

# Введение в биохимию. Структура и функции белков





# История кафедры





# История кафедры





# История кафедры





# История кафедры





# История кафедры





# История кафедры





# История кафедры



# История кафедры



# История кафедры



# История кафедры







# КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

# Трудности изучения биохимии

## Объективные:

- Знание предметов, на которых базируется изучение дисциплины (общая и органическая химия, физическая и коллоидная химия, биология);
- Тесное переплетение с изучаемыми предметами (физиология, фармакология, гистология, анатомия);
- Учебники;
- ЕГЭ.

## Субъективные:

- Нестабильная база химических знаний;
- Нежелание работать по-настоящему;
- Неумение и нежелание работать на лекциях.



**БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ** – наука о химическом составе живой ткани и химических процессах, происходящих в живом организме и лежащих в основе его жизнедеятельности.





**Предмет изучения биохимии –**  
**живая ткань, познание ее сущности, т.е.**  
**качественного отличия живого от неживого.**



# Задачи изучения биохимии

- **Стратегическая задача** – выяснение вопроса: каким образом система, состоящая из неживых биомолекул приобретает **свойства живого организма**.
- **Тактические задачи** (для каждого вуза и даже факультета различные), для лечебного факультета:
  - Уяснить **взаимосвязь** между структурой, свойствами, обменом и функциями химических соединений в живой клетке и осознать их значение для организма в норме и патологии;
  - Усвоить **механизмы регуляции и нарушения обмена и функций** различных химических соединений;
  - Получить представления о **принципах биохимической диагностики** и коррекции нарушений обменных процессов



## В зависимости от подхода к изучению живой ткани биохимия делится на 3 раздела (деление условное):

- **Статическая** занимается исследованием **химического состава** организма (как качественного, так и количественного).
- **Динамическая** изучает **превращение** химических соединений во взаимосвязи с превращениями **энергии** в процессе жизнедеятельности.
- **Функциональная** выясняет связи между строением химических соединений и процессами их **видоизменений с функцией** тканей и органов.



# Методы исследования в биохимии

Общая их черта – исследуемое химическое соединение или их набор вводится в систему, обладающую **свойствами живого** (целостный организм, переживающий орган, тканевой срез, тканевая или клеточная культура, экстракты или гомогенаты тканей, бесклеточные системы), затем выясняется судьба химических соединений с помощью методов анализа других наук (биологии, химии, физики и т.д. – изотопный, полярография, рентгеноструктурный анализ, ультрацентрифугирование, электрофорез, спектроскопия и т.п.).



# Общие особенности живой ткани

- **Сложный и высокий уровень организации** (в состав одноклеточных организмов входит до 5 тыс. органических соединений, у человека в одной клетке до 5 млн. белков);
- Каждая составная часть живого организма имеет **специальное назначение** и выполняет строго определенную **функцию**;
- **Способность извлекать** из окружающей среды и преобразовывать **энергию**, которая расходуется на построение и поддержание специфической структуры (аутотрофы используют энергию солнечных лучей, а гетеротрофы используют энергию химических связей);
- Способность к точному **самовоспроизведению**;
- **C, H, O и N** - на 99% из этих элементов состоит живая ткань (неживая - **O, Si, Al и Na**).



# Строение живой ткани (иерархия клеточной структуры)

**Предшественники** ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{N}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  – получают из внешней среды)

Через промежуточные соединения

## Строительные блоки

**Моносахара** (D-глюкоза, D-рибоза)    **Аминокислоты** (20) (L-ряда)    **Нуклеотиды** (А, Г, Ц, Т, У)    **Жирные кислоты** (пальмитиновая к-та, глицерин, холин)

## Макромолекулы

Полисахариды    Белки    Нуклеиновые кислоты    Липиды

## Надмолекулярные комплексы

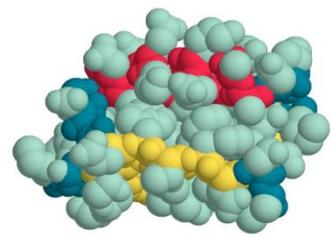
Мультиферменты    Гликопротеиды    Липопротеиды    Нуклеопротеиды

## Органеллы

Ядро    Митохондрии    Хлоропласты    Лизосомы и т.д.

**Клетка (признаки живой ткани)!!!**

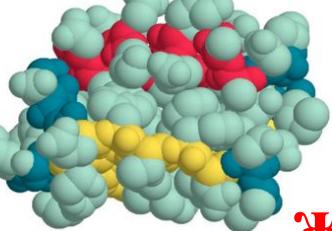




**БЕЛКИ** (протеины- «первый, главный» - лат.) — высокомолекулярные соединения, состоящие из L-аминокислот, соединенных пептидными связями.

Первым открыт в 1806 г. **АСН**, последняя аминокислота в 1938 г. **ТРЕ**



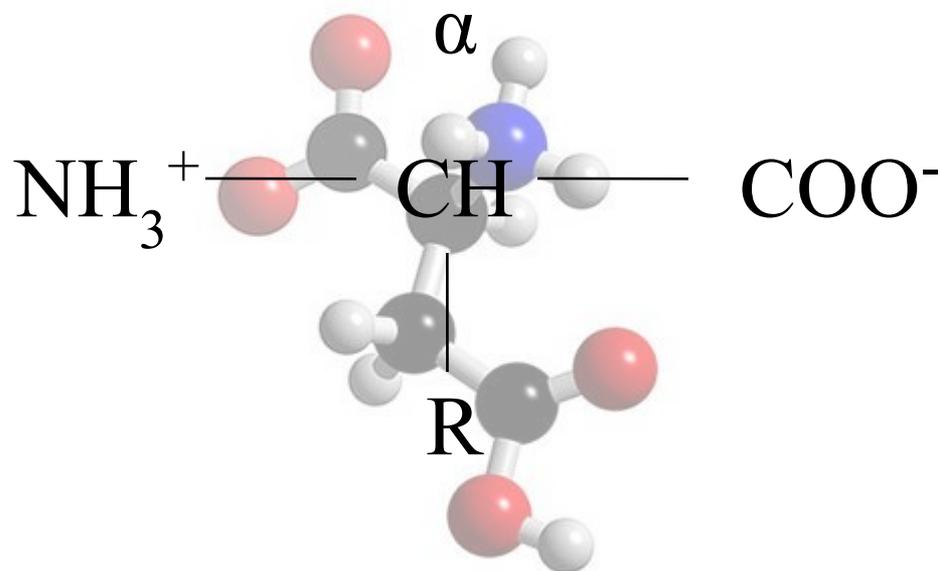


# Особенности белков, определяющие жизнедеятельность живых организмов

- Бесконечное **разнообразие структуры** и вместе с тем высокая видовая специфичность (предопределяет многообразие организмов);
- Крайнее **многообразие** физических и химических **превращений** (многообразие функций, выживаемость);
- Способность к **внутримолекулярным** взаимодействиям (адаптация к изменению внешних условий, выживаемость);
- Способность **отвечать на внешнее воздействие** закономерным изменением конфигурации **с последующим восстановлением** структуры (приспособляемость);
- Склонность **к взаимодействию** с другими химическими соединениями и образованию надмолекулярных комплексов и структур;
- Наличие **биокаталитических** свойств.



