



*Кафедра биологической и общей химии*

# Структурная организация белковой молекулы

проф. В.А. Дадали, доц. М.Н. Соколова,  
Павлова Р.Н.

# История кафедры биохимии

Кафедра биологической химии возникла на основе кафедры физиологической химии Психоневрологического института в 1909 г. (Психоневрологический институт был основан Владимиром Михайловичем Бехтеревым в 1907г.)

Первым заведующим кафедрой был профессор **Борис Иванович Словцев.**

С 1912 г. кафедрой заведовал **Михаил Дмитриевич Ильин** – ученик профессоров ВМА А.Л.Данилевского и Н.Д.Зелинского. Круг интересов М.Д. Ильина включал химию белка, лецитинов, биохимию питания.

С 1931 по 1936 г. кафедрой заведовал **Абрам Юделевич Харит.** Кафедра занималась вопросами биохимии ферментов .

С 1936 по 1946 г. кафедрой заведовал **Александр Александрович Шмидт** – крупнейший витаминолог страны. Им создан НИИ витаминологии на основе витаминной лаборатории больницы им. И.И. Мечникова. В этот период были созданы научно обоснованные и экспериментально подтвержденные прописи комбинации различных витаминов, используемые при лечении как авитаминозов, так и других патологий. Особенно важной для медицинской практики является разработка А.А. Шмидтом и К.З. Тульчинской оригинального и технически простого метода получения концентрата аскорбиновой кислоты (вит. С) из наиболее богатого источника витамина С - хвои, который использовался для профилактики цинги в госпиталях Ленинграда во время ВОВ и блокады. А.А. Шмидт в 1946 перешел на работу в Латвийский государственный университет, был избран академиком наук ЛССР, в 1951 г. за работы в области витаминологии ему была присуждена государственная премия,

в 1969 – А.А. Шмидт был избран членом-корреспондентом Академии наук СССР.

С 1946 по 1948г. обязанности зав. кафедрой выполняла доц. **Морозова Е.Н.**

С 1948 по 1967г. кафедру возглавлял проф. **Недзвецкий Сергей Вуклович** – ученик академика А.А. Ухтомского. Кафедра в этот период занималась обменом холестерина, исследованием механизмов развития эндогенной гиперхолестеринемии и влияния на нее витаминов, гормонов и пищевых компонентов. Исследования липопротеинов плазмы крови были одни из первых в отечественной науке.

После ухода Недзвецкого С.В. на пенсию обязанности зав. кафедрой выполнял доц. **Колмаков В.Н..**

С 1967 по 1986г. кафедру биохимии и биохимический отдел ЦНИЛ возглавлял проф. **Соколовский Виктор Владимирович**. В круге его интересов было изучение влияния загрязнителей окружающей среды антропогенного происхождения в том числе влияние промышленных факторов – шума, вибрации, низкоинтенсивных лазерных излучений и электромагнитных полей, двуокиси азота, выбросов биоматериала (белково-витаминных комбинатов), а также космофизических факторов и изучение окислительно-восстановительных реакций (ОВР) организма при различных патологиях: развитии инсультов, черепно-мозговых травмах, токсикозах беременности, сепсисах. Одним из методов оценки реакции биологических систем на эти факторы было выбрано исследование тиол-дисульфидного равновесия – (обратимая реакция окисления тиоловых групп с образованием дисульфидных связей).

Важным итогом этих исследований стала предложенная В.В. Соколовским концепция окислительно-восстановительного механизма неспецифической резистентности организма к действию факторов окружающей среды химической и физической (в т. ч. гелиобиологической) природы, при ведущей роли тиол-дисульфидной редокс системы (ТДС) в этом механизме. Особое внимание в рамках этих исследований было уделено экологическим факторам глобального масштаба – периодическим возмущениям солнечной активности и магнитного поля Земли, что позволило В.В. Соколовскому сформулировать представление о космической регуляции жизни на Земле через окислительно-восстановительное состояние среды, в т. ч. организма человека.

В.В. Соколовский предложил тест регистрации ОВР среды – унитиоловый тест. Эти исследования Соколовского в соавторстве с Э.С. Горшковым, С.Н. Шаповаловым, О.А. Трошичевым, М.Н.

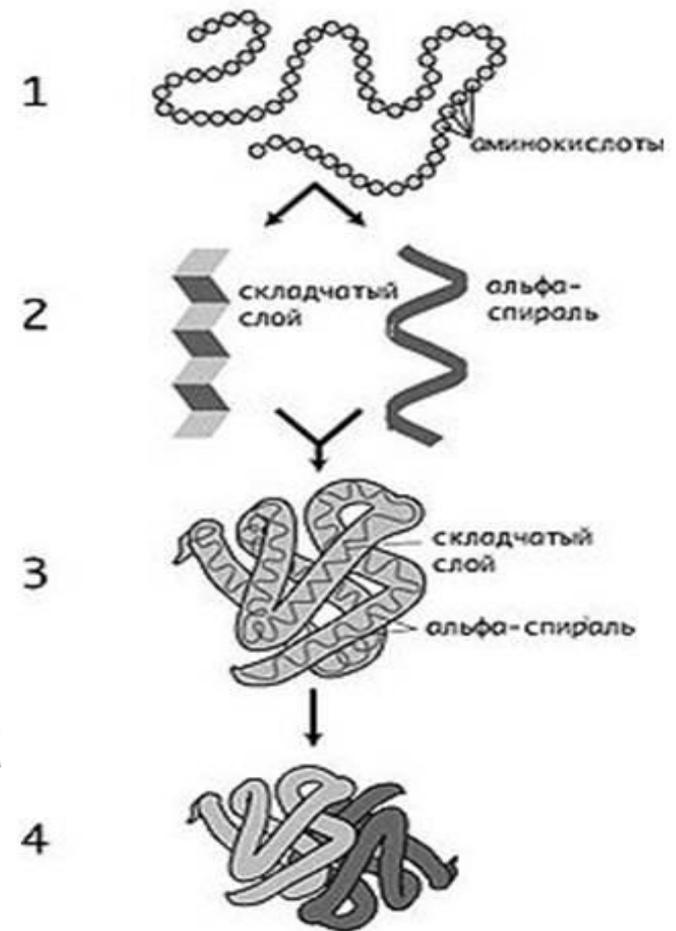
С 1987 по 2011г. кафедрой заведовал проф. **Дадали Владимир Абдулович**. В этот период расширены исследования в области адаптации организмов к неблагоприятным факторам - были проведены исследования по механизмам детоксикации ферментных систем печени и эритроцитов с участием цитохрома Р-450 и ряда ферментов конъюгации, а также исследования ТДС организма. Учитывая безопасность и важное профилактическое значение природных соединений, была развернута разработка рецептур композиций природных веществ и исследования их биологической активности. В настоящее время это направление работы, инициированное проф. Дадали В.А., получило широкое признание в нашей стране и за рубежом

