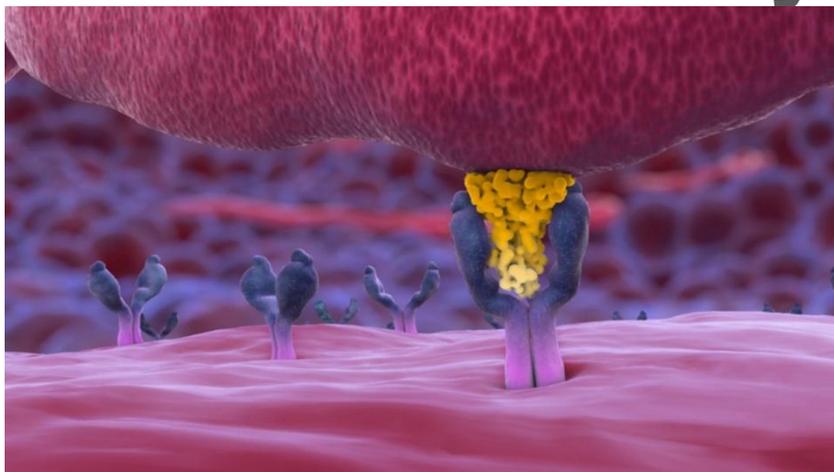
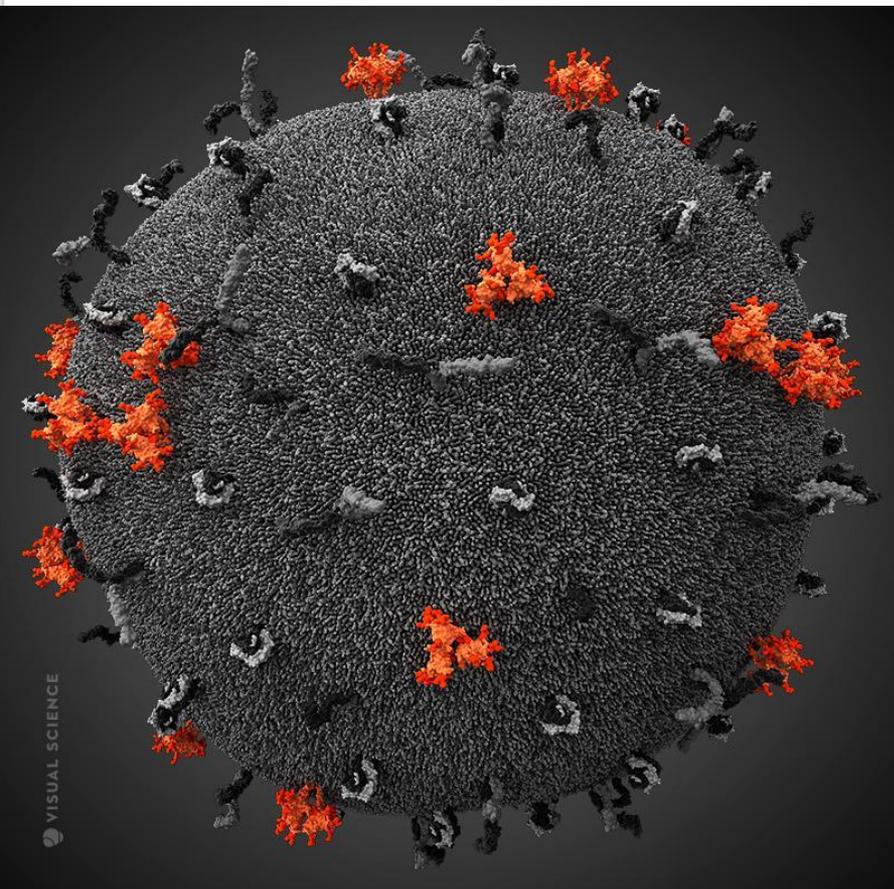




СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Регуляторная рецепторы и сигнальные молекулы

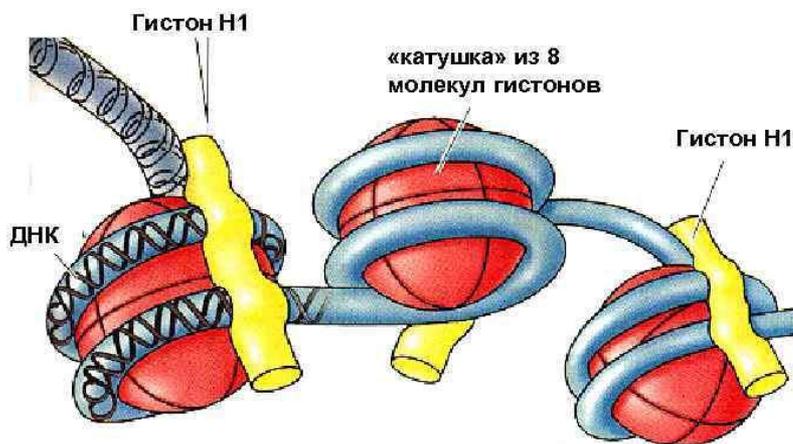




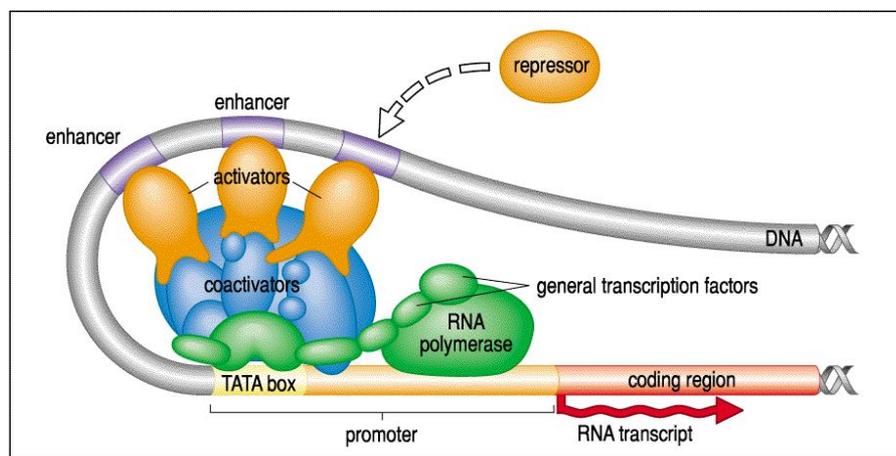
СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Генно-регуляторная



Гистон  
ы



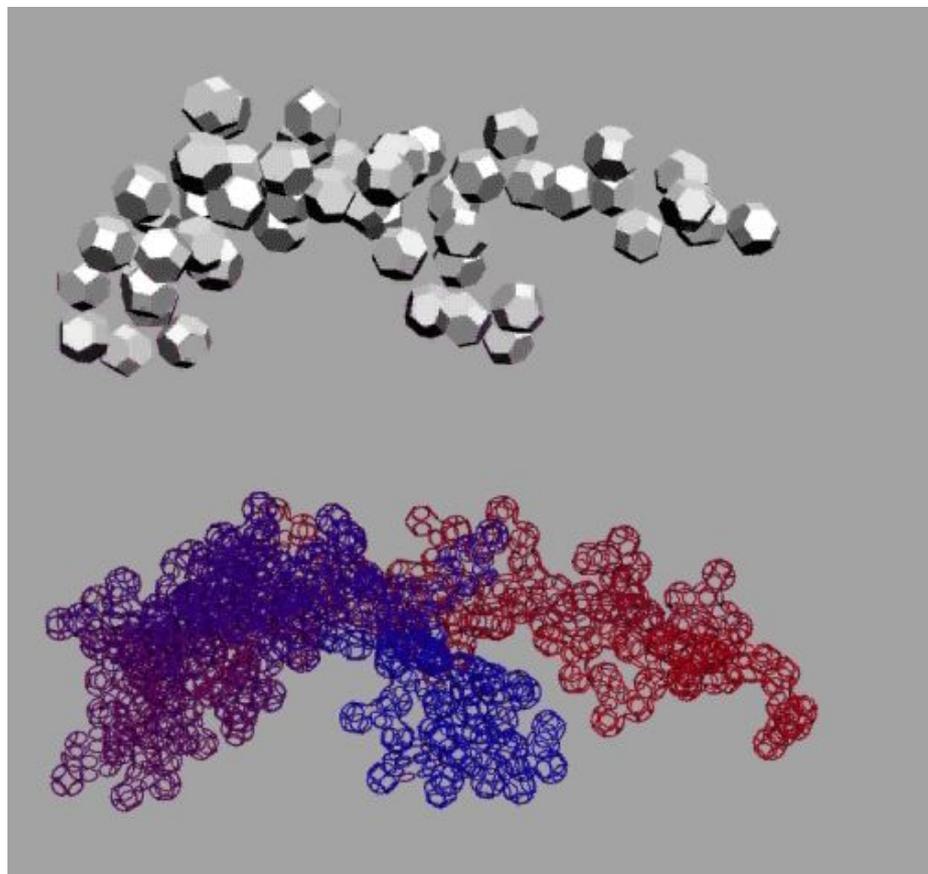
Транскрипционные  
факторы  
белки, контролирующие процесс синтеза  
мРНК на матрице ДНК (транскрипцию)  
путём  
связывания со специфичными участками



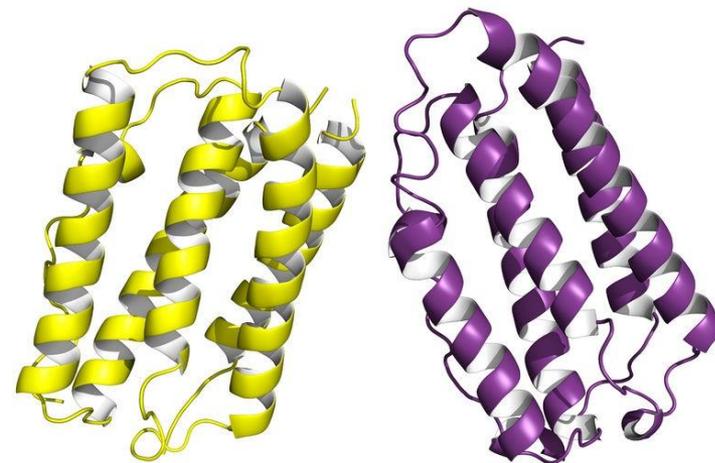
СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Гормоны и сигнальные молекулы



