

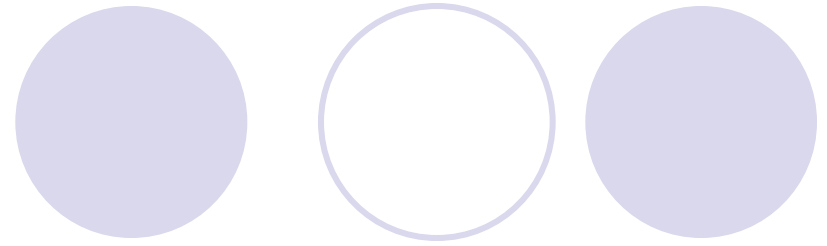


Курс биохимии

**ГРИЦУК Александр
Иванович**

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

Структура курса



- **1-е полугодие**

Введение в биохимию
(1 пр. зан.)

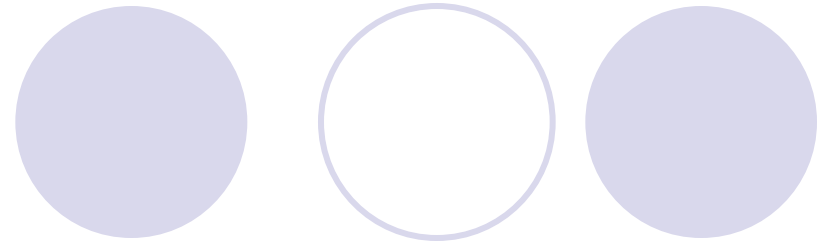
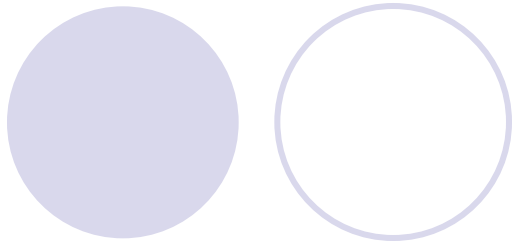
- Энзимология и биоэнергетика
(5 пр. зан., + **контр.**)
- Биохимия углеводов
(4 пр. зан. + **контр.**)
- Биохимия липидов
(3 пр. зан. + **контр.**)

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 Клетцинский**, 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 мочевины
 - 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 проферментов.
- 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**

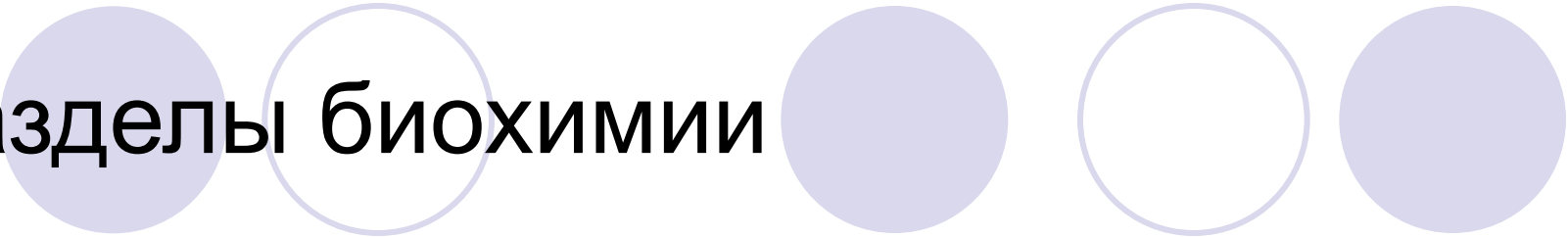
- Акад. А.В. Палладин – работы в области нейрохимии и витаминов,
 - Работы в области биохимии белкового, липидного обмена, возрастной биохимии.



Предмет и задачи биохимии.