С 2011 по 2014г. кафедрой руководил **проф. Макаров Валерий Геннадиевич**, занимающийся изучением механизмов лечебного действия природных соединений. В настоящее время он возглавляет Институт Фармацеи.

С 2014г. по настоящее время кафедру возглавляет д.м.н. проф. **Гайковая Лариса Борисовна**. Тема ее докторской диссертации «Стратегия мультимаркерной оценки действия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при различных патологических состояниях», в том числе ИБС и бронхиальной астме. В работе исследован липидный спектр, оксидантный стресс, гуморальный и клеточный иммунитет, противовоспалительное действие, гиполипидемическое действие, антиагрегантное, антиаритмическое действие, гипосенсибилизирующее и гипоаллергенное действие препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

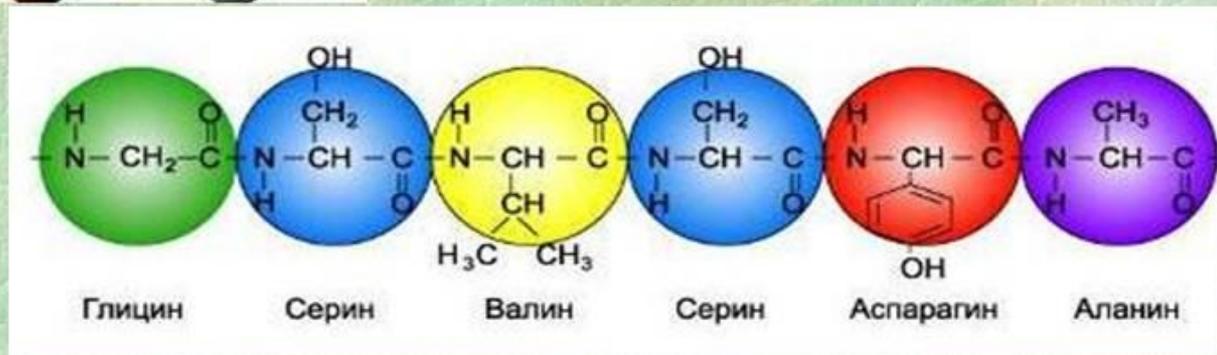
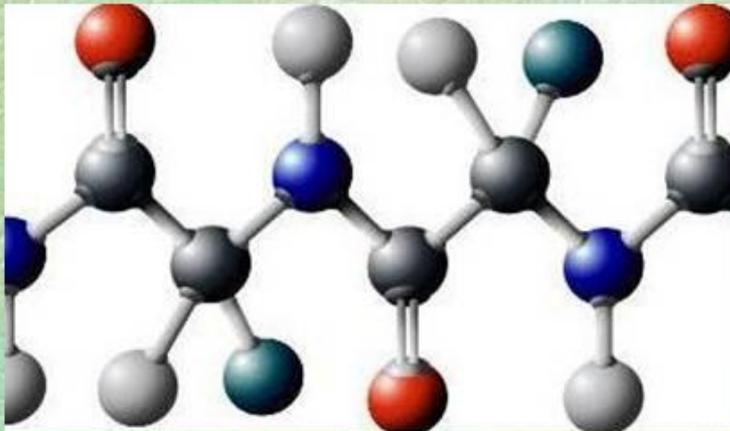
# Структуры белка

- Первичная структура
- ↓
- Вторичная структура
- ↓
- Третичная структура
- ↓
- Четвертичная структура