# Общая формула аминокислот





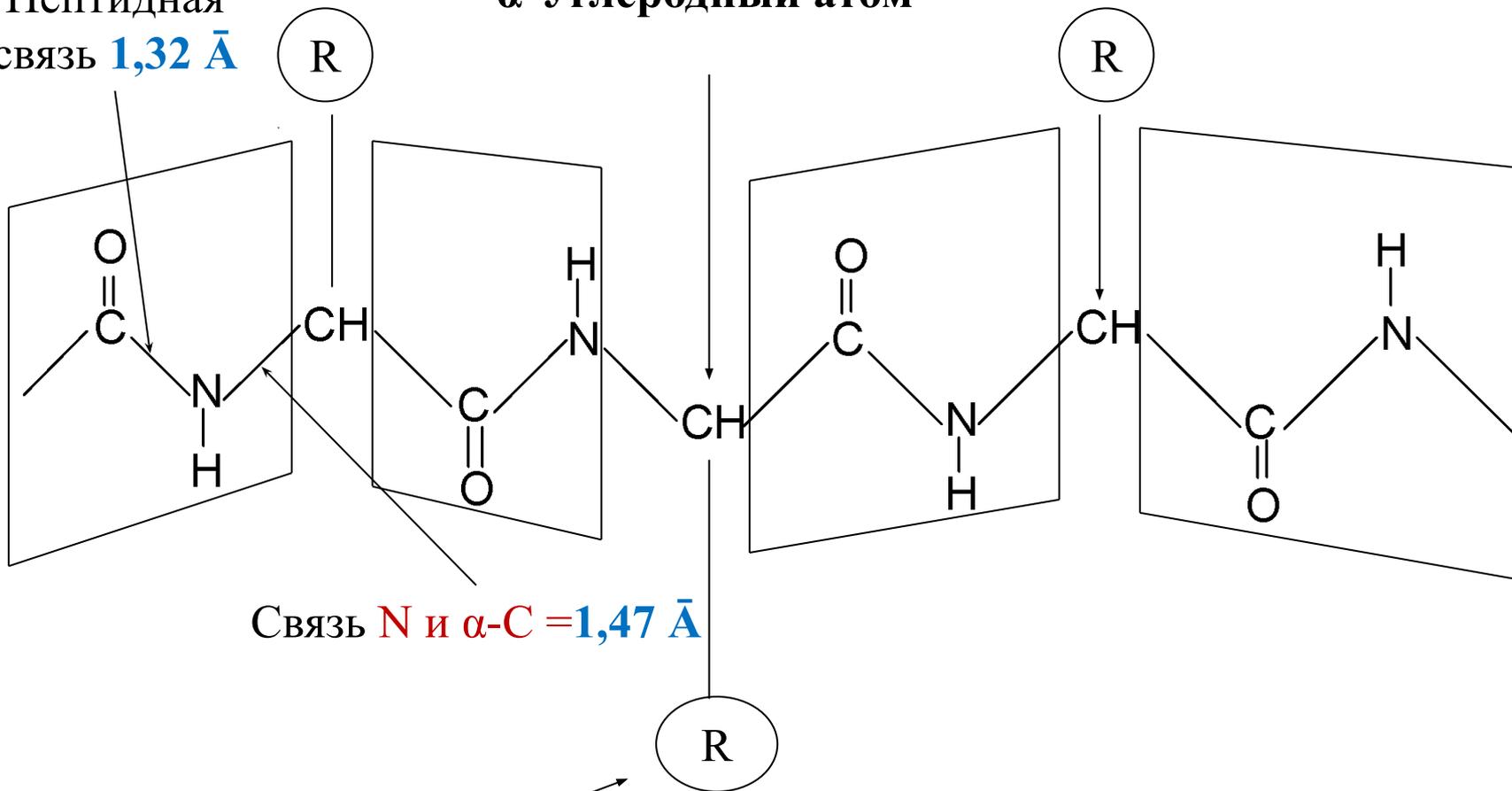
## Закономерности строения полипептидной цепи

- Остов полипептидной цепи составляет монотонно чередующиеся химические группы **-NH-CH-CO-**, окруженные разнообразными по химической структуре радикалами аминокислот;
- **С** и **N** в остове полипептидной цепи расположены в одной плоскости, а **H**  $\alpha$ -углеродного атома и **R** направлен к этой плоскости под углом  $109^\circ$ ;
- В соседних аминокислотах расположение **H** и **R** противоположно;
- Расстояние между атомами **С** и **N** в пептидной связи  $1,32 \text{ \AA}$  (**N** и  $\alpha$ -**С** –  $1,47 \text{ \AA}$ , а между **С** и **N** в двойной связи –  $1,25 \text{ \AA}$ )



Пептидная  
связь **1,32 Å**

**$\alpha$ -Углеродный атом**



Связь N и  $\alpha$ -C = **1,47 Å**

Радикал аминокислоты



# Уровни организации белковой молекулы

**Первичная структура белков** характеризует линейную последовательность аминокислотных остатков в полипептидной цепи.

## Закономерности первичной структуры белка

- Белки имеют **нерегулярную последовательность** аминокислотных остатков;
- Для каждого белка в организме характерна своя определенная последовательность аминокислот (**уникальность**);
- Практически нет белков, в которых встречаются подряд **более трех одинаковых аминокислот**;
- Белки, входящие в различные организмы, но выполняющие сходные функции, имеют **небольшие различия в первичной структуре (универсальность)**;