1. Познание молекулярных механизмов физиологических, генетических и иммунологических процессов жизнедеятельности в норме и при патологии и действия 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 выделения комплексов дыхательной цепи

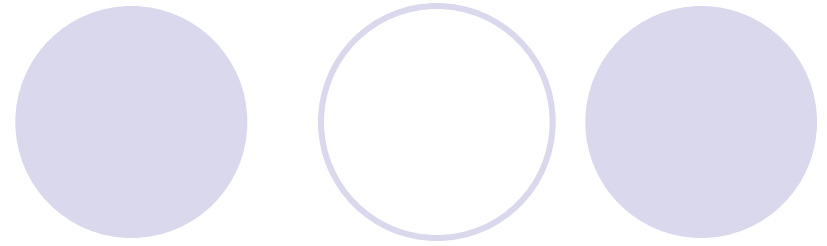
- **Выделение и характеристика ферментов и метаболитов**

- обязательно при описании любой химической реакции и метаболического пути

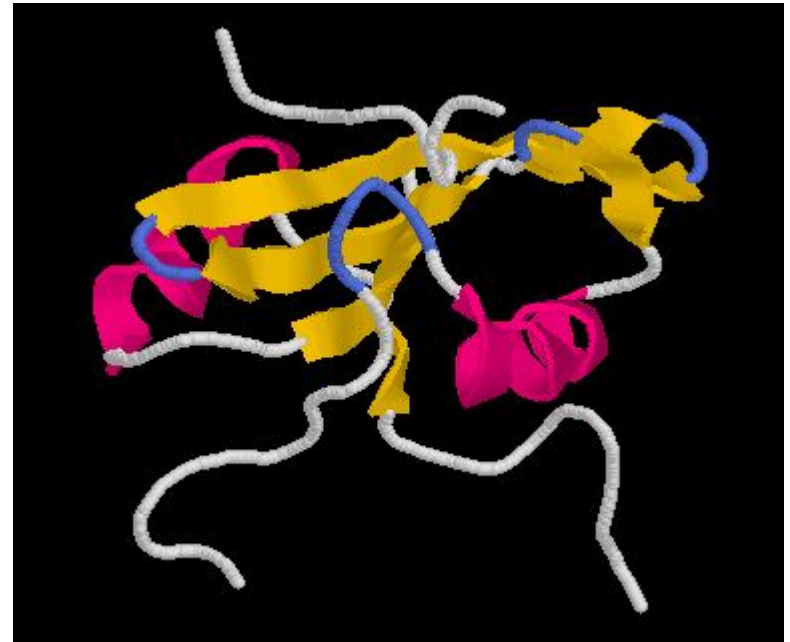
- **Клонирование генов, кодирующих ферменты и др. белки**

- исследование особенностей структуры и регуляции гена и первичной структуры белка, кодируемой этим геном

Химия белка



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



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

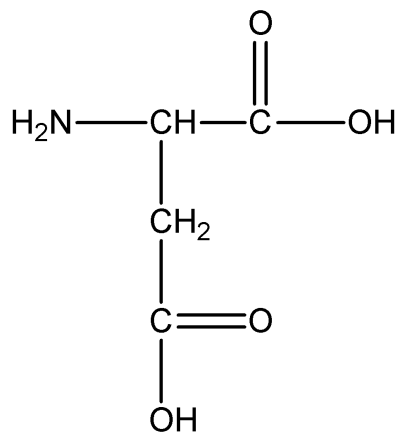
20 протеиногенных аминокислот

- 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
 - Заменяемые
 - Незаменимые