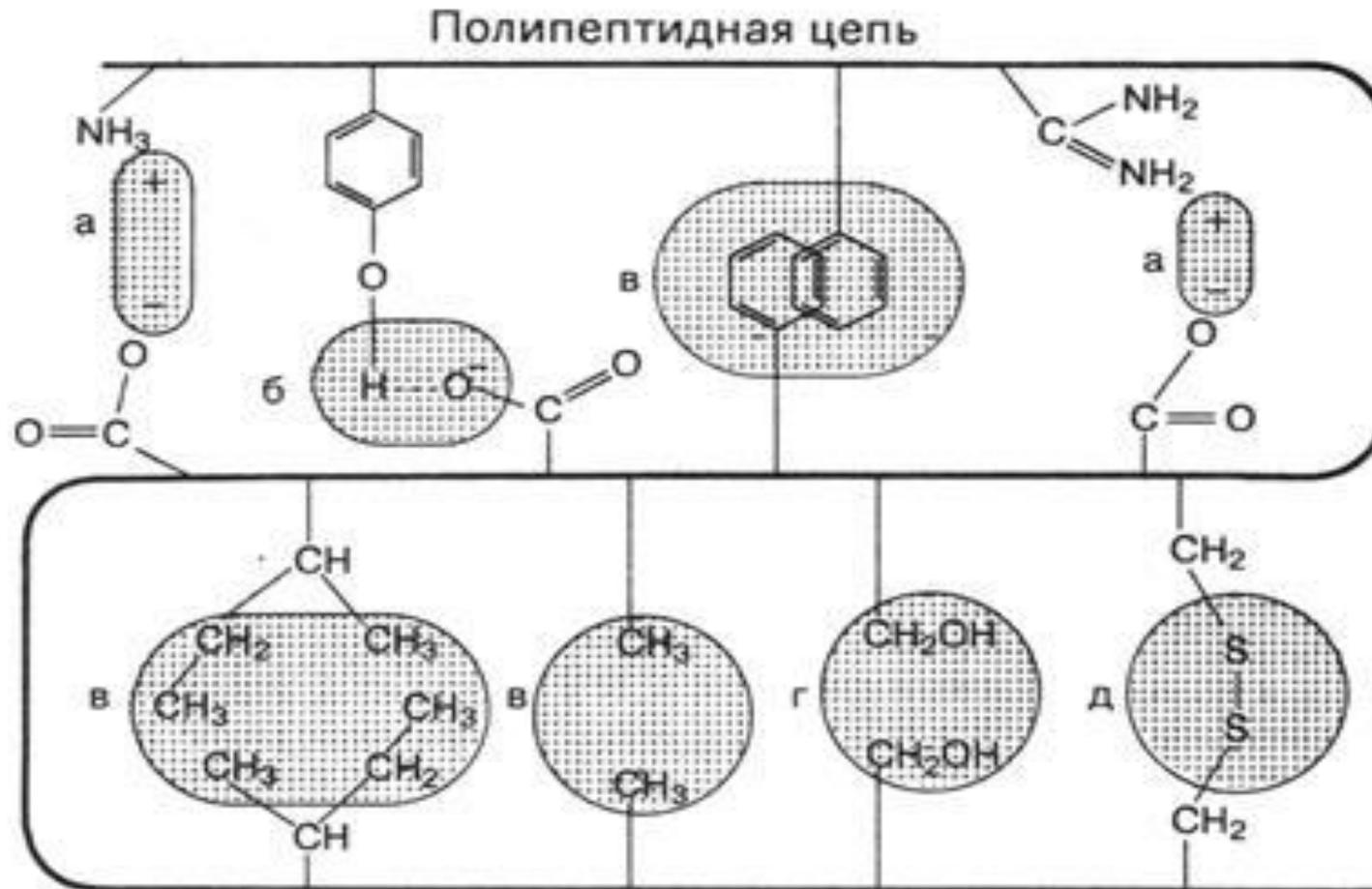


# «Структура белковых молекул»

**Первичная структура** – последовательность соединения аминокислотных остатков в полипептидной цепи

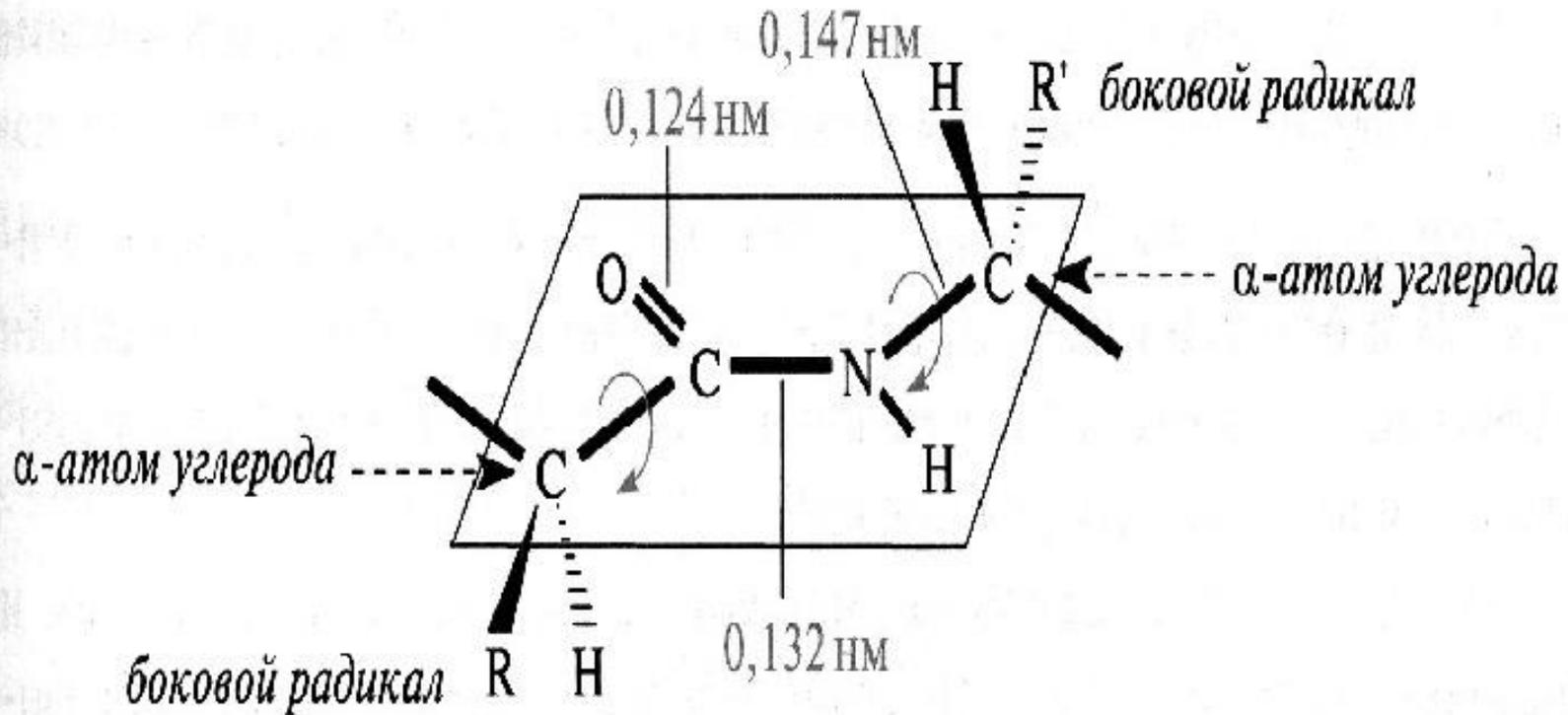


# Типы химических связей, стабилизирующих структуру белка



- Все аминокислоты по своим свойствам делятся на гидрофильные и гидрофобные.
- Последовательность аминокислот определена генетическим кодом в молекуле ДНК.