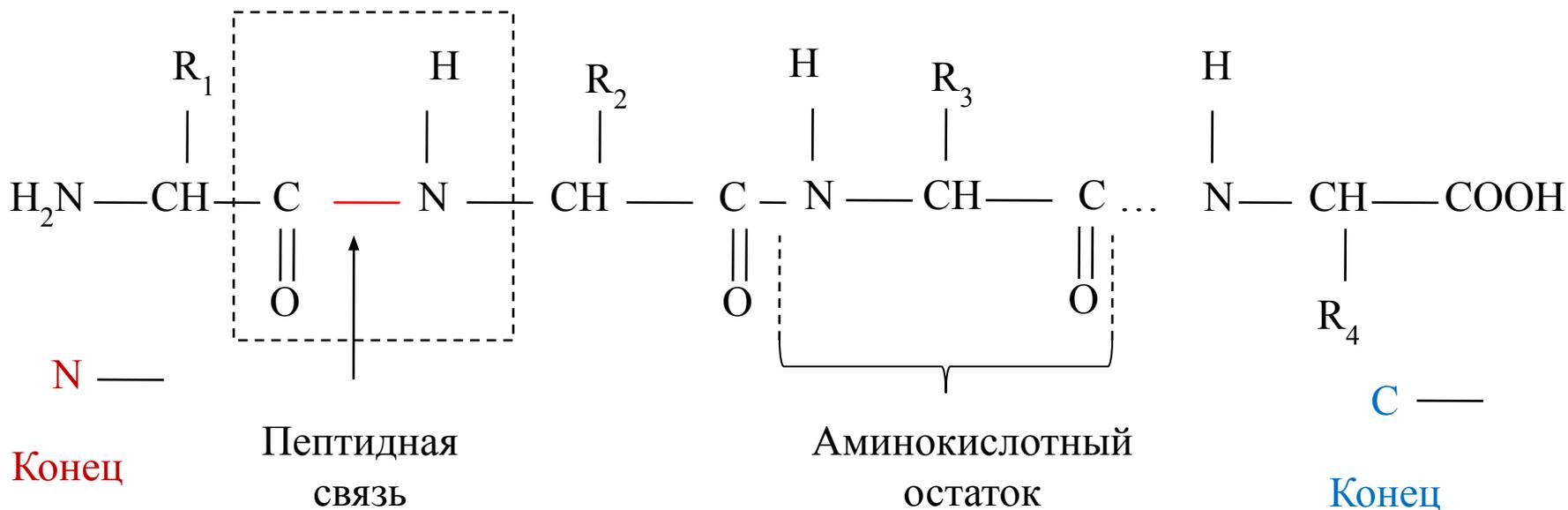
# Уровни организации белковой молекулы

## Закономерности первичной структуры белка

- Первичная структура **определена генетически (детерминированность)**, но точность воспроизведения не абсолютна;
- Замена аминокислот в полипептидной цепи со сходными по структуре и физико-химическим свойствам не приводит к изменениям функции белковой молекулы или функция изменяется незначительно (взаимозаменяемые аминокислоты: **глу-асп, гли-ала, лей-илей, консервативная, нерадикальная замена**);
- Замена аминокислот в полипептидной цепи с различными по структуре и физико-химическим свойствам приводит к резким изменениям функции белковой молекулы (невзаимозаменяемые аминокислоты: **глу-вал, асп-фен, радикальная замена**).



**Белки** представляют собой полипептиды, т. е. линейные полимеры  $\alpha$ -аминокислот, соединенных пептидной связью.

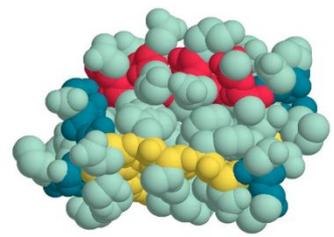


**Конформация** полипептидной цепи –  
**пространственная** **трехмерная** **структура**,  
образующаяся при взаимодействии ее  
функциональных групп и радикалов аминокислот  
между собой и молекулами растворителя.

Возникает согласно 2 принципу термодинамики  
(любая замкнутая система стремится к изменению  
состояния, когда ее внутренняя энергия будет  
наименьшей).

Наиболее стабильной является **нативная**  
**конформация**, обладающая наименьшей свободной энергией  
и возникающая в физиологических условиях (оптимум  
температуры, рН). Это дает возможность выделять белки и  
использовать в научных, диагностических и лечебных целях.





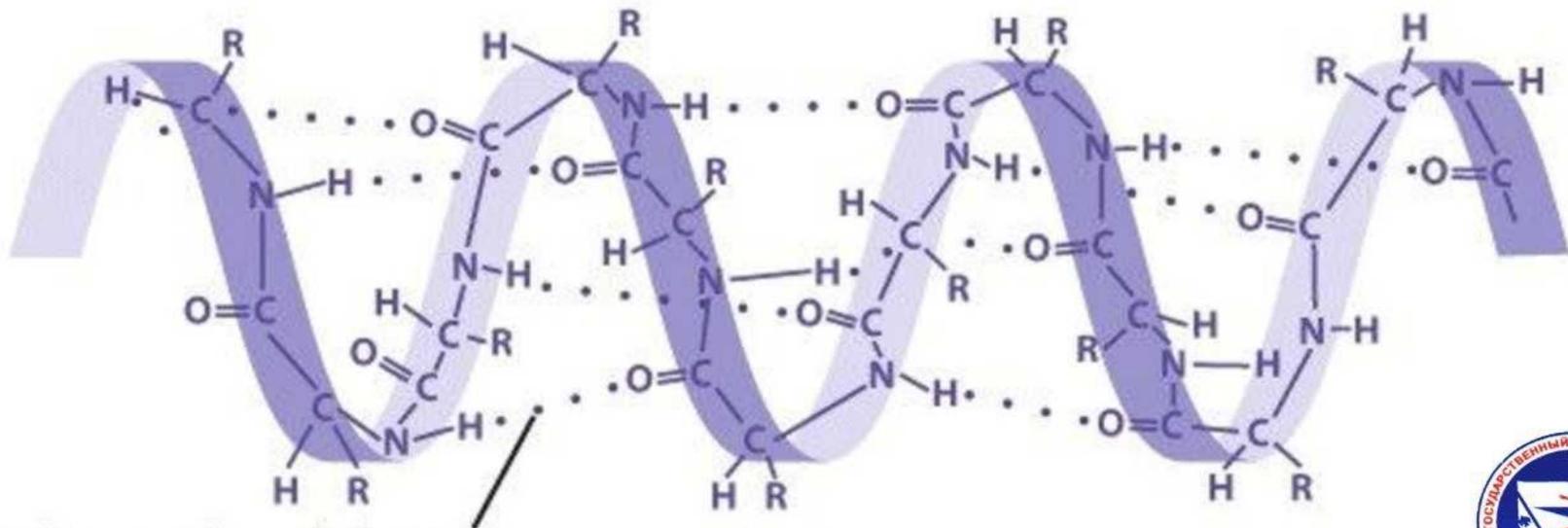
**Вторичная структура белков – конформация** (пространственная трехмерная структура), образующаяся в результате взаимодействия между функциональными группами, входящими в состав пептидного остова.

При этом пептидные цепи могут приобретать регулярные структуры двух типов:  **$\alpha$ -спираль** и  **$\beta$ -складчатость**.



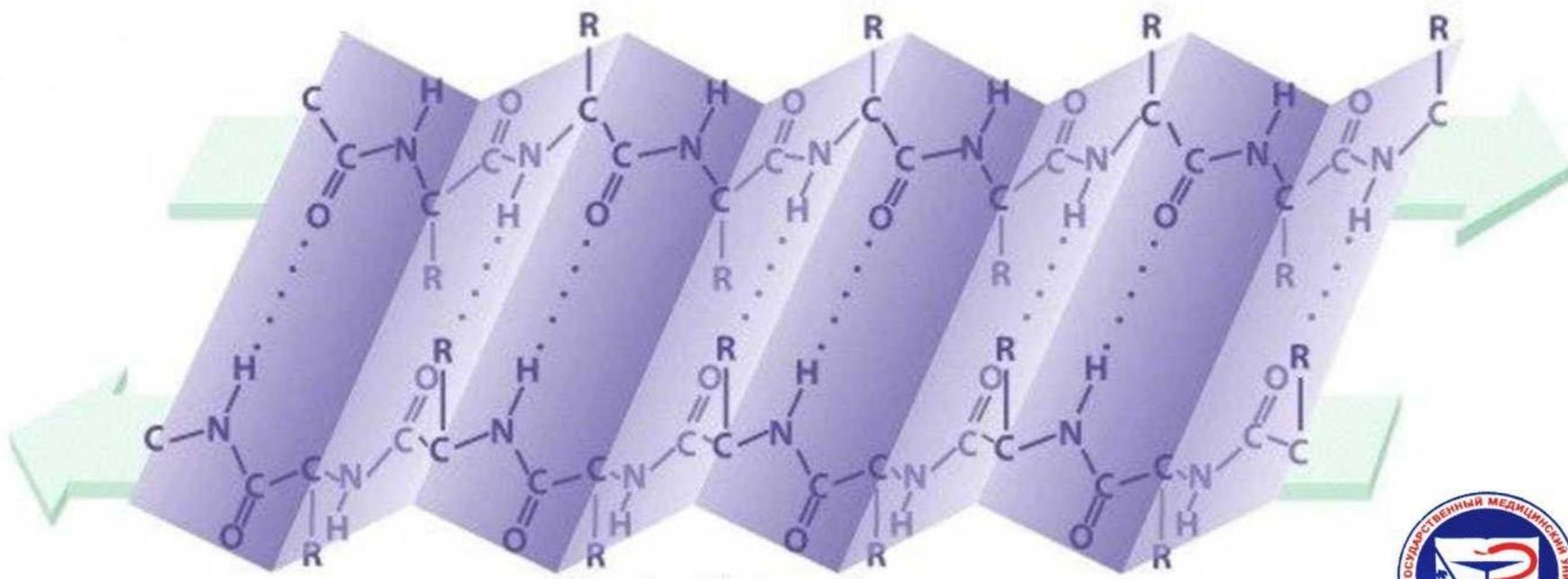
## **$\alpha$ -спираль** – ЭТО:

1. правозакрученная спираль;
2. имеет определенный шаг спирали (5,4 ангстрема, в составе 3,6 аминокислотных остатка);
3. наиболее выгодная в энергетическом отношении конформация;
4. обусловлена взаимодействием CO и NH пептидных групп, с образованием **внутрицепочечных водородных связей**.

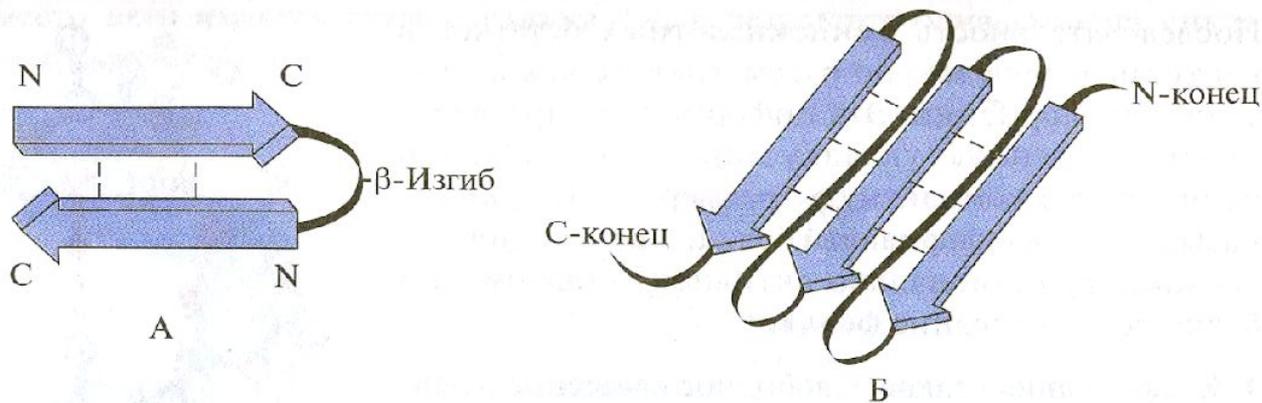


**β-структура** стабилизируется за счет образования **внутрицепочечных** водородных связей между атомами пептидных групп **одной полипептидной цепи**, делающей изгибы, или **между разными полипептидными цепями** (**межцепочечные** водородные связи).

Больше встречается в фибриллярных белках с бедным по составу аминокислотным набором (преобладание ала, гли, про, опро).



Полипептидные цепи или их части могут формировать параллельные или антипараллельные  $\beta$ -структуры. В первом случае N- и C-концы взаимодействующих пептидных цепей совпадают, а во втором — имеют противоположное направление.



Параллельные и антипараллельные  
 $\beta$ -складчатые структуры

## Степень спирализации у различных белков

**различна** (гемоглобин – 75% спирализация, пепсин – 28%, химотрипсин – 11% и т.д.).

Это зависит от:

1. количества аминокислот, **участвующих** в стабильной спирализации (ала, гли, фен, гис, мет), **не участвующих** (лей, илей, асп, глу, лиз, арг) и **препятствующих** спирализации (про, опро);
2. Наличие участков, где близко расположено несколько одинаково заряженных радикалов аминокислот;
3. Наличие участков, где близко расположено несколько объемных радикалов аминокислот (илей, вал, три, лей).

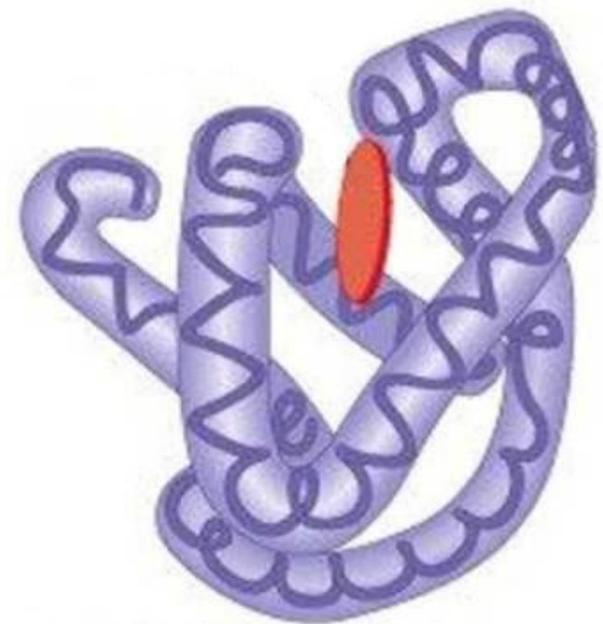
**В неспирализованных** участках пептидные цепи наиболее подвижны и легче атакуются ферментами.