Инсулин



Цитокины

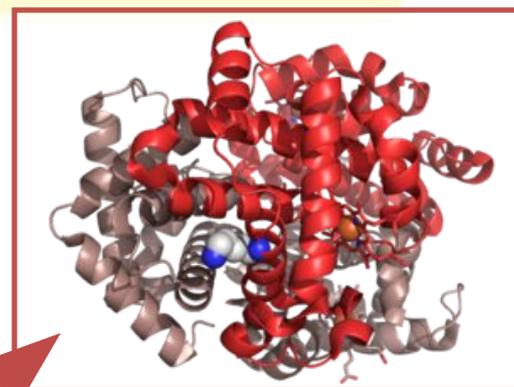
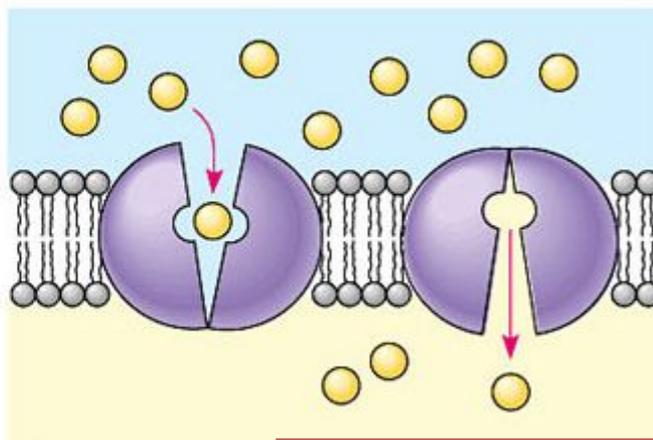
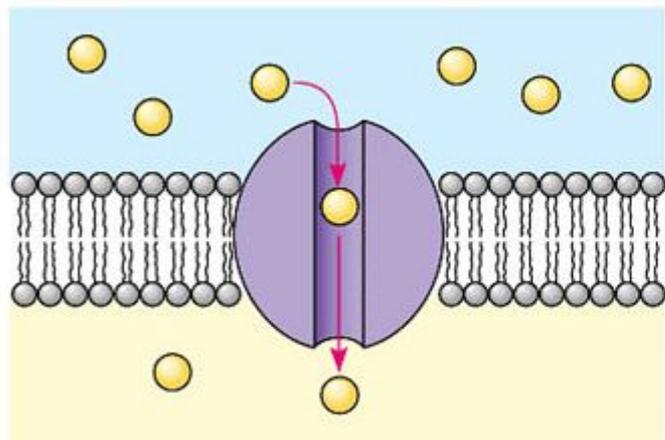


СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Транспортн

# ая





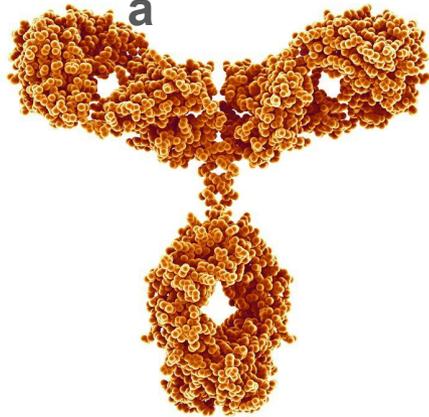
СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

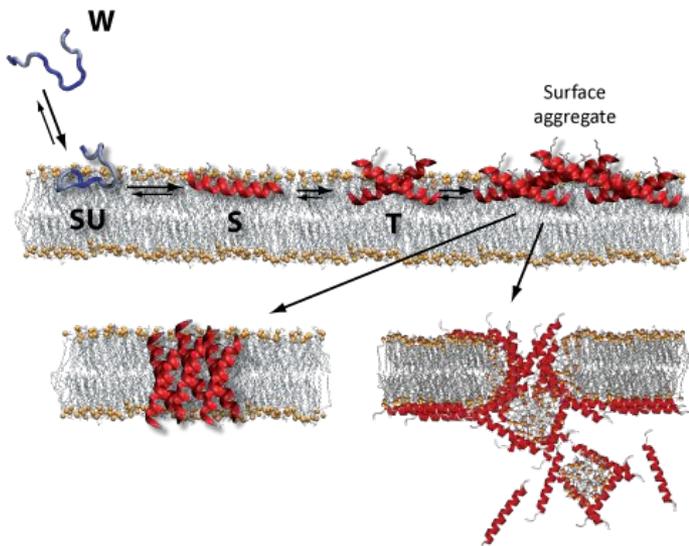
# Защитная

## антител

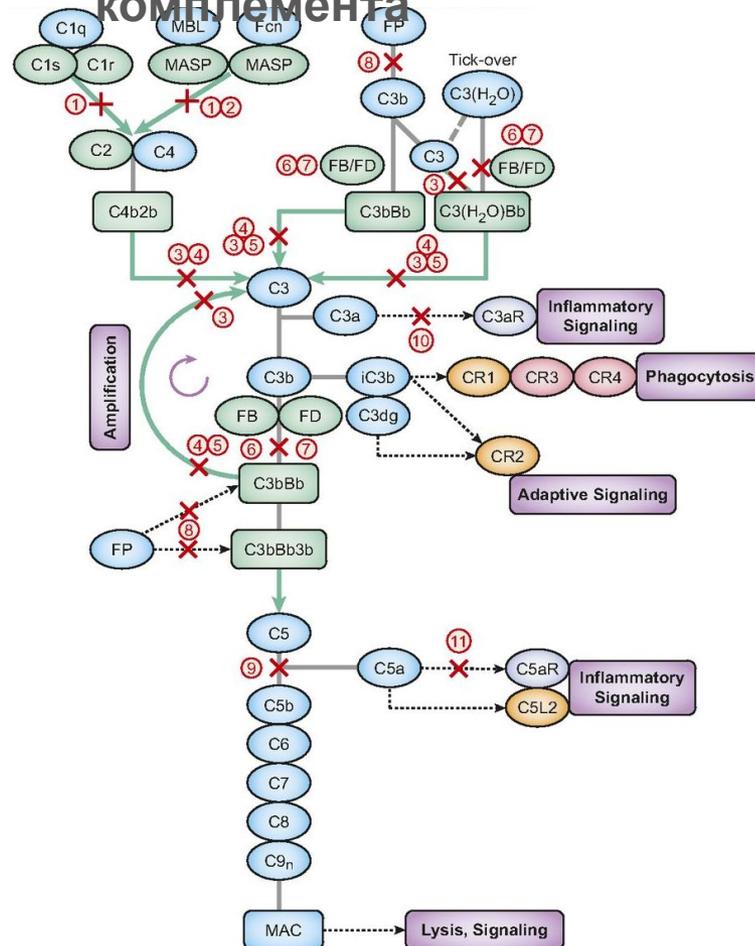
а



## антимикробные белки и пептиды



## система комплемента

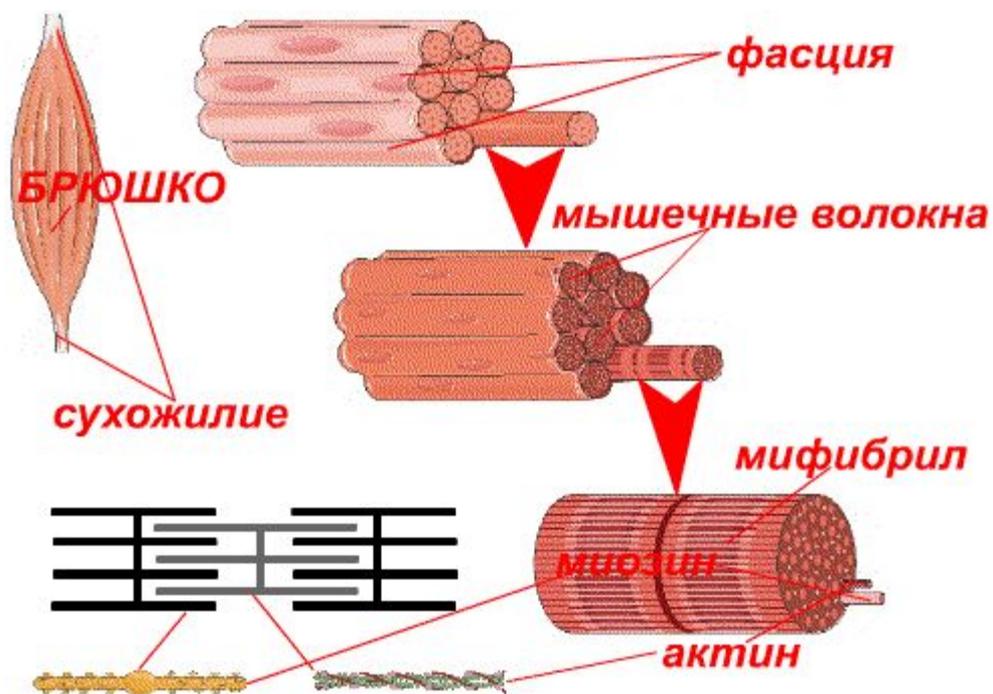




СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Сократительна Я

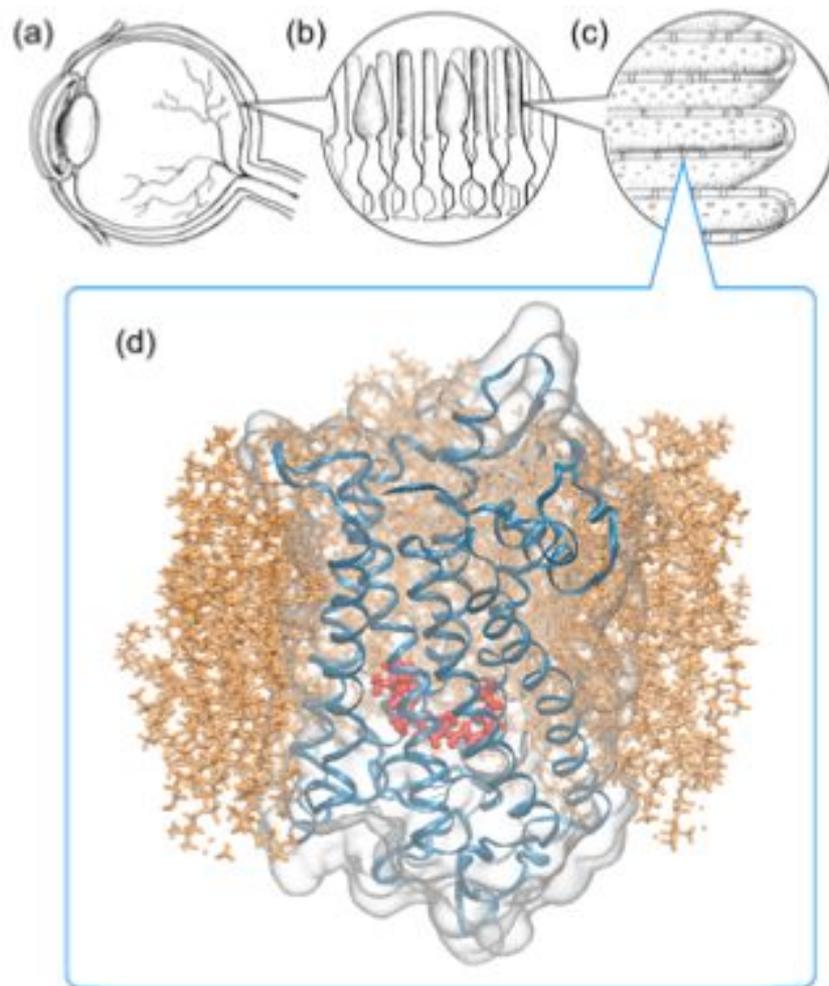




СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Сенсорная светочувствительные пегменты