# Структура пептидной группы



# Свойства пептидной группировки

- прочная ковалентная связь, разрушается только в процессе гидролиза
- четыре атома пептидной группировки лежат в одной плоскости и **вращение вокруг связи –C-N- невозможно**
- возможно свободное вращение вокруг связей –C-C $\alpha$ - и –N-C $\alpha$ - (угол поворота 109°)
- связь –C-N- «полуторная связь»
- атом кислорода карбоксильной группы и атом водорода аминогруппы находятся в транс-положении относительно пептидной связи

# Роль первичной структуры белка

- определяет дальнейшую укладку белка в пространстве, т.е. вторичную, третичную и четвертичную структуру белка
- определяет физико-химические свойства белков
- определяет биологическую функцию белка
- определяет видовую специфичность

При определении первичной структуры белков используются соединения, взаимодействующие с аминокислотной группой, с образованием окрашенного комплекса, например 2,4-динитрофторбензол (метод Сэнджера) или фенилтиотиогидантоин (метод Эдмана). Для определения N-концевой аминокислоты используют ферментативное отщепление, с последующим определением аминокислоты методом хроматографии.

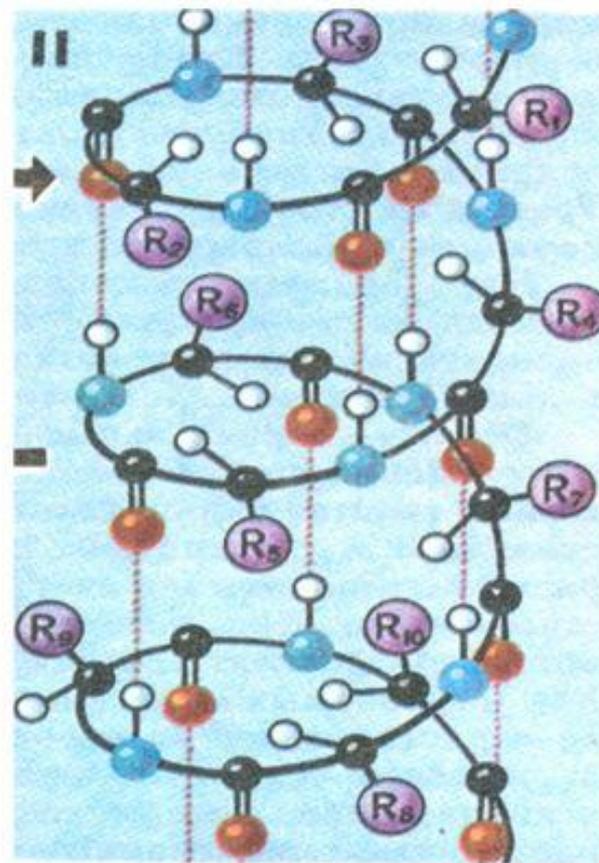
Эти подходы использованы в приборе «секвенаторе». Сэнджером Ф. расшифрована структура инсулина, содержащего 51 аминокислоту (Нобелевская премия 1958 г.), а Дж. Эдельманом и Р. Портером расшифрована структура иммуноглобулина, содержащего 1300 аминокислотных остатка (Нобелевская премия 1972 г.)

# Вторичная структура белка $\alpha$ -спираль (модель Полинга-Кори)

Вторичная – упаковка пептидной цепочки в спираль за счет

особенностей пептидной связи и удерживается водородными связями

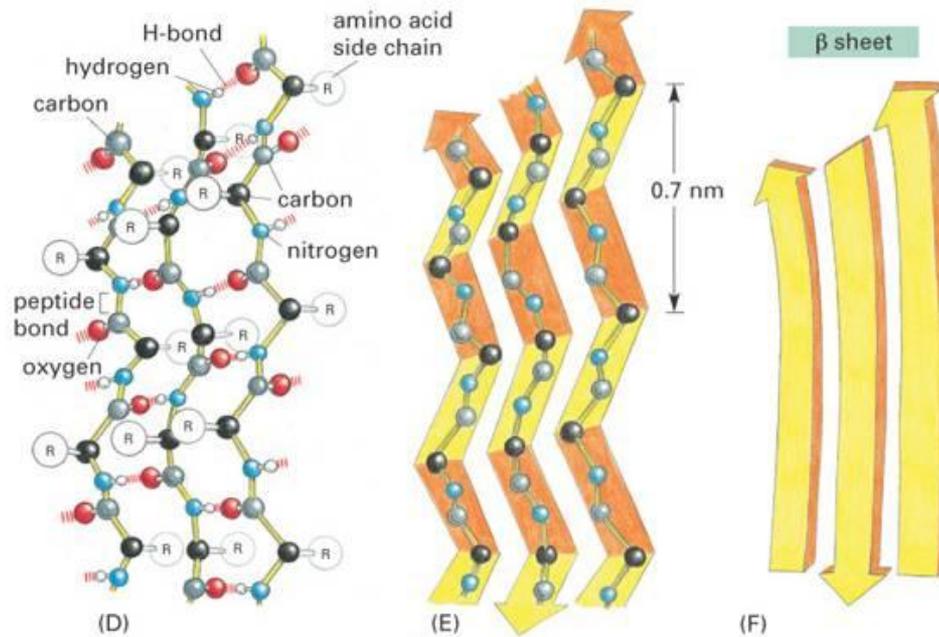
между карбоксильными группами и аминогруппами ( - CO - и - NH - ).