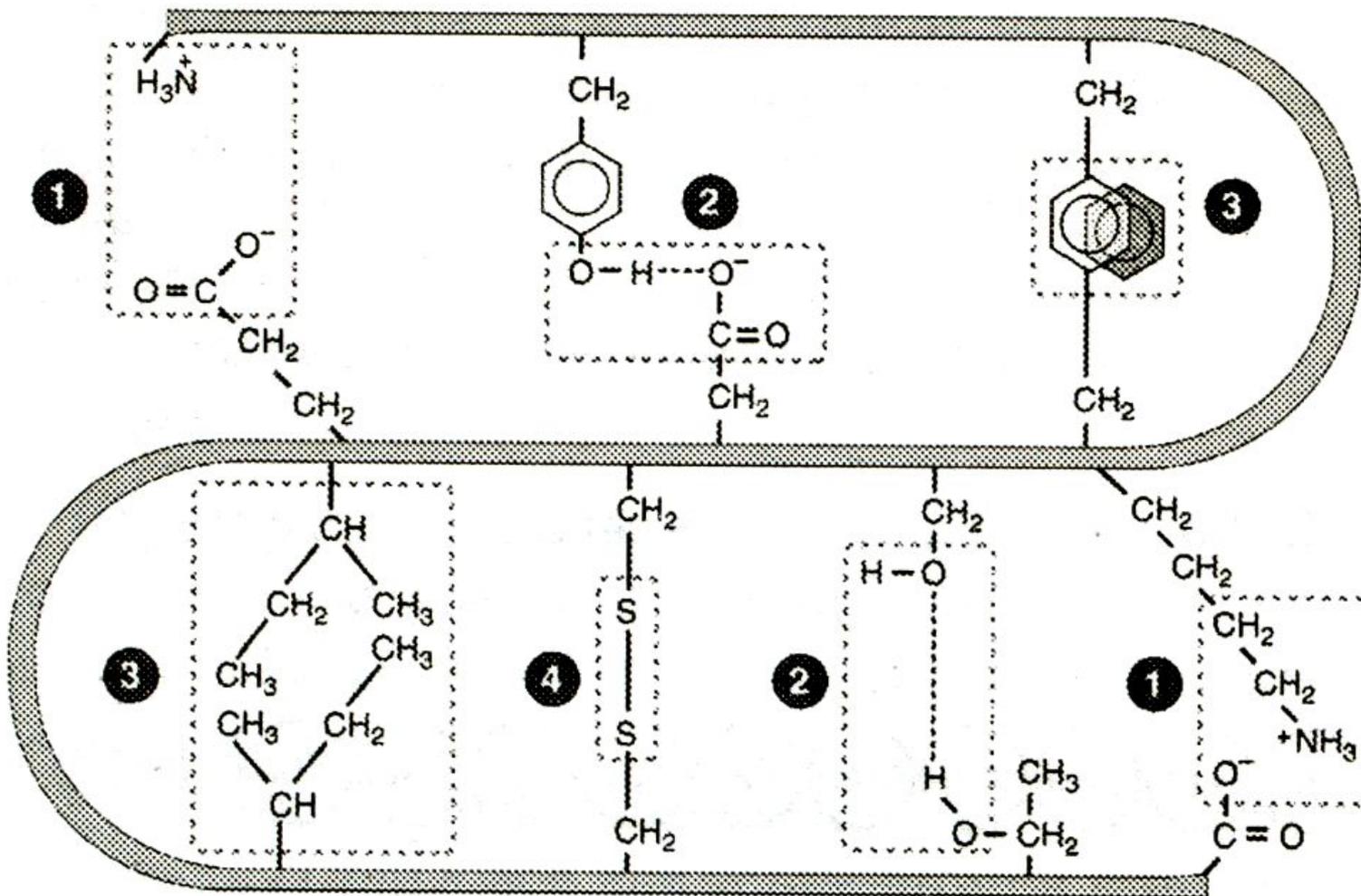


**Третичная структура белков** – конформация, образующаяся за счет взаимодействия **между радикалами аминокислот, которые могут находиться на значительном расстоянии друг от друга в полипептидной цепи.**

Каждая отдельная полипептидная цепь называется **мономером**. При укладке полипептидной цепи при взаимодействии с молекулами растворителя принимается энергетически наиболее выгодная форма, характеризующаяся минимумом свободной энергии.



# Связи, закрепляющие третичную структуру



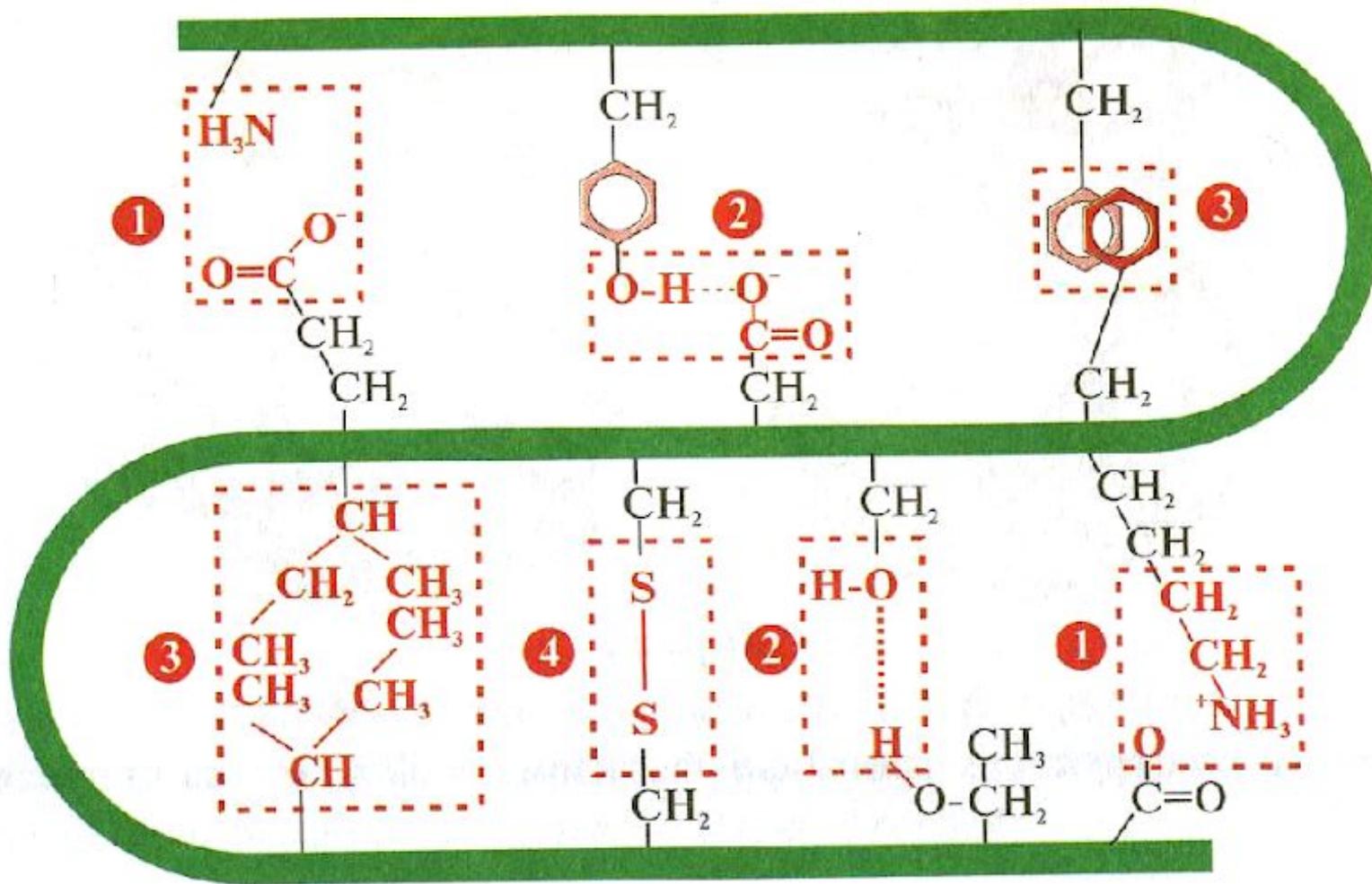
1 – ионные; 2 – водородные;  
3 – гидрофобные; 4 – дисульфидные.

## Третичная структура имеет для белков следующие закономерности:

- Укладка полипептидной цепи **очень плотная**;
- Все **гидрофильные** (полярные) радикалы аминокислот расположены **на поверхности молекулы белка** и гидратированы (лиз, арг, гис, глу, асп, тре, цис, сер, асн, глн);
- Почти все **гидрофобные** (неполярные) радикалы аминокислот находятся **в глубине молекулы белка** (лей, илей, три, фен, тир, вал, про, опро);
- В местах **сгибов** полипептидной цепи находятся **про, опро**, в меньшей степени аминокислоты, не участвующие в спирализации;
- Белки, выполняющие сходные функции у различных млекопитающих, имеют сходную третичную структуру.