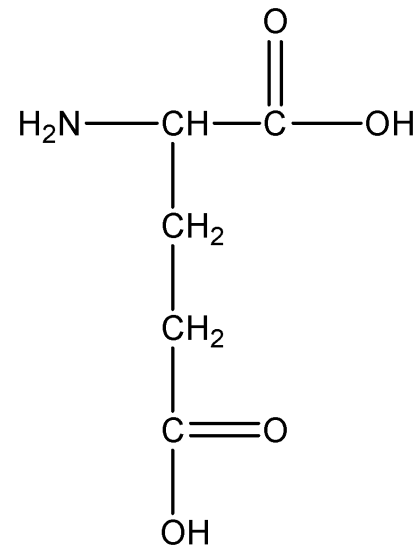
Отрицательно заряженные аминокислоты

Аспарагиновая кислота



Асп
Asp, D

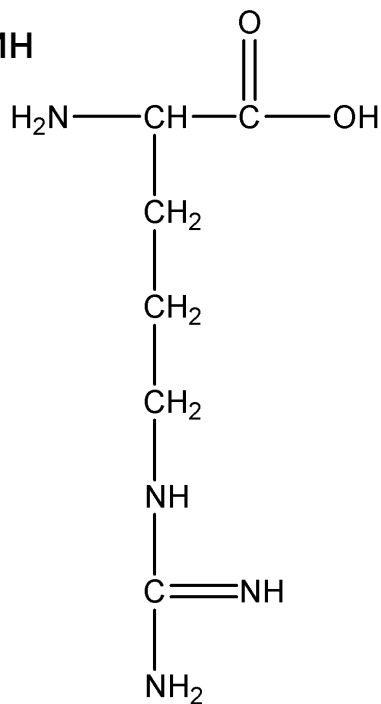
Глутаминовая кислота



Глу
Glu, E

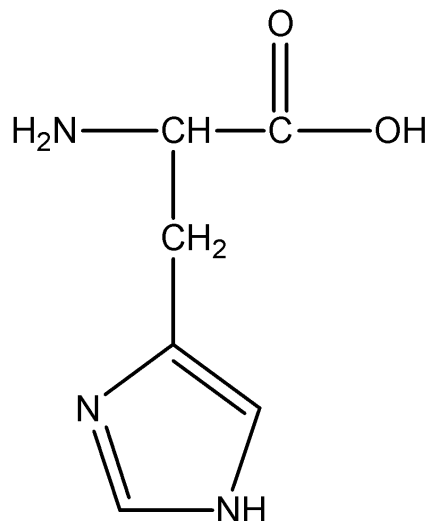
Положительно заряженные аминокислоты

Аргинин



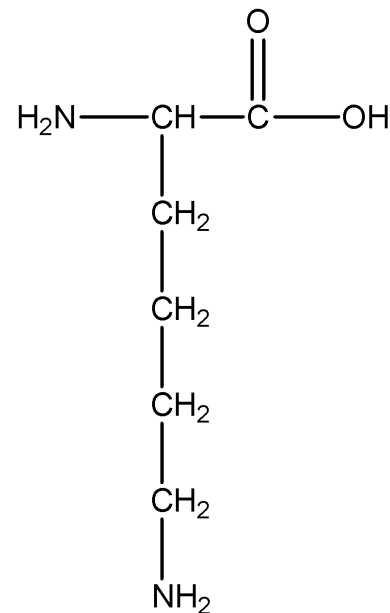
Arg
Arg, R

Гистидин



His
His, H

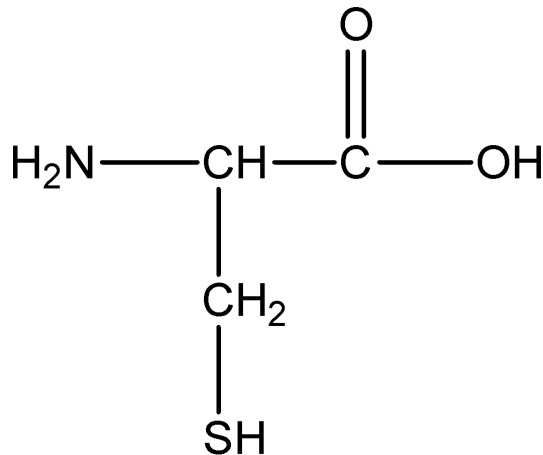
Лизин



Lys
Lys, K

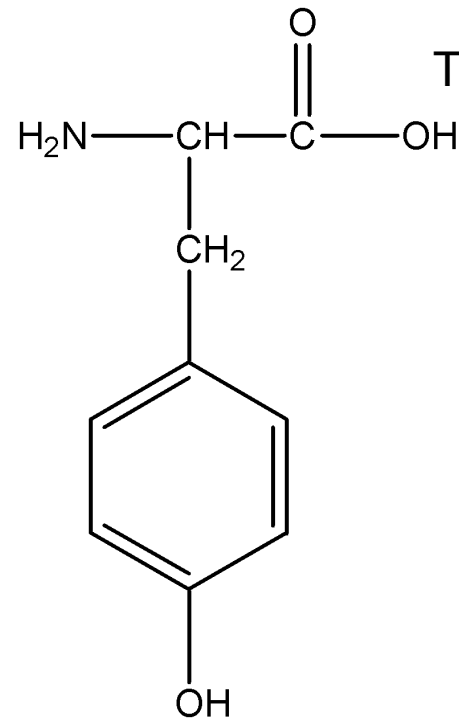
Полярные аминокислоты, которые могут приобретать отрицательный заряд