За открытие вторичной структуры белка  
с использованием метода  
рентгеноструктурного анализа  
Л. Полинг получил нобелевскую премию  
(1954 г.) Альфа- структурная  
организация белковой цепи получила  
название «модель Л. Полинга – Р. Кори»

# Вторичная структура белка

- $\beta$ -складки



- $\alpha$ -Спираль правозакрученная по часовой стрелке вокруг оси (правый ход спирали обусловлен L-аминокислотами)
- Для каждого белка характерна своя степень спирализации, которая определяется аминокислотным составом, поэтому можно выделить неспирализованные участки

# Факторы, нарушающие спирализацию

- включение пролина вызывает угол поворота цепи  $135^\circ$
- заряженные радикалы аминокислот (электростатическое взаимодействие)
- объемные радикалы изменяют шаг спирали
- гидрофобные радикалы (гидрофобные взаимодействия)
- образование -S-S- связей

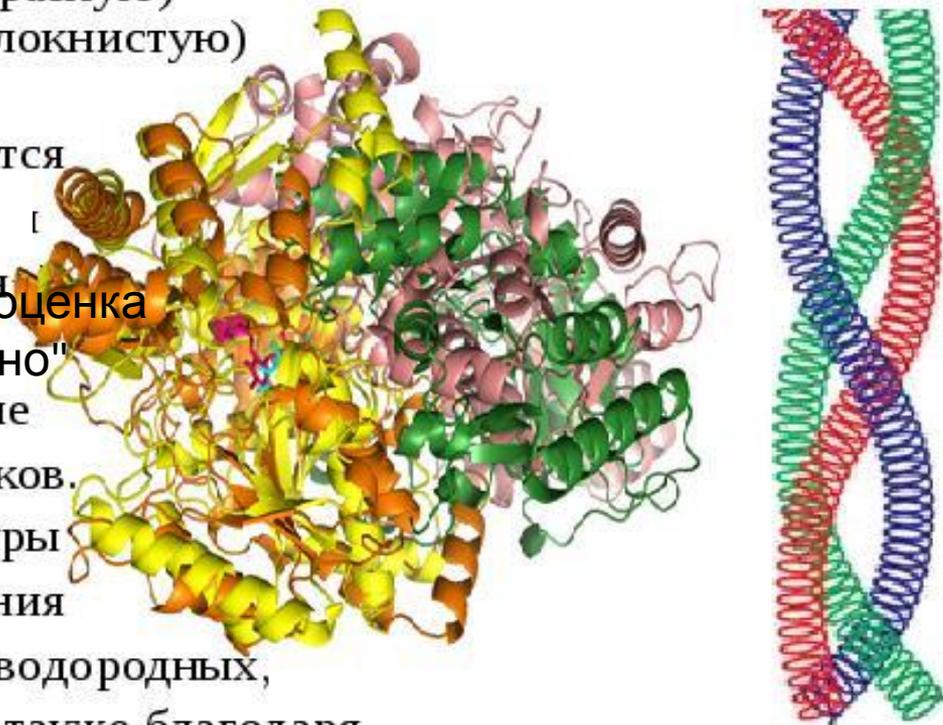
# Третичная структура белка

Третичная структура белка – трёхмерная пространственная ориентация полипептидной спирали или складчатой структуры в определённом объёме. Различают глобулярную (шарообразную) и фибриллярную (вытянутую, волокнистую) третичную структуры.

Третичная структура формируется

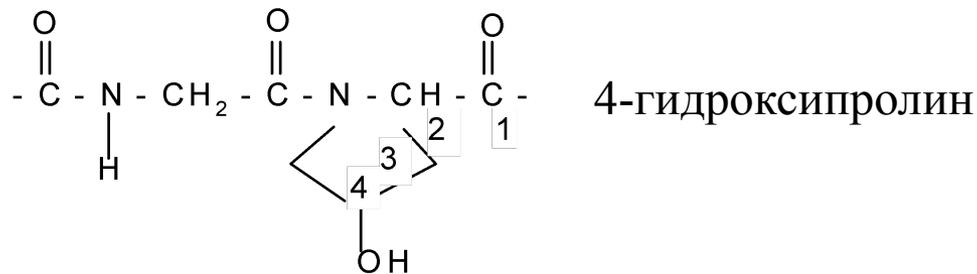
**в цитоплазме**

полностью определяется первичной структурой белка. При этом во взаимодействии вступают боковые радикалы аминокислотных остатков. Стабилизация третичной структуры осуществляется за счёт образования между радикалами аминокислот водородных, ионных, дисульфидных связей, а также благодаря ван-дер-ваальсовым силам притяжения между неполярными углеводородными радикалами (гидрофобные взаимодействия).



# Строение коллагена

Первичную структуру коллагена представляют в виде схемы ГЛИ – X – У (30% -Гли, 21% Про или 4-гидроксипролин и примерно 11% - Ала. X – пролин, У- гидроксипролин или гидроксизин.



Глицин необходим для формирования фибриллярной структуры, пролин и гидроксипролин ограничивают вращение полипептидной цепи. Гидроксипролин участвует в образовании водородных связей между  $\alpha$ -связями.

Вторичная структура коллагена –вытянутая  $\alpha$ -спираль, на один шаг спирали приходится 3 аминокислоты.