# Типы связей, возникающих между радикалами аминокислот при формировании третичной структуры белка

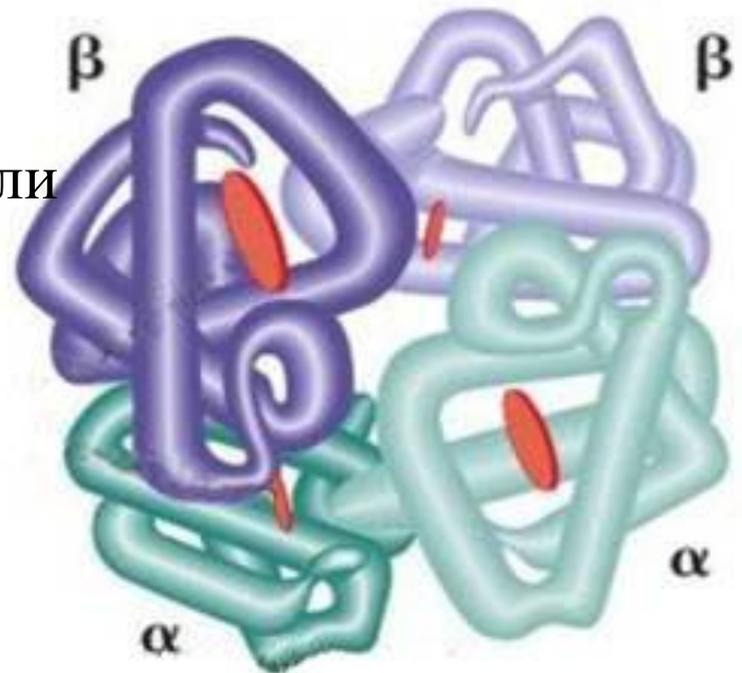


1 – ионные; 2 – водородные;  
3 – гидрофобные; 4 – дисульфидные.

**Четвертичная структура белка** характеризует способ объединения отдельных полипептидных цепочек (они в четвертичной структуре получили название **протомеров**) с образованием единой функционирующей молекулы.

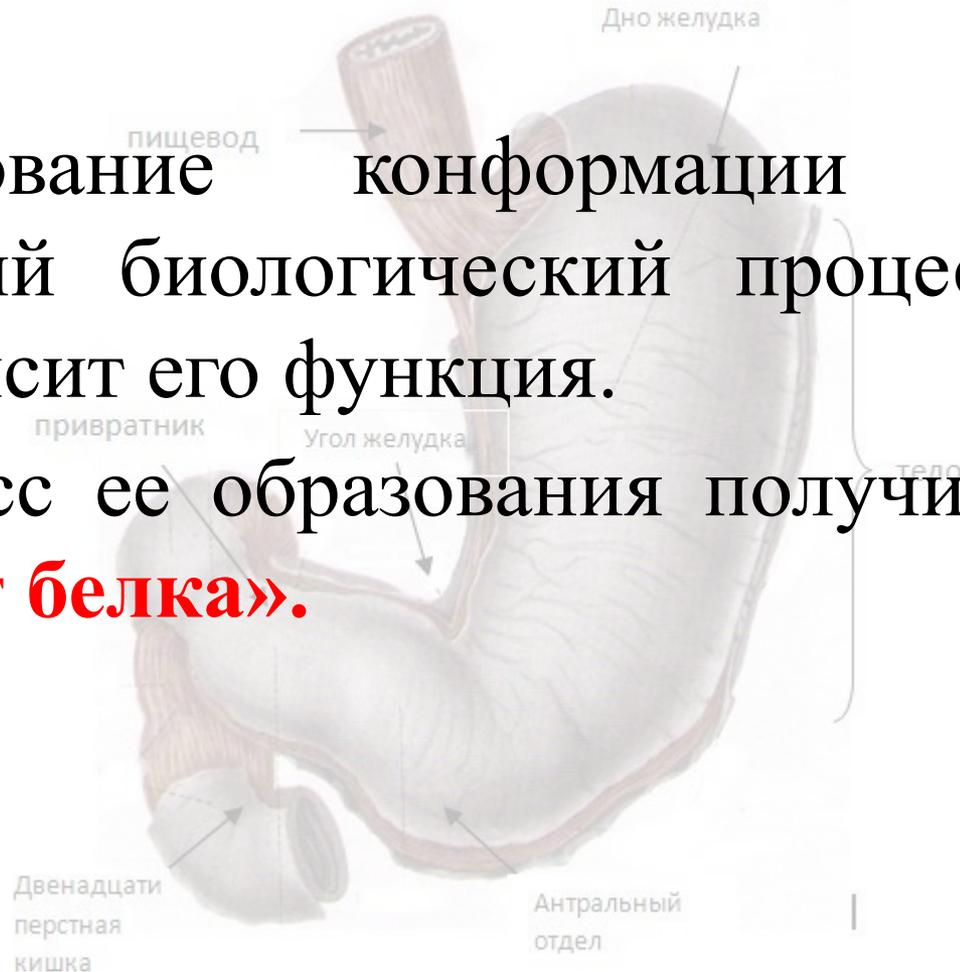
Белки, состоящие из нескольких протомеров называют **олигомерами** (гемоглобин, иммуноглобулины), если протомеров много - **мультимерами** (большинство ферментов).

Основные типы связей в четвертичной структуре белков – гидрофобные и дисульфидные. **Субъединица** – функциональное понятие, это фрагмент олигомера, сохраняющего активность единой молекулы.



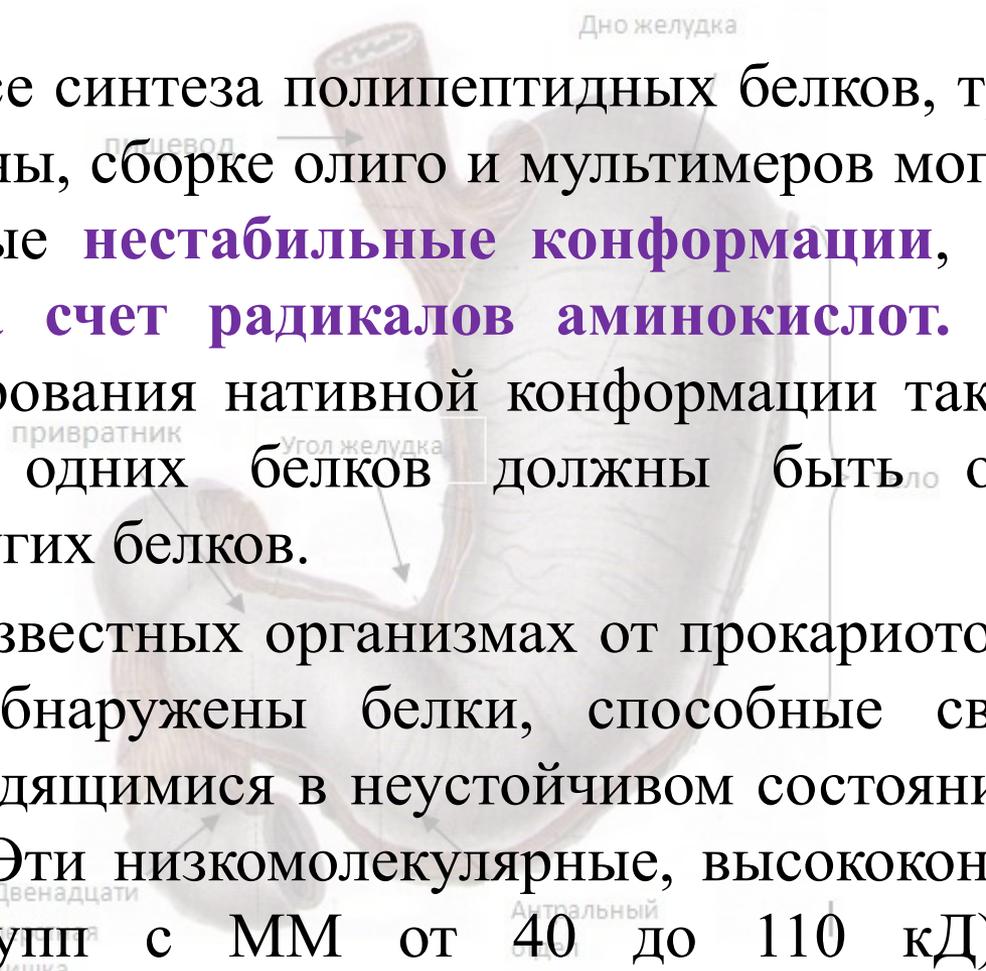
Образование <sup>пищевод</sup> конформации белка –  
важнейший биологический процесс, т.к. от  
этого зависит его функция.