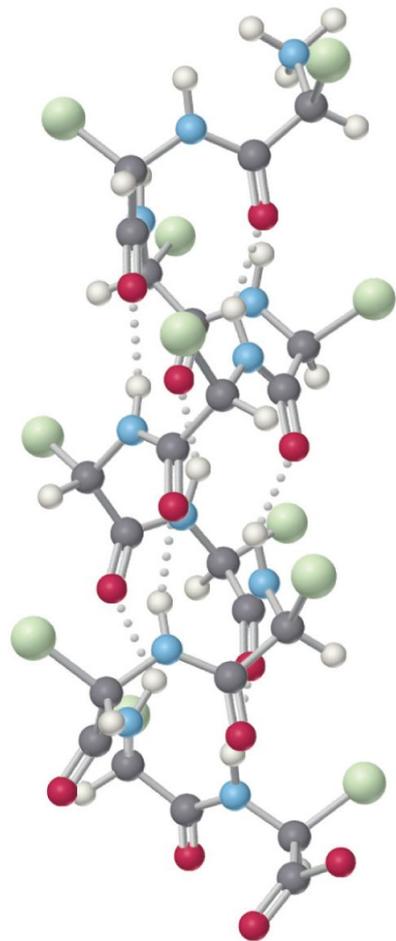




СПХФУ

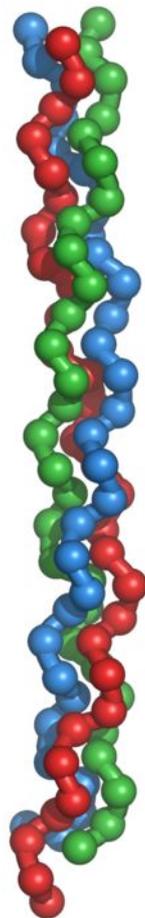
Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Структурная



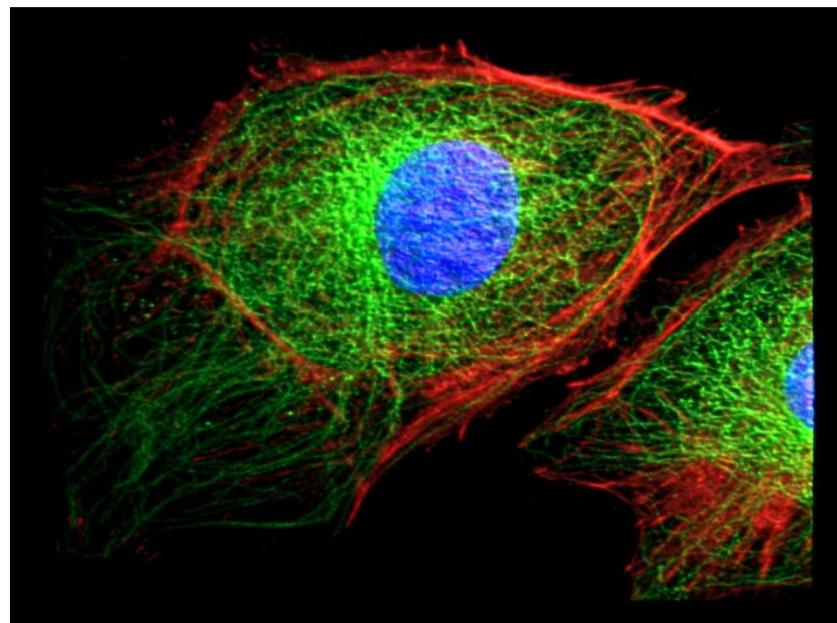
керати

Н



коллаге

Н



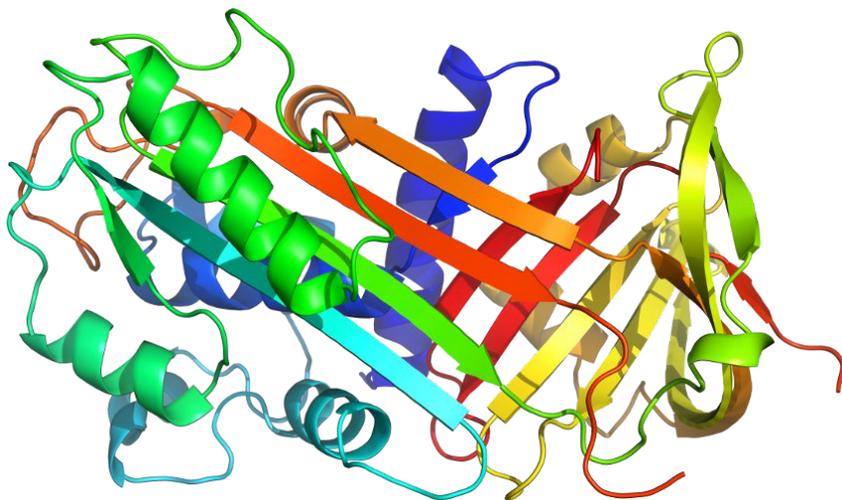
Актиновые микрофиламенты окрашены  
в красный, микротрубочки — в зелёный



СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Запасная



овальбумин

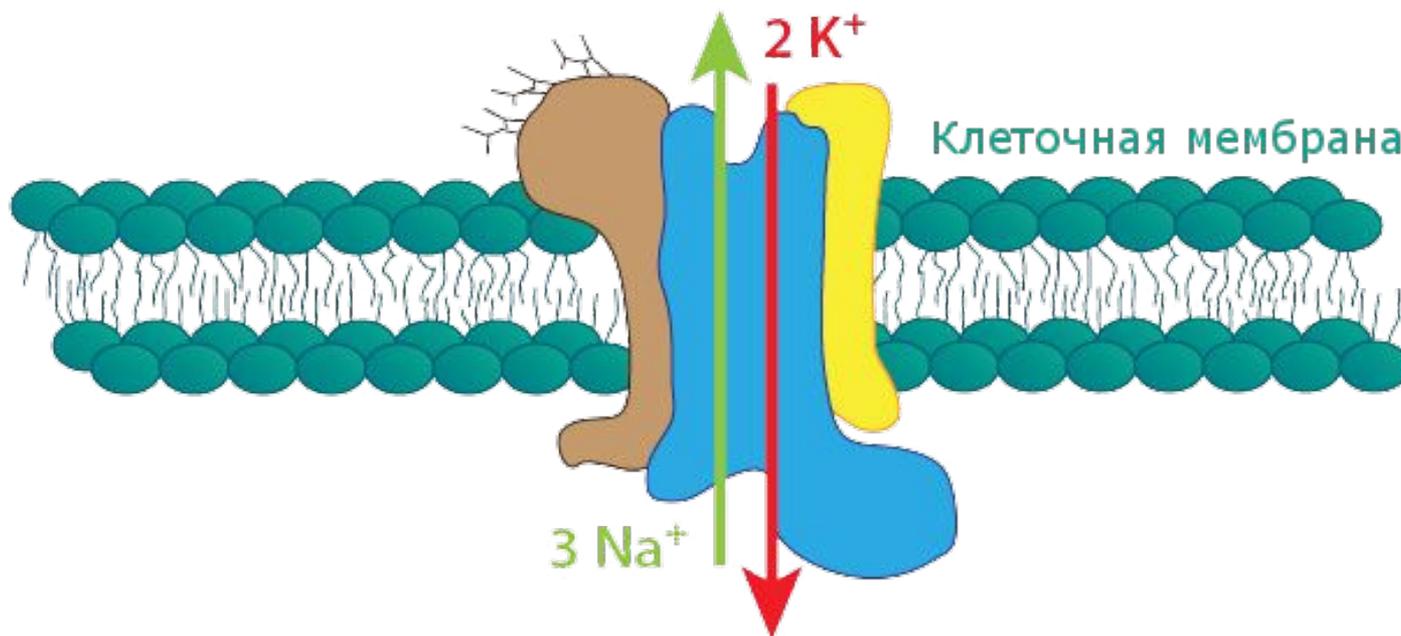




СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# электроосмотическая



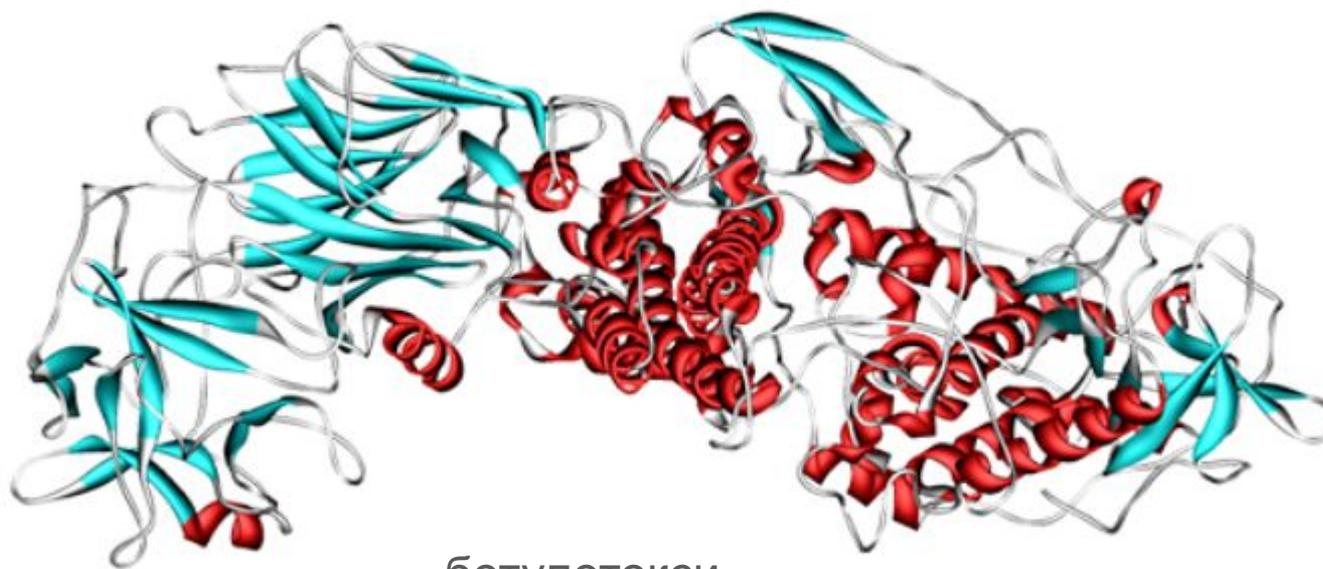
Участие в образовании разницы электрических зарядов и градиента концентрации ионов на мембране