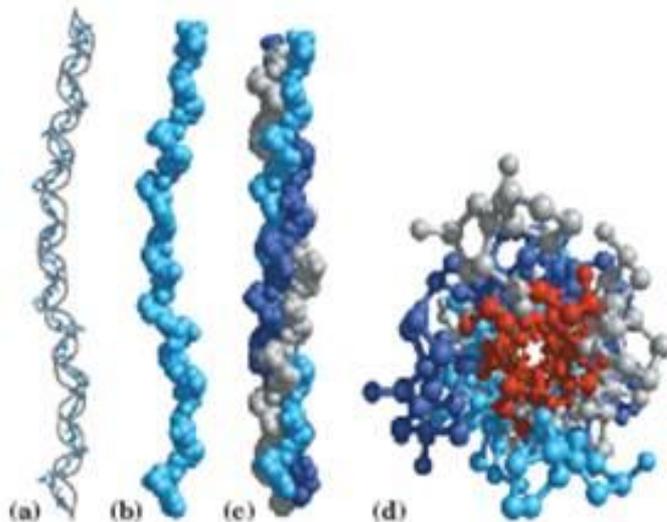
Третичная структура – это три  $\alpha$ -спирали закрученные вокруг друг друга, образуют тропоколлаген – это структурная единица коллагенового волокна.

# Структурные белки

**Коллаген** образует основу сухожилий, хрящей, кожи, зубов и костей.

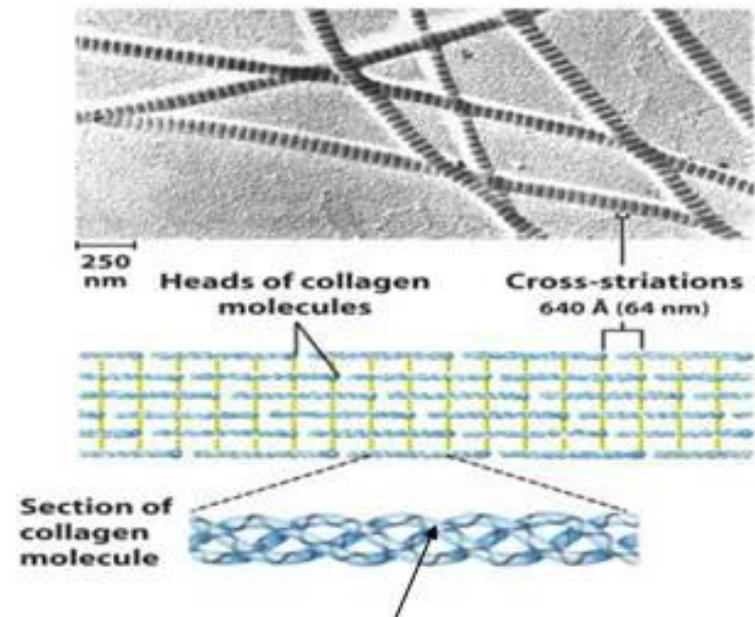
Структурная единица волокон коллагена – **тропоколлаген**.

**Тропоколлаген** – это ассоциат из 3-х навитых друг на друга полипептидных цепей (по 1000 а.к.), каждая из которых образует изломанную спираль особого типа (21% Pro и ГидроксиPro). Фибриллы коллагена нерастяжимы и имеют большую прочность на разрыв.



**Фибриллы  
коллагена**

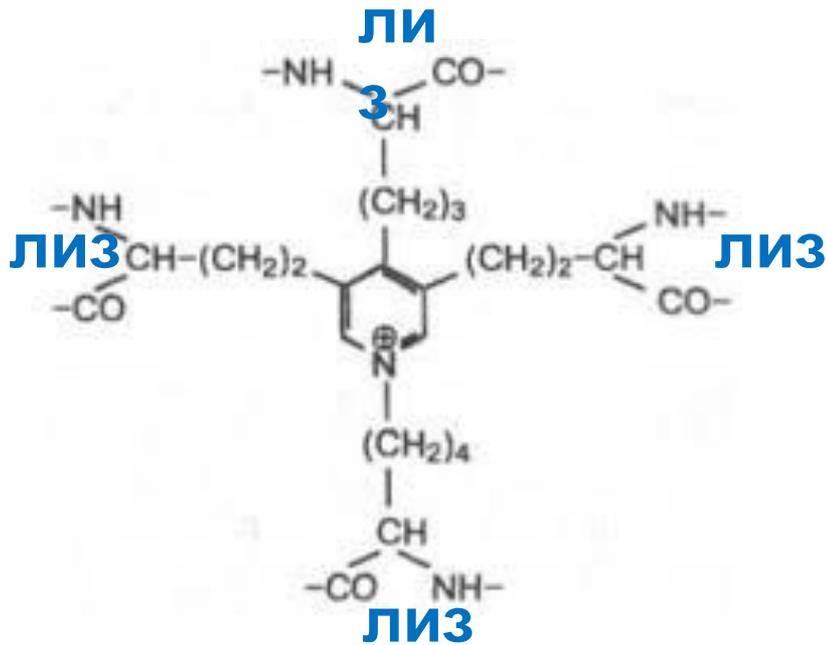
**Коллаген**



**Тропоколлаген**

# Эластин

Сшивки между остатками лизина трех или четырех пептидных цепей эластина образуют **десмозин**



Десмозин

# Роль третичной структуры

- Белок приобретает нативную форму и становится функционально активным за счет **образования функциональных центров.**
- **Регуляторная роль конформационных изменений третичной структуры.** Изменение физико-химического окружения белка:  $t$ ,  $pH$ , присоединение лигандов ведет к обратимым (конформационным) изменениям конформации белка, а следовательно, изменению скорости выполнения его функции, что лежит в основе регуляции.
- Белок реагирует на изменение окружающей среды, следовательно, **конформационные изменения белков лежат в основе адаптации** организма к условиям окружающей среды.