Цистеин



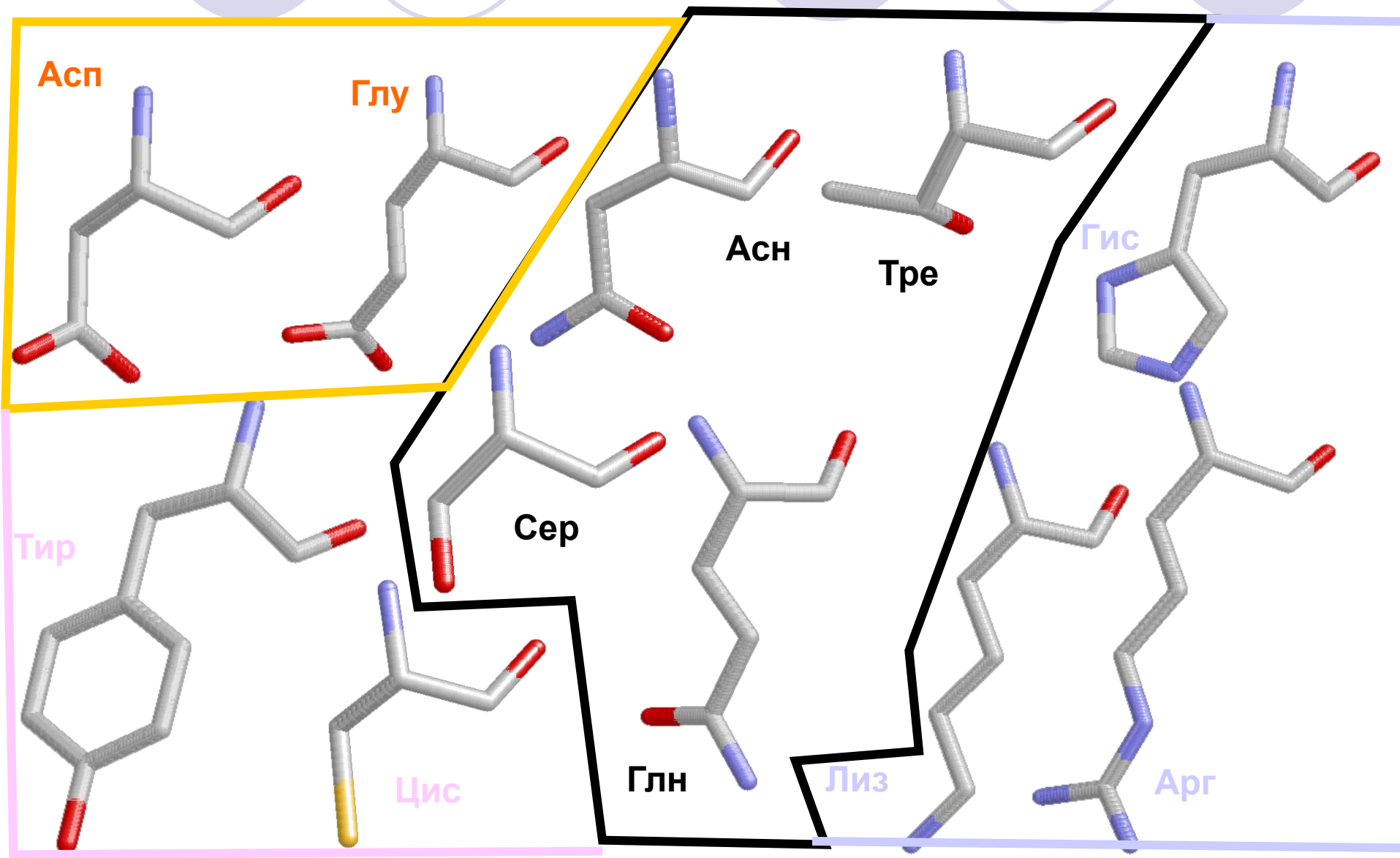
Цис
Cys, C

Тирозин



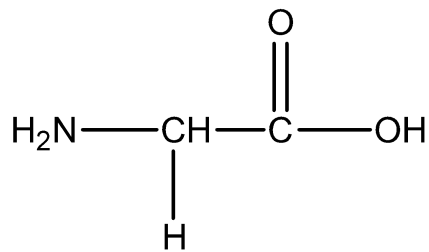
Тир
Tyr, Y

Объемные модели 11 полярных аминокислот

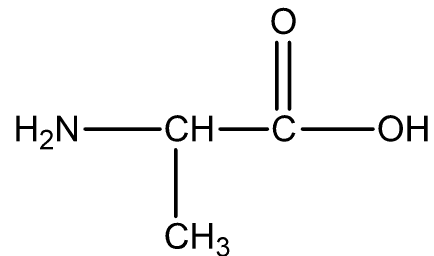


Гидрофобные аминокислоты (5 алифатических)

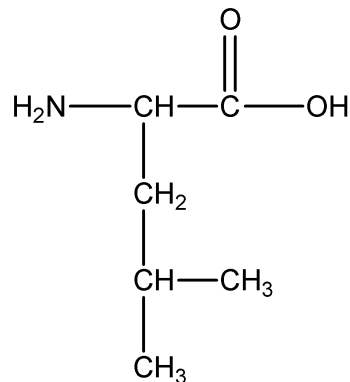