СПХФУ

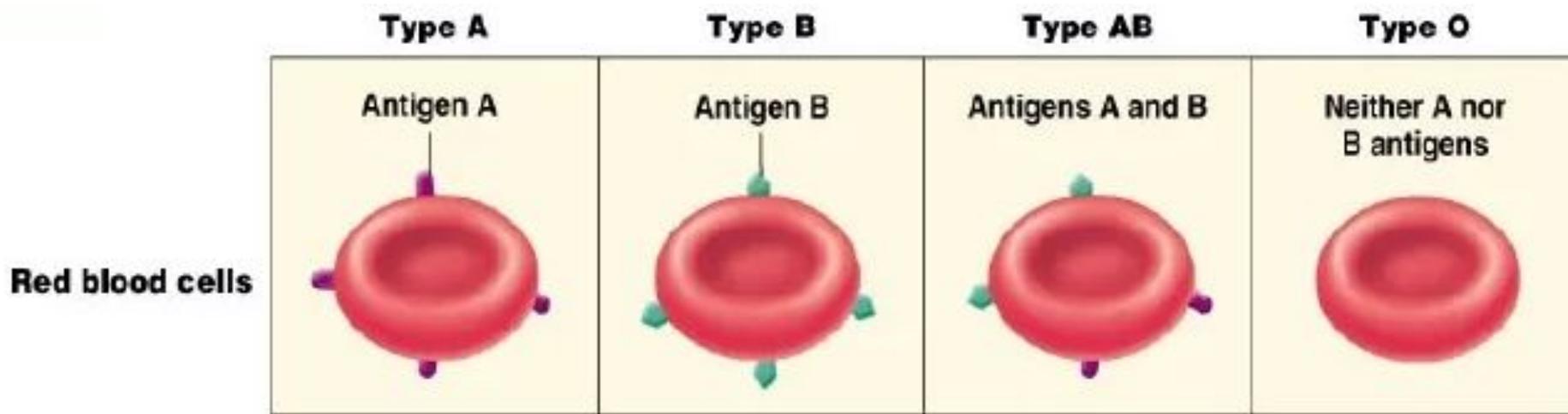
Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Токсикогенная



ботулотокси  
н

# Обеспечение ВИДОВОЙ специфичности



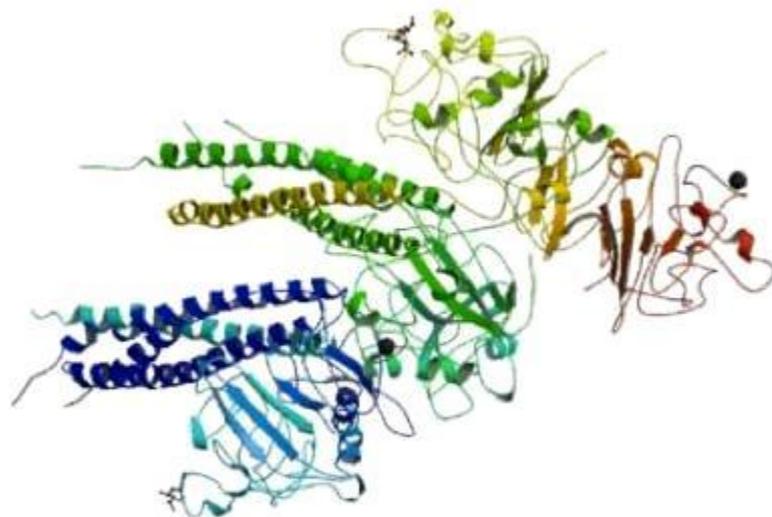
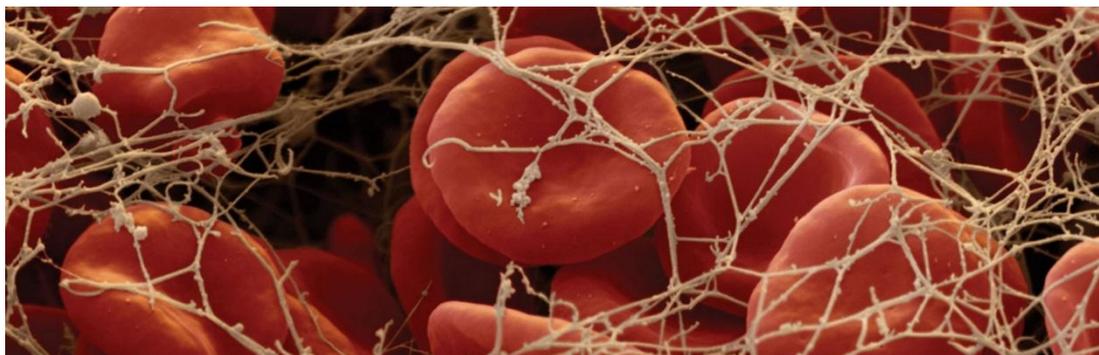
агглютини  
ны



СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Гемостатическая



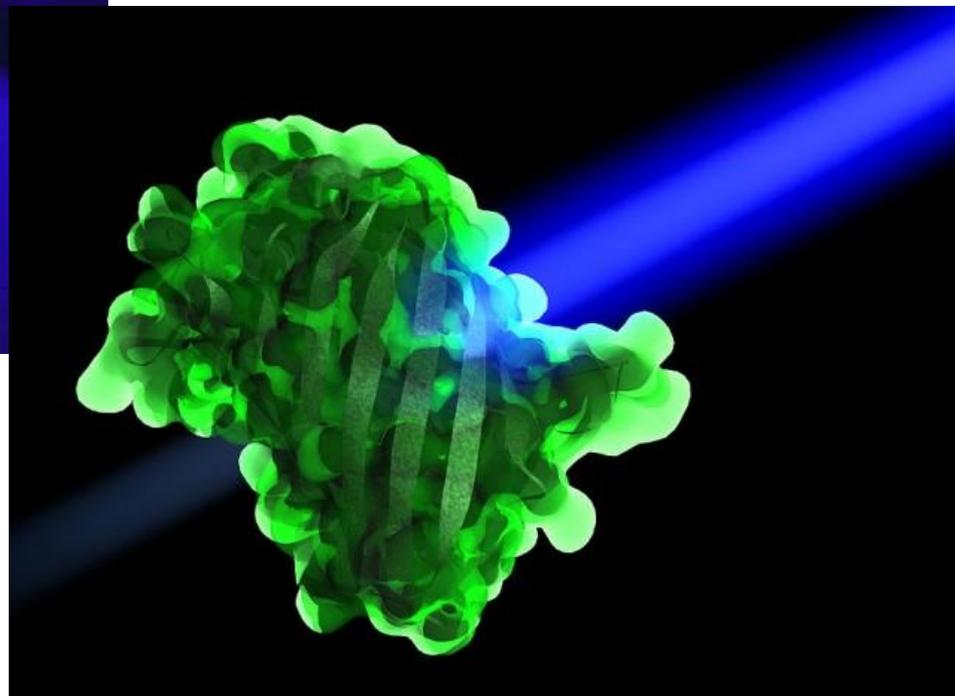
фибриног  
ен



СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Флуоресцирующие белки



# Препараты фармы

ферменты



антитела

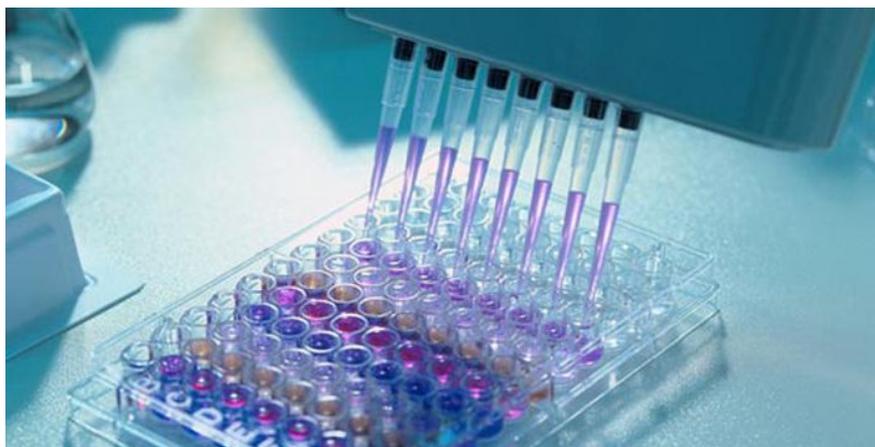


интерферон



инсулин

# Диагностикумы и реагенты



ELISA



DNase



СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

## 2011

Rank	Drug
1	Lipitor Pfizer Inc.
2	Plavix
3	Nexium AstraZeneca
4	Abilify Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd
5	Advair Diskus GlaxoSmithKline
6	Seroquel AstraZeneca
7	Singulair Merck & Co., Inc.
8	Crestor AstraZeneca
9	Cymbalta
10	Humira AbbVie Inc.

Б



СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

2017

Б

1 **HUMIRA**  
adalimumab  
Company: AbbVie  
API: Adalimumab  
Indication: Autoimmune diseases

Company: Gilead Sciences  
API: Ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg  
Indication: HCV/HIV-1

**HARVONI** 2

Б

3 **Enbrel**  
etanercept  
Company: Amgen and Pfizer  
API: Etanercept  
Indication: Autoimmune diseases

Б

Company: Roche and Biogen  
API: Rituximab, MabThera  
Indication: Cancer

**Rituxan**  
**Rituximab** 4

Б

5 **Remicade**  
INFLIXIMAB  
Company: Johnson & Johnson and Merck  
API: Infliximab  
Indication: Autoimmune diseases