# Шапероны

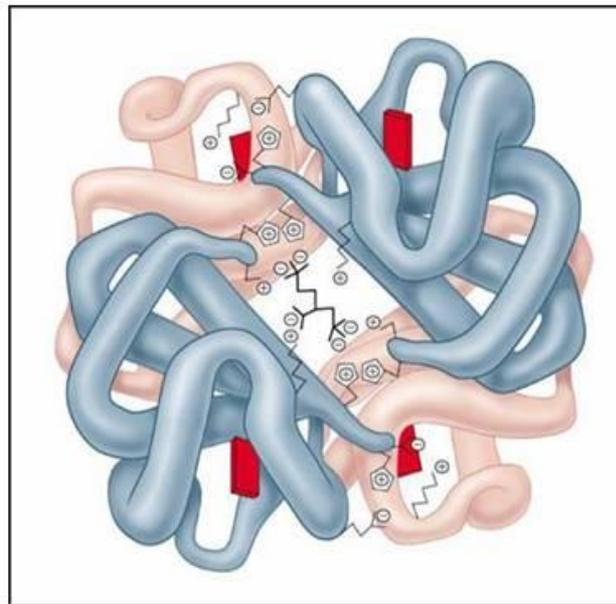
- Роль шаперонов первого типа -формирование нативной пространственной структуры белков или фолдинг. Они обеспечивают завершение формирования третичной структуры белковой молекулы, белок приобретает стабильную нативную (природную) конформацию.
- Роль шаперонов второго типа – «белков теплового шока» - восстановление третичной структуры белка после конформационных (обратимых) изменений в результате воздействия температуры, рН, присоединения лигандов.

# Четвертичная структура белка

## *Четвертичная структура.*

Характерна для сложных белков, молекулы которых образованы **двумя и более глобулами**. Субъединицы удерживаются в молекуле благодаря нековалентным связям, в первую очередь водородным и гидрофобным, **ИОННЫМИ**.

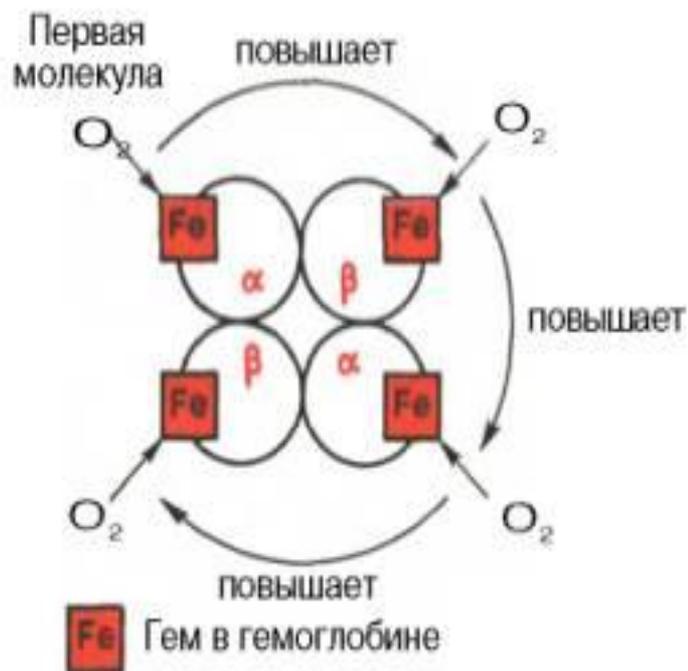
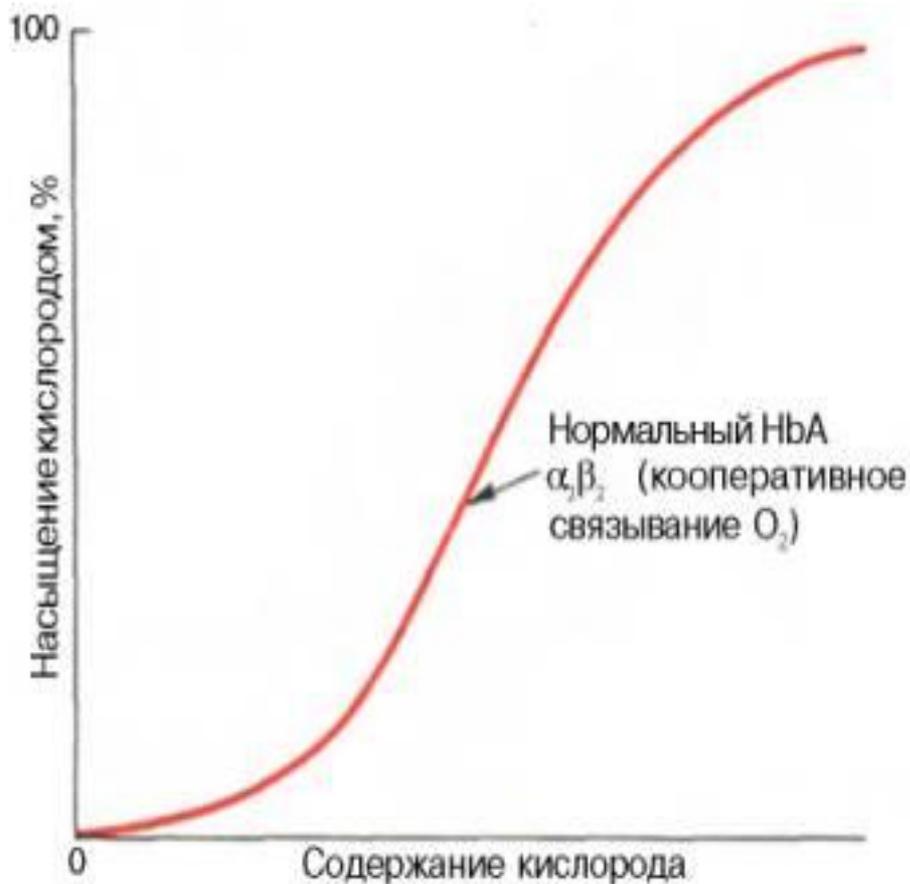
Наиболее изученным белком, имеющим четвертичную структуру, является *гемоглобин*. Он образован двумя  $\alpha$ -субъединицами (141 аминокислотный остаток) и двумя  $\beta$ -субъединицами (146 аминокислотных остатков). С каждой субъединицей связана молекула **гема**, содержащая железо.