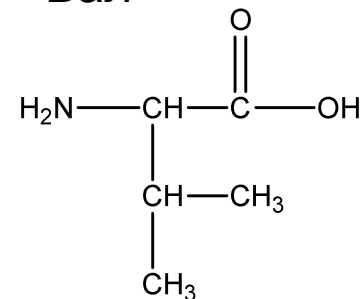
Гли



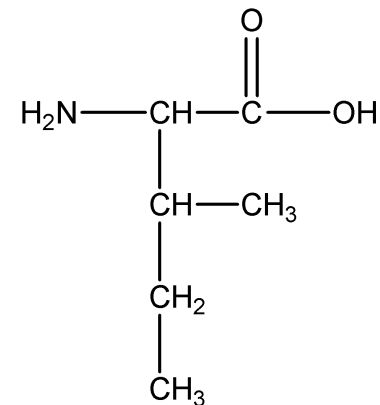
Ала



Вал

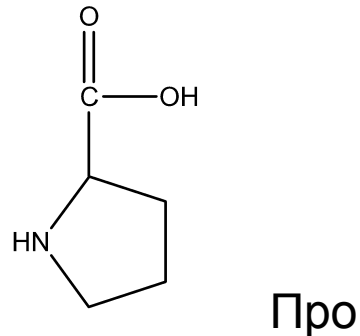
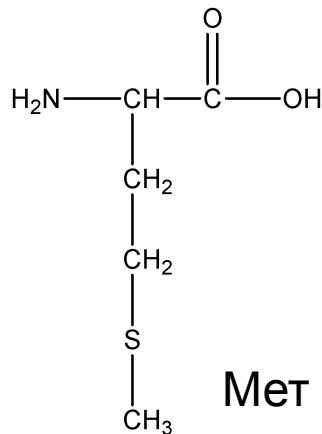
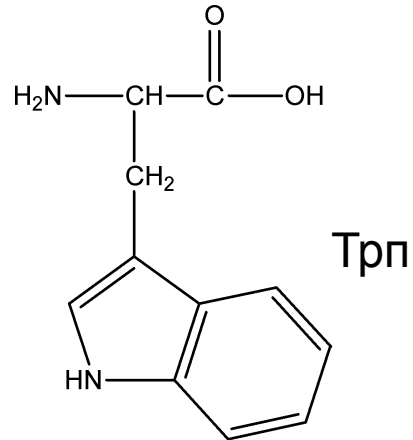
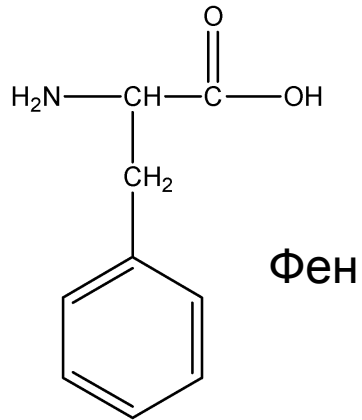