Процесс ее образования получил название  
**«фолдинг белка».**



# Взаимосвязь между генотипом и конформацией белков синтезирующихся в организме индивидуума

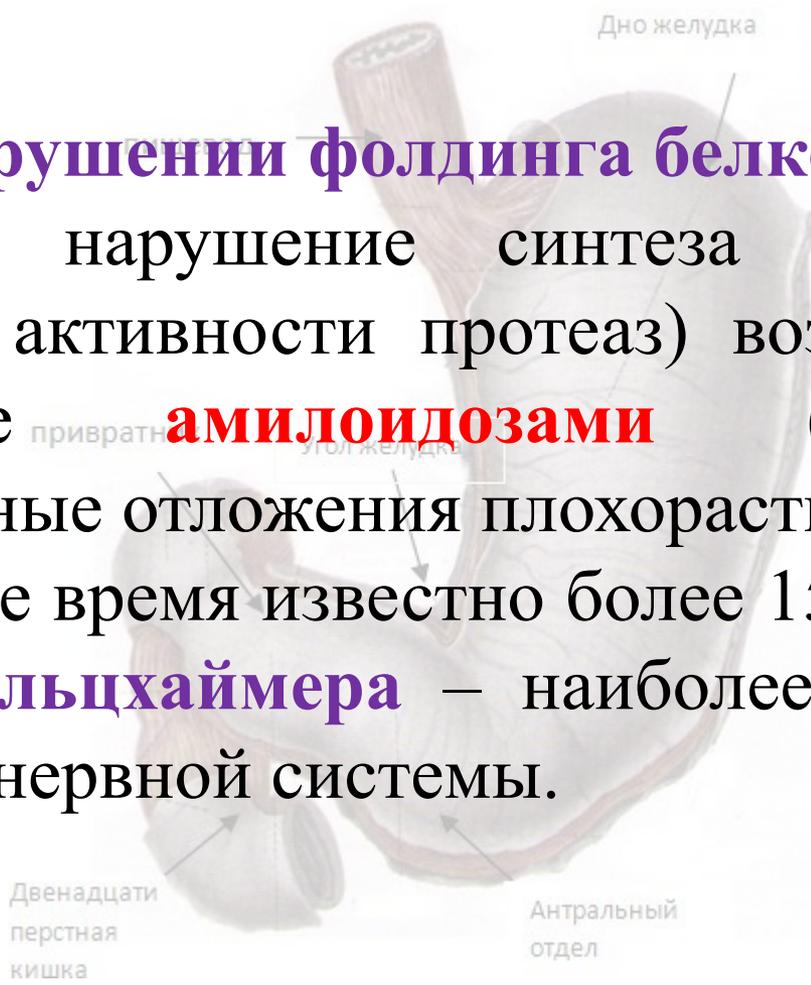




В процессе синтеза полипептидных белков, транспорта их через мембраны, сборке олиго и мультимеров могут возникать промежуточные **нестабильные конформации, склонные к агрегации за счет радикалов аминокислот**. Поэтому во время формирования нативной конформации такие радикалы аминокислот **одних белков** должны быть отделены от радикалов других белков.

Во всех известных организмах от прокариотов до высших эукариотов обнаружены белки, способные связываться с белками, находящимися в неустойчивом состоянии, склонном к агрегации. Эти низкомолекулярные, высококонсервативные белки (6 групп с ММ от 40 до 110 кД) способны **стабилизировать конформацию**, обеспечивая фолдинг белка, получили название **«шапероны»**.

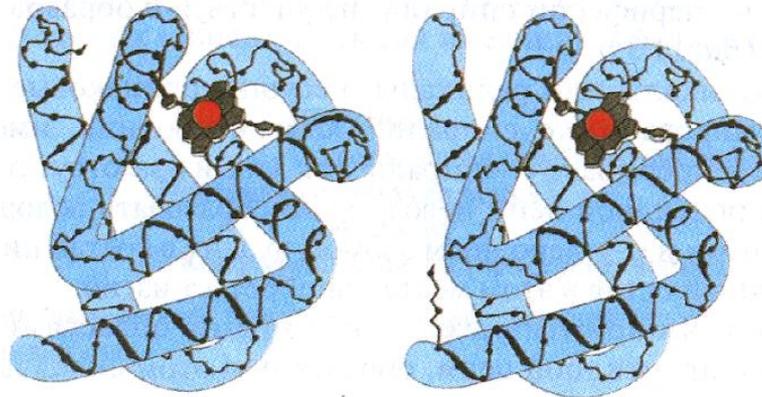




**При нарушении фолдинга белков** (возможно это связано с нарушением синтеза шаперонов или усилением активности протеаз) возникают болезни называемые **амилоидозами** (амилоиды — фибриллярные отложения плохо растворимых белков). В настоящее время известно более 15 таких болезней. **Болезнь Альцгеймера** — наиболее встречающийся амилоидоз нервной системы.

По наличию  $\alpha$ -спиралей  $\beta$ -структур глобулярные белки могут быть разделены на четыре категории:

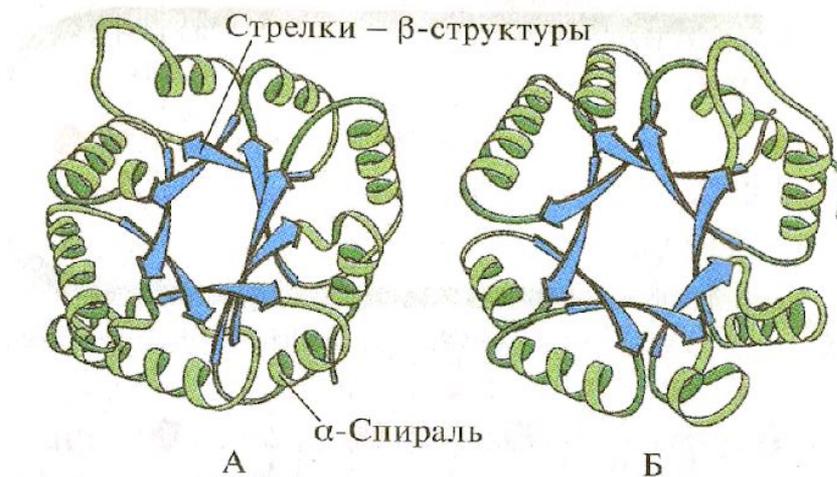
1. В первую категорию включены белки, в которых имеются только  $\alpha$ -спирали, например миоглобин и гемоглобин.