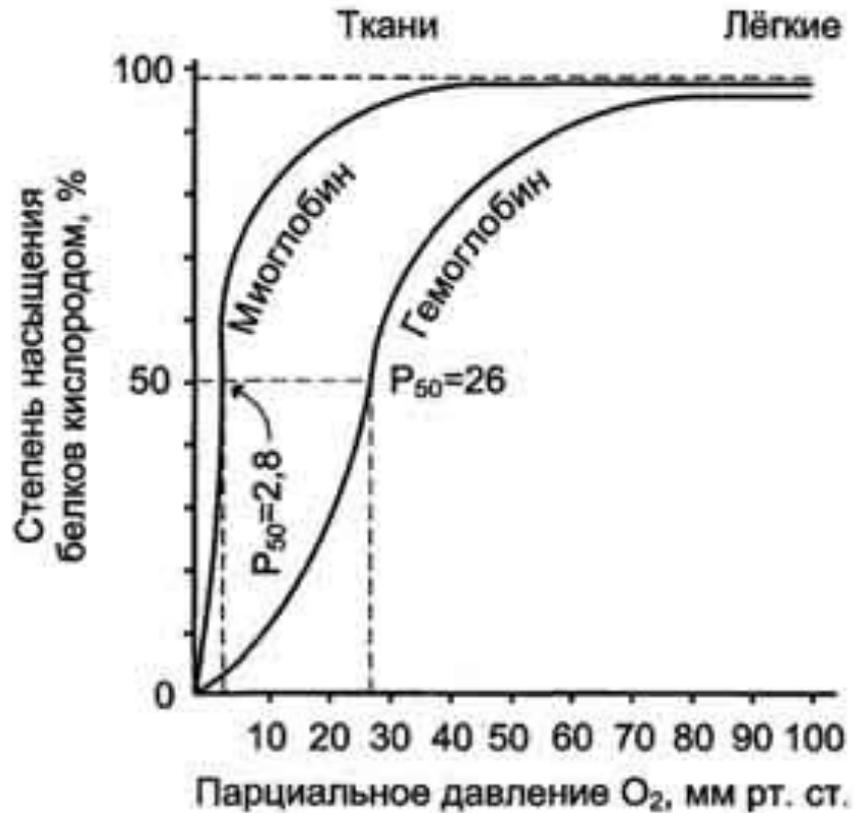
# Биологическая роль четвертичной структуры

- Комплекс белковых субъединиц в четвертичной структуре становится функционально активным
- Появление кооперативного эффекта
- Появление регуляторного центра за счет наличия дополнительных субъединиц

# Кривая насыщения гемоглобина кислородом



# Кривая насыщения гемоглобина и миоглобина кислородом



## Четвертичная структура фермента

- Большинство ферментов, имея четыре уровня структурной организации, **состоят из нескольких субъединиц (протомеров)**.
- Вследствие этого ферментам присуща множественность форм субъединичной их молекулярной организации.
- Один и тот же фермент может быть построен из разного набора субъединиц, формирующих **ИЗОЭНЗИМНЫЙ (ИЗОФЕРМЕНТНЫЙ)** ряд.
- **Изоферменты** - это генетически детерминированная физико-химическая разновидность молекулярных форм фермента, катализирующих одну и ту же реакцию.
- Например, лактатдегидрогеназа имеет пять изоформ (**ЛДГ<sub>1-5</sub>**)
- Наиболее изучены изоферменты лактатдегидрогеназы (ЛДГ). К ним относятся ЛДГ1, ЛДГ2, ЛДГ3, ЛДГ4, ЛДГ5 имеющих разную локализацию по тканям и органам, **т.е. изоферменты органоспецифичны**.

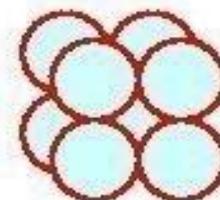
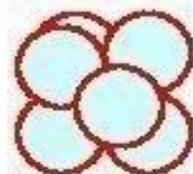
## Изоферменты

**Изоферменты** – это множественные формы одного фермента, катализирующие одну и ту же реакцию, и отличающиеся химическим составом

**Изоферменты** отличаются:

- сродством к субстрату (разные  $K_m$ ),
- максимальной скорости катализируемой реакции,
- электрофоретической подвижности,
- разной чувствительности к ингибиторам и активаторам,
- оптимуму pH
- термостабильности

Изоферменты имеют четвертичную структуру, которая образована четным количеством субъединиц (2, 4, 6 и т.д.):



У белков с четвертичной структурой и разными субъединицами за счет меньшего количества генов создается большее разнообразие форм.

# Функции белков

- Структурная
- Каталитическая (белки-ферменты)
- Регуляторная (гормоны белковой природы и регуляторные пептиды)
- Транспортная (альбумины и глобулины крови, специализированные транспортные белки, например: трансферрин, церулоплазмин, ретинол связывающий белок и т.д.)
- Защитная (белки иммунной системы, системы свертывания крови, систем детоксикации)
- Сократительная (белки мышечной ткани)
- Рецепторная

# Классификация белков по составу

- **Простые белки** – состоят только из белковой части (альбумин, гистоны, глобулины, пепсин)
- **Сложные белки** – состоят из белковой и небелковой части
- *Хромопротеины*
- *Нуклеопротеины*
- *Гликопротеины*
- *Фосфопротеины*
- *Липопротеины*
- *Металлопротеины*