Лей



Иле

Гидрофобные аминокислоты (4 оставшихся)



- 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

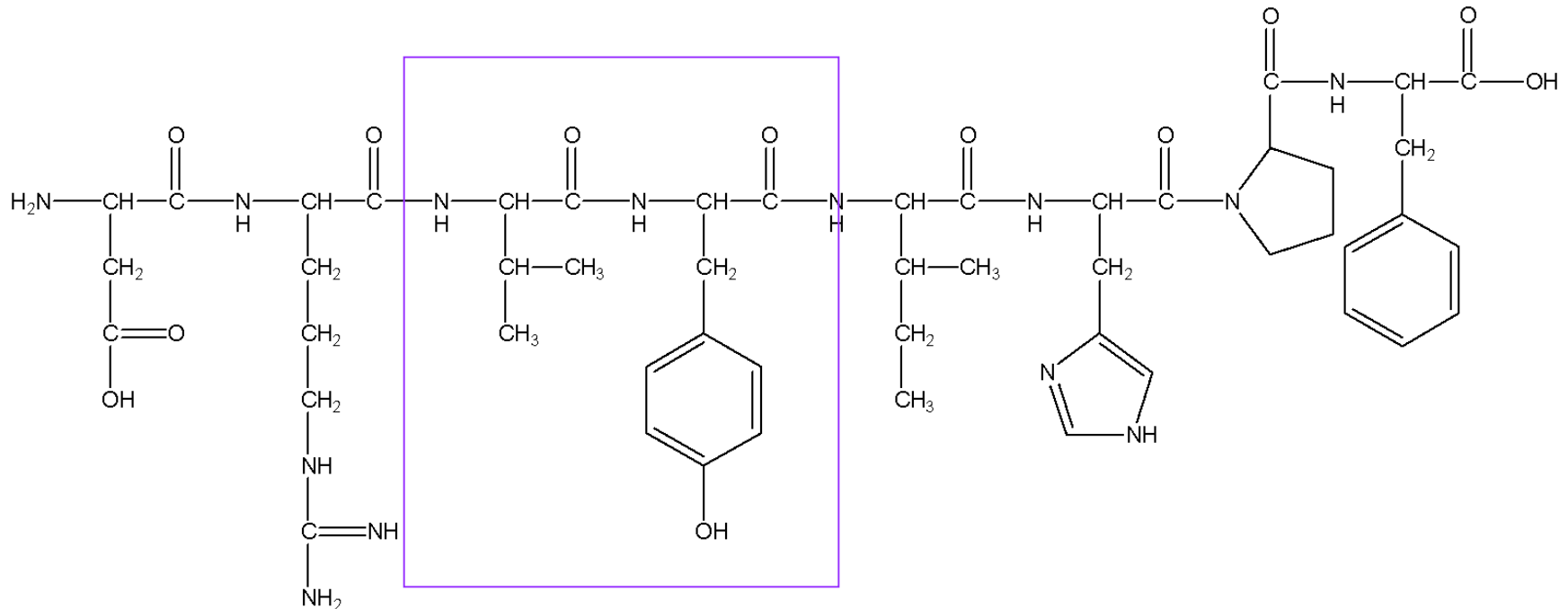
- Выделяют четыре уровня структурной организации белковой молекулы (классификация К. Линдερштрема-Ланга):
 - Первичная
 - Вторичная
 - Третичная
 - Четвертичная