Company: Celgene  
API: Lenalidomide  
Indication: Myeloma

**Revlimid** 6

Б

7 **AVASTIN**  
Company: Roche  
API: Bevacizumab  
Indication: Cancer

Б

Company: Roche  
API: Trastuzumab  
Indication: Cancer

**Herceptin**  
trastuzumab 8

Б

9 **Januvia**  
Company: Merck  
API: Sitagliptin  
Indication: Diabetes

Company: Sanofi  
API: Insulin glargine  
Indication: Diabetes

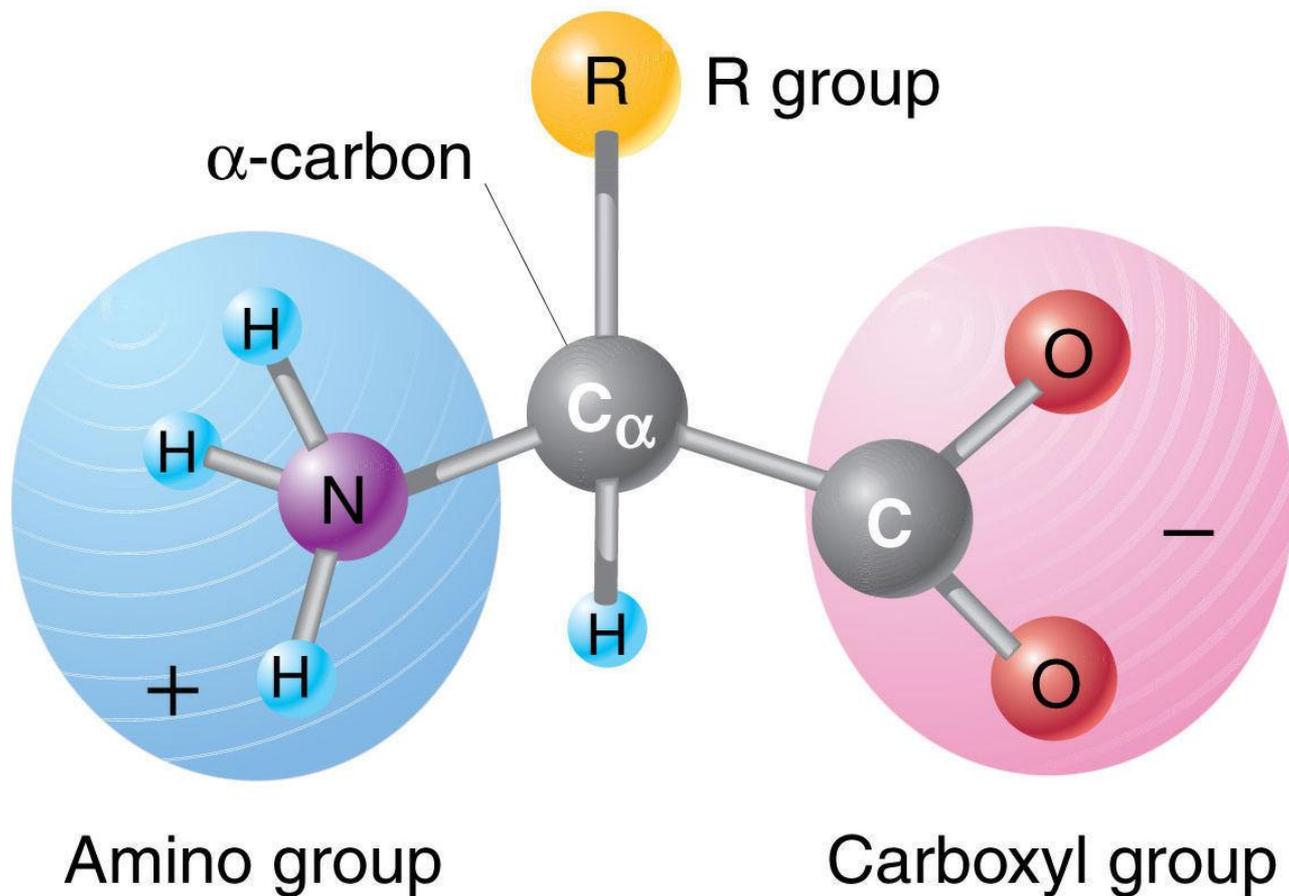
**LANTUS** 10



СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Структура белков



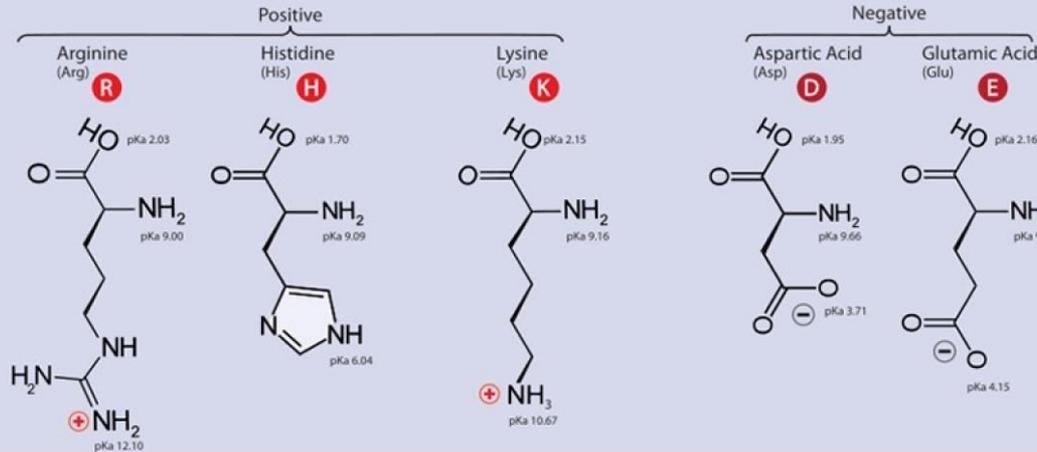
© 2010 Pearson Education, Inc.



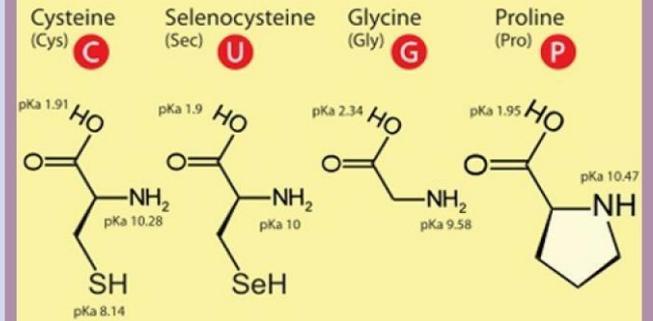
Twenty-One Amino Acids

⊕ Positive ⊖ Negative  
• Side chain charge at physiological pH 7.4

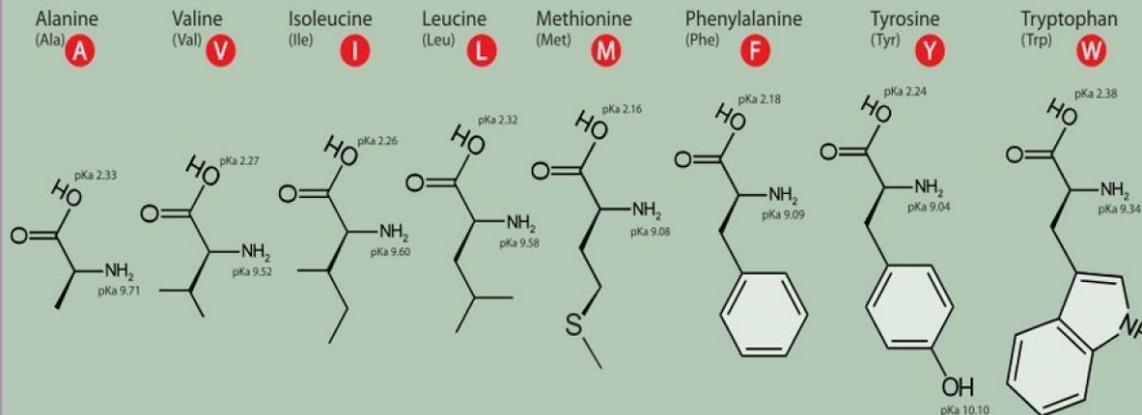
A. Amino Acids with Electrically Charged Side Chains



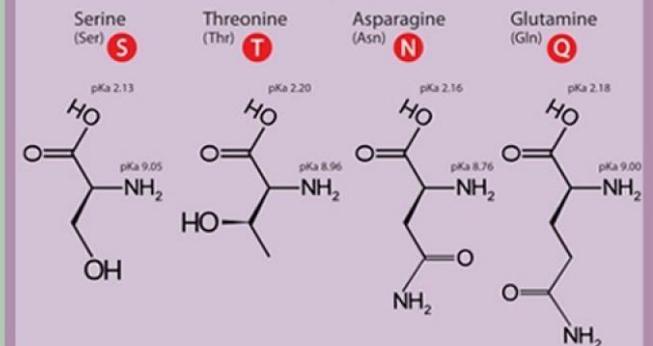
C. Special Cases



D. Amino Acids with Hydrophobic Side Chain



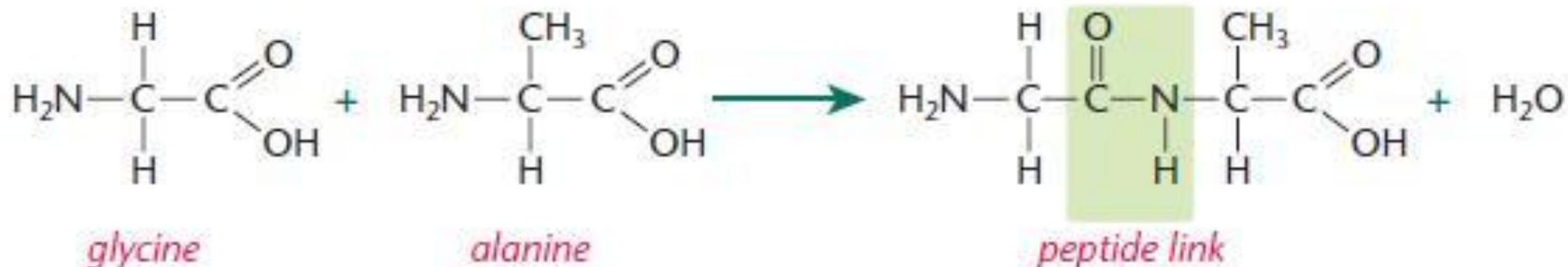
B. Amino Acids with Polar Uncharged Side Chains





СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет



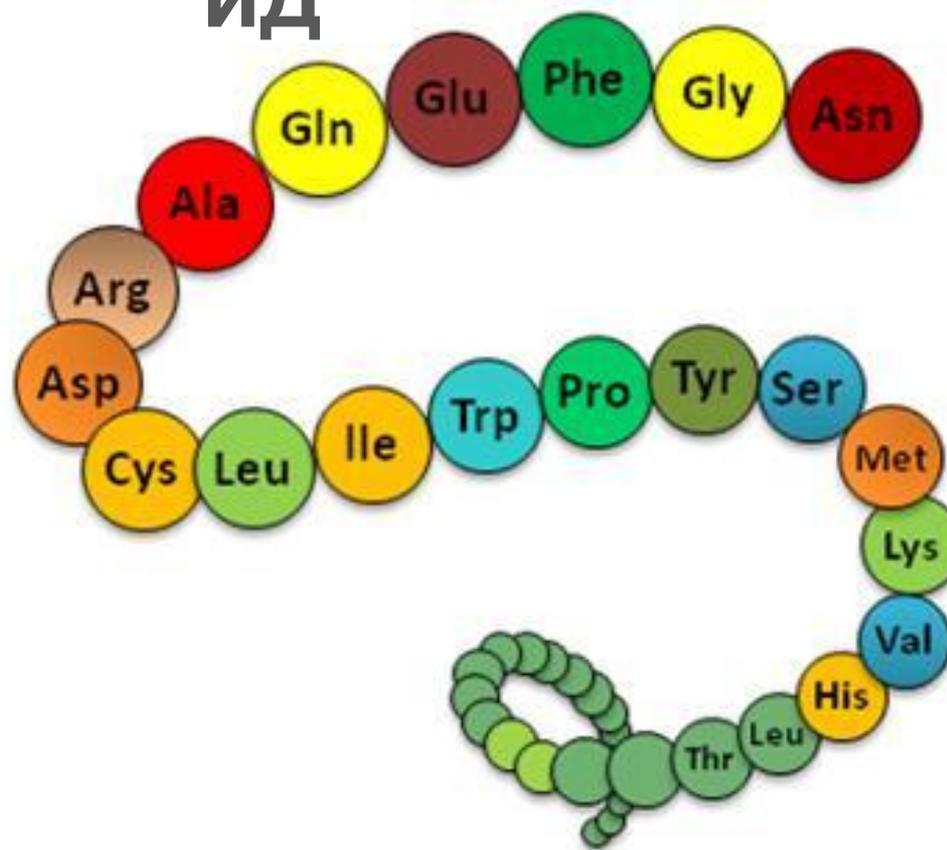


СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# ПОЛИПЕПТ

## ИД

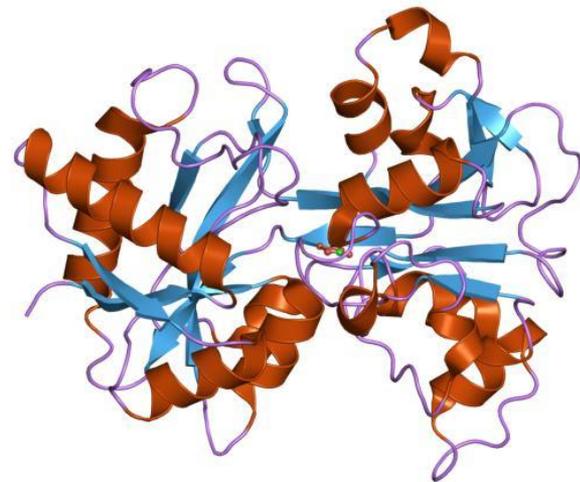
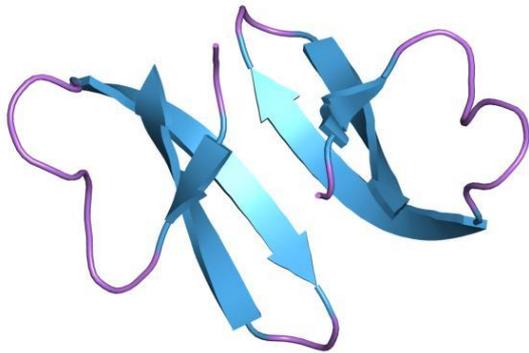




СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Пептид или белок?



~до 30и аминокислотных  
остатка



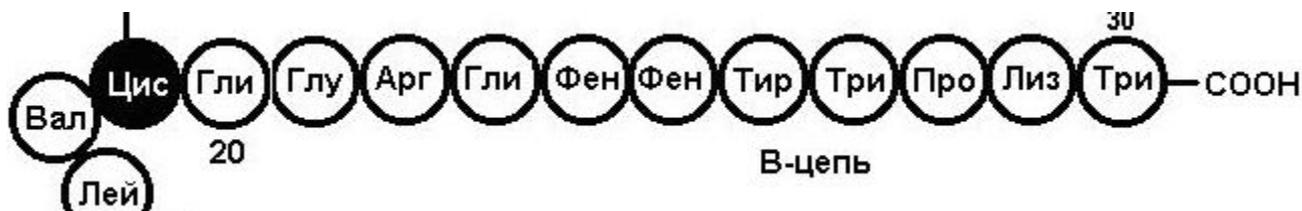
**СПХФУ**

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Уровни организации белков

**Первичная структура** — последовательность аминокислотных остатков в полипептидной цепи. Первичную структуру белка, как правило, описывают, используя однобуквенные или трёхбуквенные обозначения для аминокислотных остатков.

**MRTLAILLAILLVALQAQA**



# Uniprot:



The mission of UniProt is to provide the scientific community with a comprehensive, high-quality and freely accessible resource of protein sequence and functional information.

**UniProtKB**  
UniProt Knowledgebase

**Swiss-Prot (557,992)**  
Manually annotated and reviewed.  
Records with information extracted from literature and curator-evaluated computational analysis.

**TrEMBL (120,243,849)**  
Automatically annotated and not reviewed.  
Records that await full manual annotation.

**UniRef**

The UniProt Reference Clusters (UniRef) provide clustered sets of sequences from the UniProt Knowledgebase (including isoforms) and selected UniParc records.

**UniParc**

UniParc is a comprehensive and non-redundant database that contains most of the publicly available protein sequences in the world.

**Proteomes**

A proteome is the set of proteins thought to be expressed by an organism. UniProt provides proteomes for species with completely sequenced genomes.

**Supporting data**

- Literature citations
- Cross-ref. databases
- Taxonomy
- Diseases
- Subcellular locations
- Keywords

Getting started

UniProt data

Welcome

Deposit

Search

Visualize

Analyze

Download

Learn

## A Structural View of Biology

This resource is powered by the Protein Data Bank archive-information about the 3D shapes of proteins, nucleic acids, and complex assemblies that helps students and researchers understand all aspects of biomedicine and agriculture, from protein synthesis to health and disease.

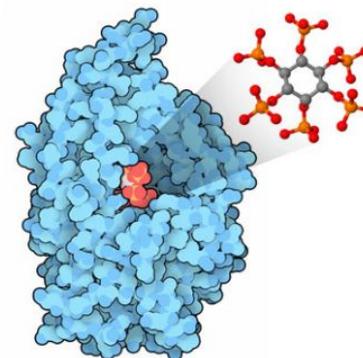
As a member of the wwPDB, the RCSB PDB curates and annotates PDB data.

The RCSB PDB builds upon the data by creating tools and resources for research and education in molecular biology, structural biology, computational biology, and beyond.

### Award-Winning Videos on Antibiotic Resistance



## September Molecule of the Month



Phytase



СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

#### TAXONOMY

Eukaryota (134)  
Bacteria (10)

#### EXPERIMENTAL METHOD

X-ray (128)  
Solution NMR (14)

#### X-RAY RESOLUTION

less than 1.5 Å (7)  
1.5 - 2.0 Å (31)  
2.0 - 2.5 Å (48)  
2.5 - 3.0 Å (33)  
3.0 and more Å (9)  
Refine Query

#### RELEASE DATE

before 2000 (22)  
2000 - 2005 (15)  
2005 - 2010 (62)  
2010 - 2015 (37)  
2015 - today (6)  
Refine Query

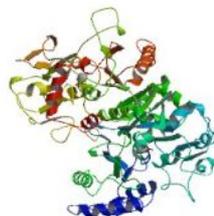
#### POLYMER TYPE

Protein (142)

#### ENZYME CLASSIFICATION

3.4.21: Serine endopeptid ... (122)

◦ `_struct.title`: RECOMBINANT HUMAN DIFERRIC LACTOFERRIN



3D View

### 1BIY

#### STRUCTURE OF DIFERRIC BUFFALO LACTOFERRIN

[Karthikeyan, S.](#), [Yadav, S.](#), [Paramasivam, M.](#), [Srinivasan, A.](#), [Singh, T.P.](#)

(2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr **56** 684-689

**Released:** 1/13/1999

**Method:** X-ray Diffraction

**Resolution:** 3.37 Å

**Residue Count:** 689

**Macromolecule:**

LACTOFERRIN (protein)

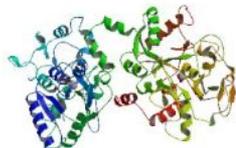
**Unique Ligands:** CO3, FE

**Search term match score:** 330.22

#### Matched fields in 1BIY.cif:

- `_citation.title`: Structure of buffalo lactoferrin at 3.3 Å resolution at 277 K.
- `_entity.pdbx_description`: LACTOFERRIN, FE (III) ION, CARBONATE ION
- `_struct.title`: STRUCTURE OF DIFERRIC BUFFALO LACTOFERRIN
- `_struct.keywords.text`: IRON BINDING PROTEIN, LACTOFERRIN, ANTIBACTERIAL, IRON-BINDING PROTEIN

Download File View File



3D View

### 1BKA

#### OXALATE-SUBSTITUTED DIFERRIC LACTOFERRIN

[Baker, H.M.](#), [Anderson, B.F.](#), [Brodie, A.M.](#), [Shongwe, M.S.](#), [Smith, C.A.](#), [Baker, E.N.](#)

(1996) Biochemistry **35** 9007-9013

**Released:** 11/8/1996

**Method:** X-ray Diffraction

**Resolution:** 2.4 Å

**Residue Count:** 691

**Macromolecule:**

LACTOFERRIN (protein)

**Unique Ligands:** FE, OXL

**Search term match score:** 330.22

Download File View File



СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

Это укладка

упорядоченную

образованию

водородных

связей

между

атомами пептидных групп одной полипептидной

цепи или смежных цепей.

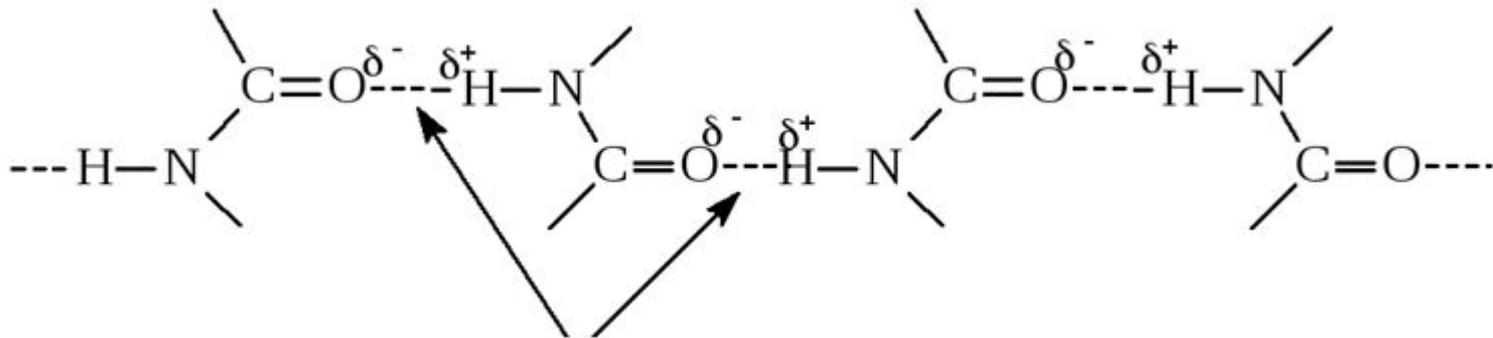
# Вторичная

# структура

цепи в

структуру

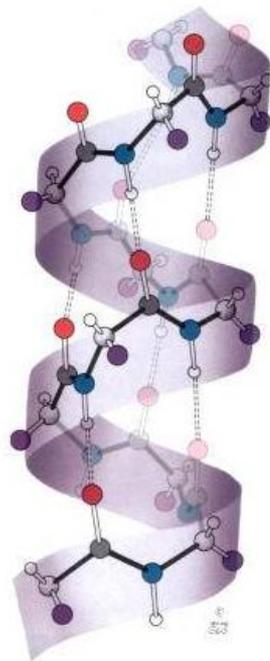
благодаря



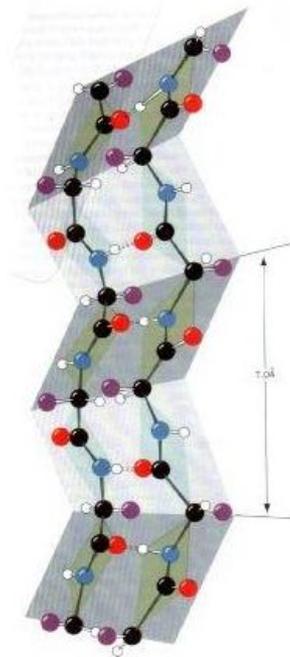


СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет



$\alpha$ -спираль



$\beta$ -складки

## $\alpha$ -Спираль имеет вид регулярной спирали. Формируется благодаря межпептидным водородным связям в пределах одной полипептидной цепи