Вторичная структура миоглобина

По наличию  $\alpha$ -спиралей  $\beta$ -структур глобулярные белки могут быть разделены на четыре категории:

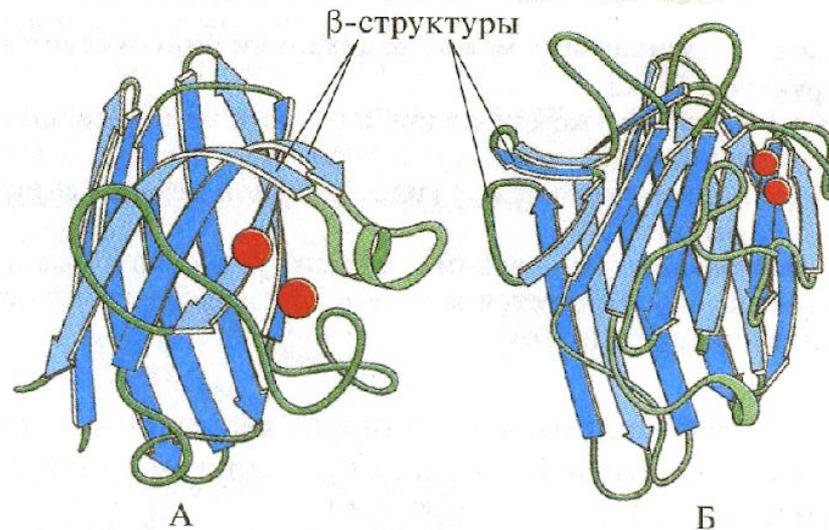
2. Во вторую категорию входят белки в которых имеются и  $\alpha$ -спирали и  $\beta$ -структуры.



Вторичная структура триозофосфатизомеразы и домена пируваткиназы

По наличию  $\alpha$ -спиралей  $\beta$ -структур глобулярные белки могут быть разделены на четыре категории:

3. В третью категорию включены белки, имеющие только вторичную  $\beta$ -структуру.



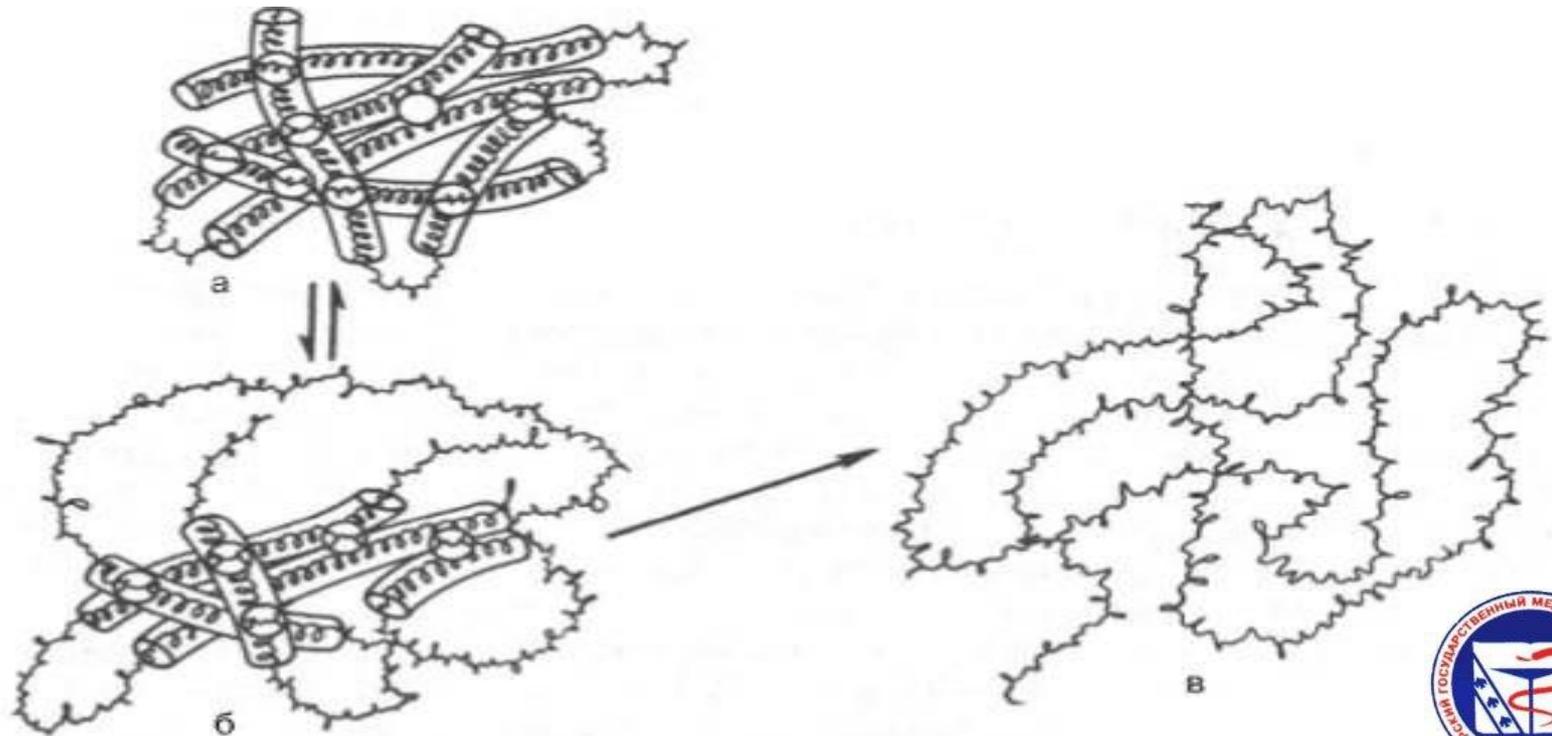
Вторичная структура константного домена иммуноглобулина (А) и супероксиддисмутазы (Б)

По наличию  $\alpha$ -спиралей  $\beta$ -структур глобулярные белки могут быть разделены на четыре категории:

4. В четвертую категорию включены белки, имеющие в своем составе незначительное количество регулярных вторичных структур. К таким белками можно отнести небольшие, богатые цистеином белки или металлопротеины.

**Потеря нативной конформации**, сопровождающаяся утратой специфической функции белка называется **денатурацией белков (необратимая, обратимая)**. При этом первичная структура белка не нарушается.

**Факторы денатурации:** высокая температура, интенсивное встряхивание, органические вещества, кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, детергенты (наиболее известны мыла).



# Классификация белков

- **По форме** (глобулярные, фибриллярные);
- **По составу** (простые, сложные – нуклео-, глико-, липо-, хромо-, металлопротеиды);
- **По функции** (каталитические, регуляторные, структурные, транспортные, защитные, рецепторные, сократительные).