- *Основные характеристики  $\alpha$ -спирали:*
- – водородные связи образуются между пептидными группами каждого первого и четвертого аминокислотного остатка;
- – витки спирали регулярны, на один виток приходится 3,6 аминокислотных остатков;
- – боковые радикалы аминокислот не участвуют в образовании  $\alpha$ -спирали;
- – в образовании водородной связи участвуют все пептидные группы, что обуславливает максимальную стабильность  $\alpha$ -спирали;
- – поскольку все атомы кислорода и водорода пептидных групп вовлечены в образование водородных связей, то это приводит к снижению гидрофильности  $\alpha$ -спиральных областей;
- –  $\alpha$ -спираль образуется самопроизвольно и является наиболее устойчивой конформацией полипептидной цепи, отвечающей минимуму свободной энергии;
- – препятствуют образованию  $\alpha$ -спирали пролин и оксипролин – в местах их расположения регулярность  $\alpha$ -спирали нарушается и полипептидная цепь легко изгибается (ломается), так как не удерживается второй водородной связью





***β-Структура*** (слоисто-складчатая) – имеет слабо изогнутую конфигурацию полипептидной цепи и формируется с помощью межпептидных водородных связей в пределах отдельных участков одной полипептидной цепи или смежных полипептидных цепей. Различают две разновидности β-структуры

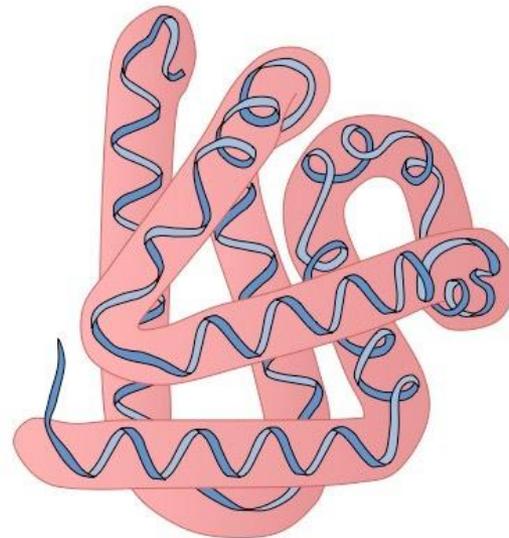
- ***кросс-β-форма*** – представляет собой ограниченные слоистые участки, образованные одной полипептидной цепью белка
- ***полная β-структура*** Этот тип характерен для всей полипептидной цепи, которая имеет вытянутую форму и удерживается межпептидными водородными связями между *смежными параллельными* или *антипараллельными* полипептидными цепями

# Третичная структура

- Это пространственная укладка  $\alpha$ -спирали или полипептидной цепи в **трехмерную структуру** (конформацию). По *форме* третичной структуры белки делят на **глобулярные** (округлые) и **фибриллярные** (нитевидные).



Fibrous Protein



Globular Protein



- **Связи, стабилизирующие третичную структуру** образуются между боковыми радикалами аминокислот и их функциональными группами. Связи могут быть **сильными** (ковалентными) и **слабыми** (полярными и ван-дер-ваальсовыми).

\* При упаковке третичной структуры  $\alpha$ -спираль или полипептидная цепь белка стремится принять энергетически (термодинамически) выгодную форму, характеризующуюся *минимумом свободной энергии*.

В связи с этим *гидрофобные* радикалы аминокислот, избегая воды формируют ван-дер-ваальсовы связи внутри белковой молекулы, а *гидрофильные* группы аминокислот

располагаются ближе к наружной поверхности и связывают воду. В центре белковой глобулы

практически нет воды, а на ее поверхности формируется *гидратная оболочка*.



### **Слабые связи:**

- *гидрофобная связь* (ван-дер-ваальсова) – образуется между гидрофобными (неполярными) радикалами аминокислот;
- *водородные связи* – образуются между полярными незаряженными радикалами аминокислот;
- *ионные или электростатические связи* – образуются между полярными заряженными радикалами аминокислот.

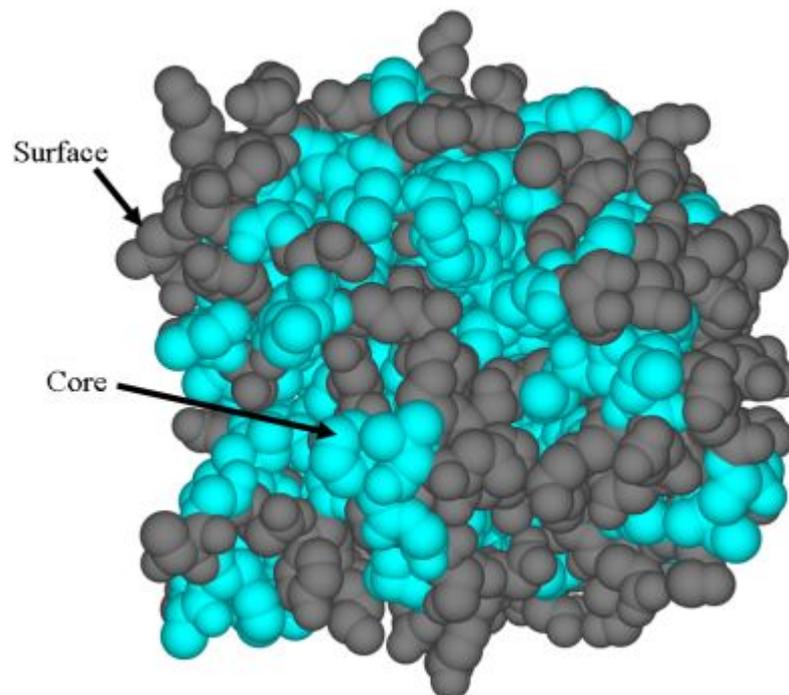
### **Сильные связи (ковалентные):**

- *дисульфидная связь* – образуется между двумя молекулами цистеина
- *псевдопептидная (ложнопептидная) связь* – образуется между карбоксильной группой радикала одной аминокислоты и аминогруппой радикала другой аминокислоты;
- *сложно-эфирная связь* – образуется между гидроксильной группой серина или треонина и карбоксильной группой радикалов глутаминовой и аспарагиновой кислот.



СПХФУ

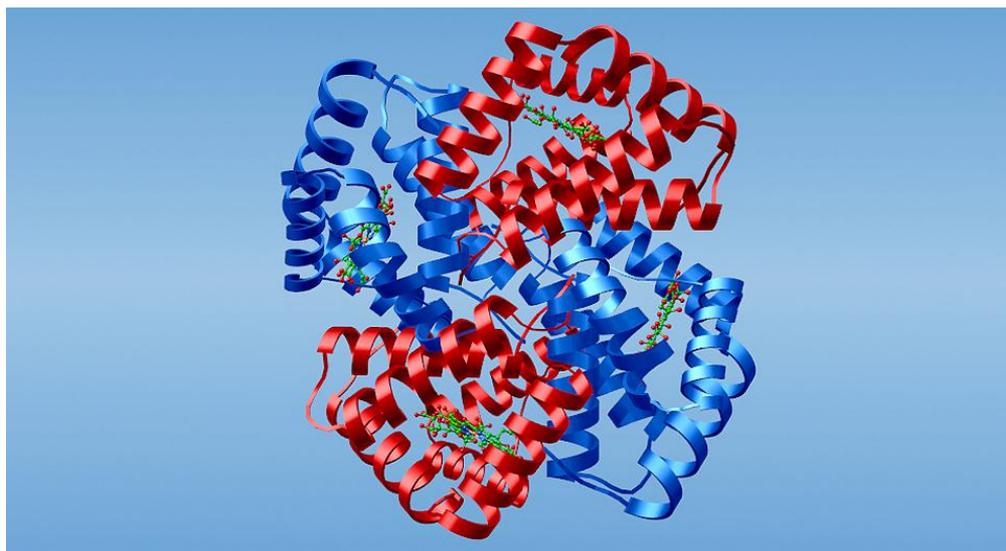
Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет



hydrophilic (gray)  
hydrophobic (cyan)

# Четвертичная структура белка

Некоторые белки построены из нескольких полипептидных цепей, каждая из которых имеет вторичную и третичную структуры. Для таких белков введено понятие четвертичной структуры. Белок с четвертичной структурой называют олигомером, а его полипептидные цепи с третичной структурой – протомеры или субъединицы. Самостоятельной биологической активностью протомеры не обладают. Чаще встречаются димеры, тетрамеры и в пределах десяти, но может быть и больше



# Денатурация

-это лишение белка его природных, нативных свойств, сопровождающееся разрушением четвертичной (если она была), третичной, а иногда и вторичной структуры белковой молекулы, которое возникает при разрушении дисульфидных и слабых типов связей, участвующих в образовании этих структур.



# Фолдинг белка

- процесс пространственной упаковки белковой молекулы, принятия белком строго определенной формы, в которой он выполняет свои функции



**Для реализации своей функции белок должен присутствовал в организме в определенной форме, то есть конформация должна быть «правильной» (нативной).**

информация о трехмерной структуре «заложена» в самой последовательности аминокислот

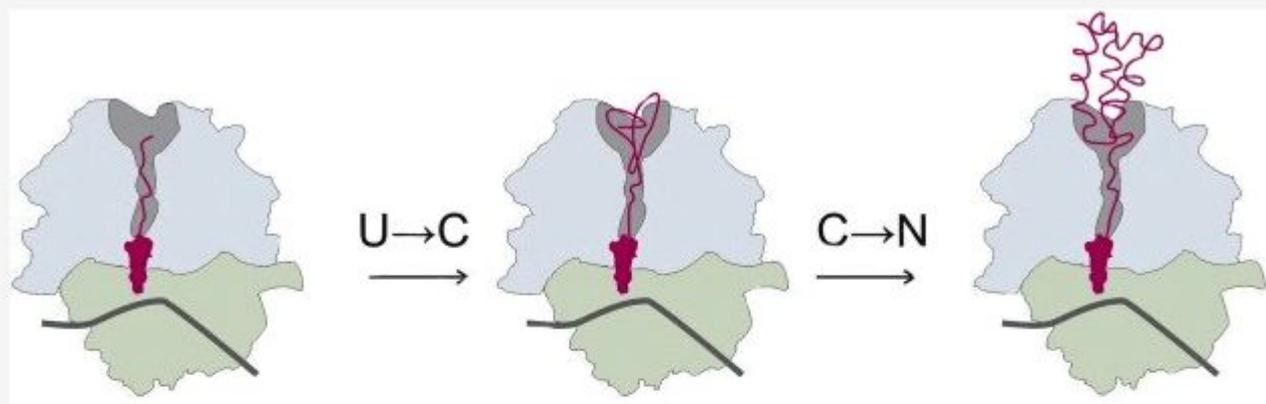


Рисунок 1. Котрансляционный фолдинг маленького  $\alpha$ -спирального домена. Сворачивание полипептидной цепи многих белков начинается уже в рибосоме во время трансляции белка (то есть его синтеза). Созревающий белок выходит из рибосомы через специальный туннель (на рисунке — затемненная область в большой субъединице), который является важным фактором сворачивания цепи [14], [15], причем C-конец цепи (содержащий карбоксильную группу) фиксирован в рибосоме, а N-конец (содержащий аминогруппу) «продвигается» к выходу и «свисает» из него, когда в туннеле накапливается 30–40 аминокислотных остатков [15]. В туннеле могут формироваться компактизированные незрелые структуры,  $\alpha$ -спирали,  $\beta$ -шпильки и маленькие  $\alpha$ -спиральные домены [14]. Котрансляционный фолдинг проходит в две стадии: сначала несвернутая цепь (*U, unfolded*) переходит в компактизированное состояние (*C, compacted*), которая затем приобретает нативную структуру (*N, native*).

# Шапероны

## белок теплового шока

**Класс белка, главная функция которого состоит в восстановлении правильной нативной третичной или четвертичной структуры белка, а также образование и диссоциация белковых комплексов.**

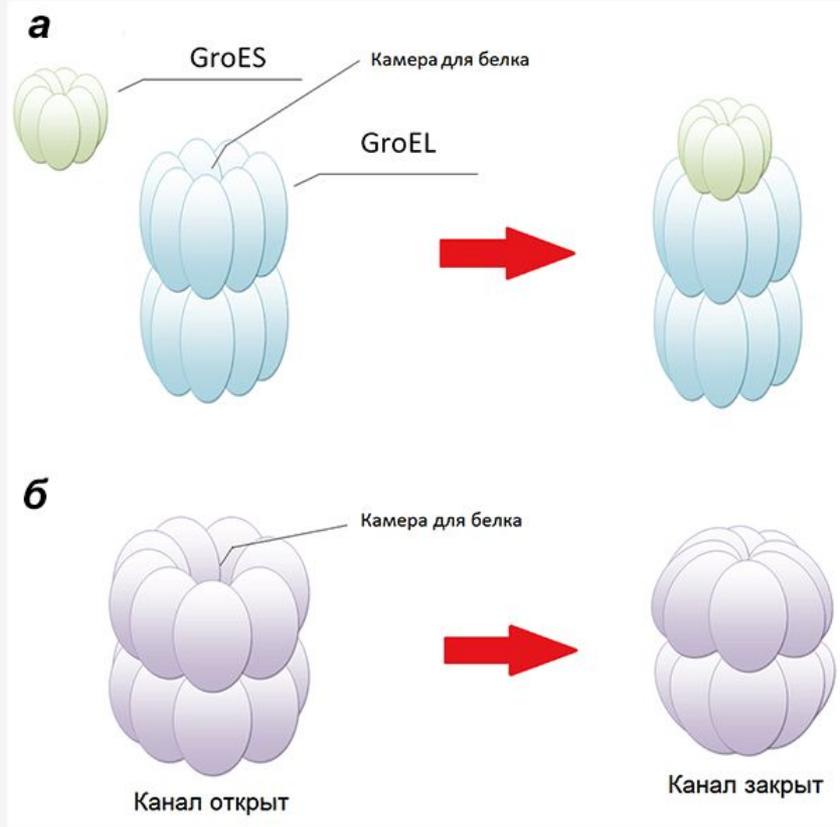


Рисунок 7. Схематическое изображение двух типов шаперонинов — I и II. *α* — Шаперонины I типа характерны для бактерий (шаперон *GroEL* имеет структуру бочонка, составленного из двух колец, в каждом — 7 «блоков»; внутри шаперонина — камера, в которой происходит превращение расплавленной глобулы в нативную; бочонок закрывается «крышкой» — *GroES*); *β* — Шаперонины II типа, характерные для архей и эукариот (здесь каждое из двух колец состоит из 8 «блоков»; закрытие камеры происходит не за счет присоединения «крышки», а по механизму объектива фотоаппарата [28]).



СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет

# Посттрансляционная модификация белка

## Посттрансляционная модификация белков

1. **Удаление** с N-конца метионина или даже нескольких аминокислот специфичными аминопептидазами.
2. Образование **дисульфидных мостиков** между остатками цистеина.
3. **Частичный протеолиз** – удаление части пептидной цепи, как в случае с инсулином или протеолитическими ферментами ЖКТ.
4. Присоединение **химической группы** к аминокислотным остаткам белковой цепи:
  - фосфорной** кислоты – например, фосфорилирование по аминокислотам Серину, Треонину, Тирозину используется при регуляции активности ферментов или для связывания ионов кальция,
  - карбоксильной** группы – например, при участии витамина К происходит  $\gamma$ -карбоксилирование глутамата в составе протромбина, проконвертина, фактора Стюарта, Кристмаса, что позволяет связывать ионы кальция при инициации свертывания крови,
  - метильной** группы – например, метилирование аргинина и лизина в составе гистонов используется для регуляции активности генома,
  - гидроксильной** группы – например, образование гидроксипролина и гидроксилизина необходимо для созревания молекул коллагена при участии витамина С,
  - йода** – например, в тиреоглобулине присоединение йода необходимо для образования предшественников тиреоидных гормонов йодтиронинов,
5. Включение **простетической** группы:
  - углеводных** остатков – например, гликирование требуется при синтезе гликопротеинов.
  - гема** – например, при синтезе гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы,
  - витаминных** коферментов – биотина, ФАД, пиридоксальфосфата и т.п.
6. **Объединение протомеров** в единый олигомерный белок, например, гемоглобин, коллаген, лактатдегидрогеназа, креатинкиназа.

# Сложные белки

**Фосфопротеиды**

**Гликопротеиды**

**Хромопротеиды**

**Металлопротеиды**

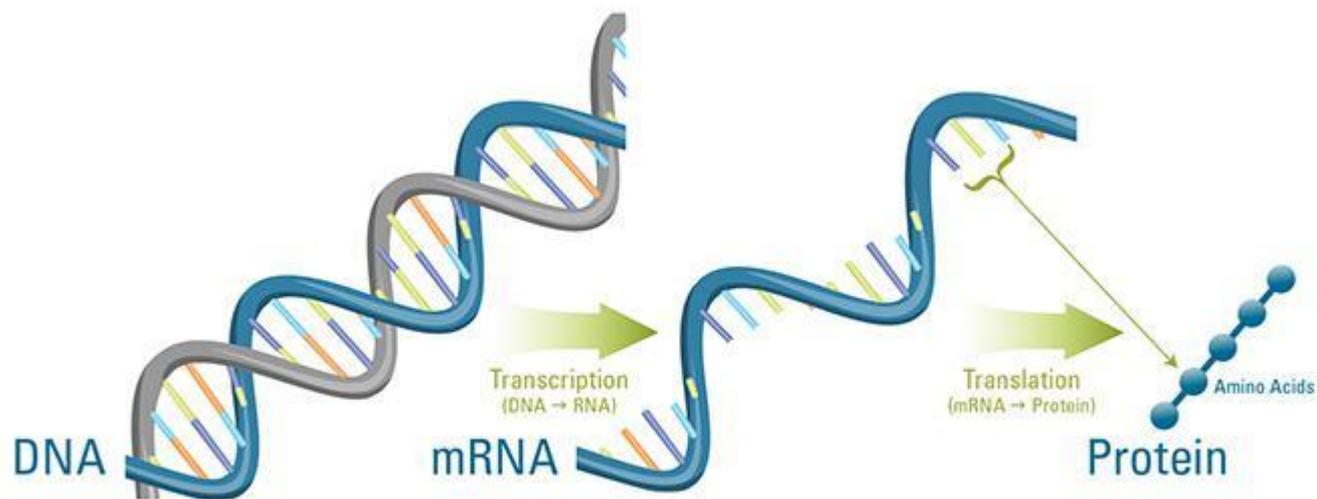
**Липопротеиды**

**Нуклеопротеиды**



СПХФУ

Санкт-Петербургский Государственный  
Химико-фармацевтический Университет



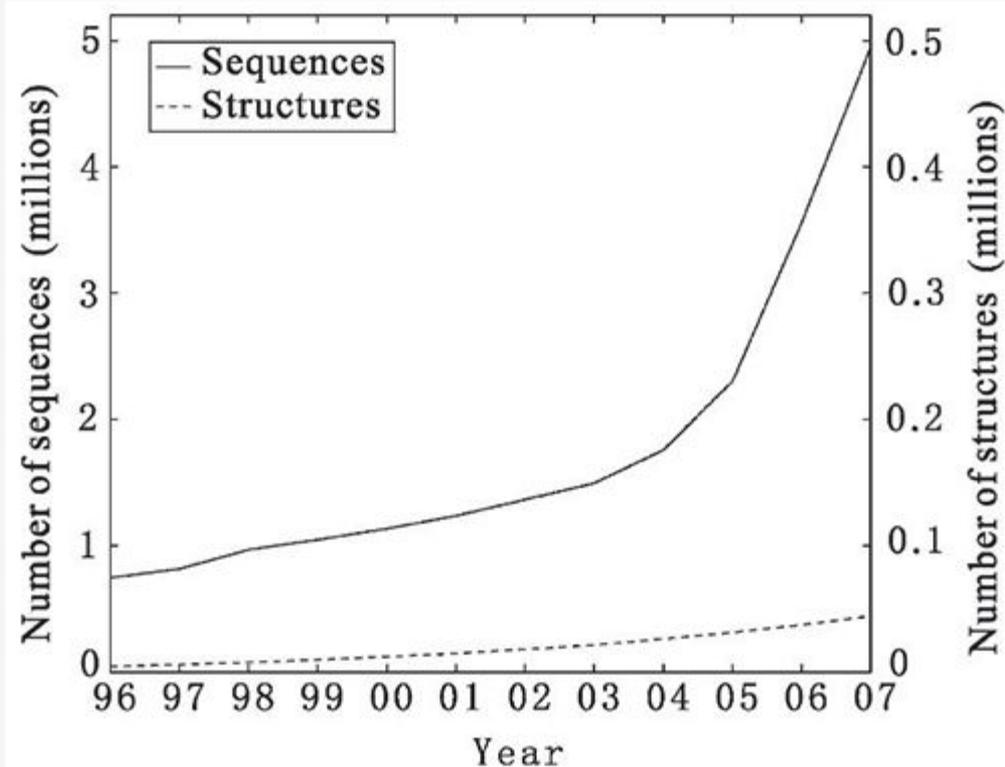


Рисунок 3. Сравнение темпов роста числа известных последовательностей и структур с 1996 по 2007 годы. На горизонтальной оси указываются годы, на левой вертикальной — число последовательностей в миллионах (сплошная линия), на правой вертикальной — число структур в миллионах (пунктирная линия). Четко видно отставание количества известных структур от количества последовательностей. К настоящему моменту разрыв вырос еще сильнее.

# Задачи биотехнолога:



- Идентифицировать
- Проанализировать
- Очистить
- Охарактеризовать химические и биохимические свойства (количество, конформация, активность, чистота)
- Установить механизм
- Найти мишень
- Смоделировать/ модифицировать