Первичная (одномерная, линейная) структура

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

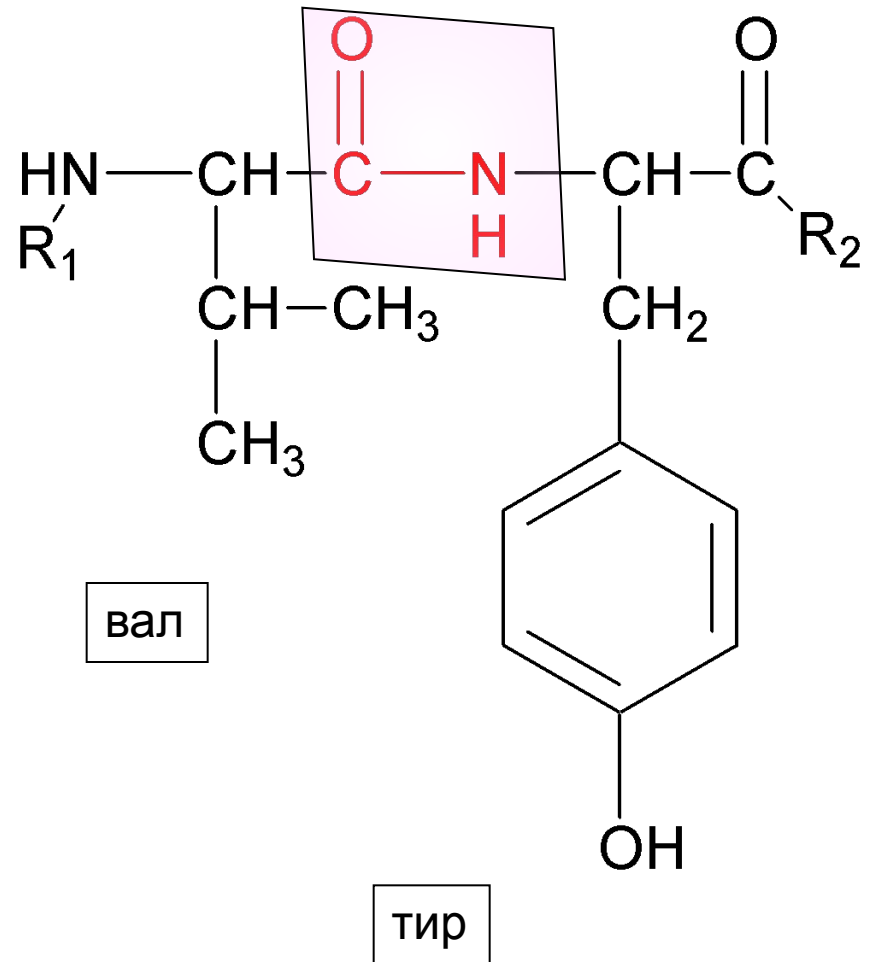
Пример: пептид ангиотензин-2, повышающий давление

H₂N-asp-arg-val-tyr-ile-his-pro-phe-COOH

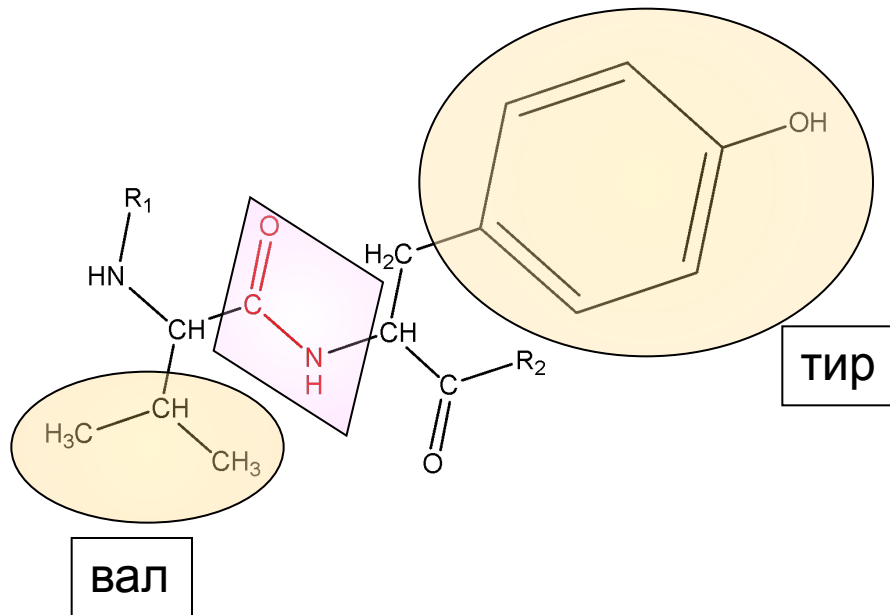


Особенности пептидной связи

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

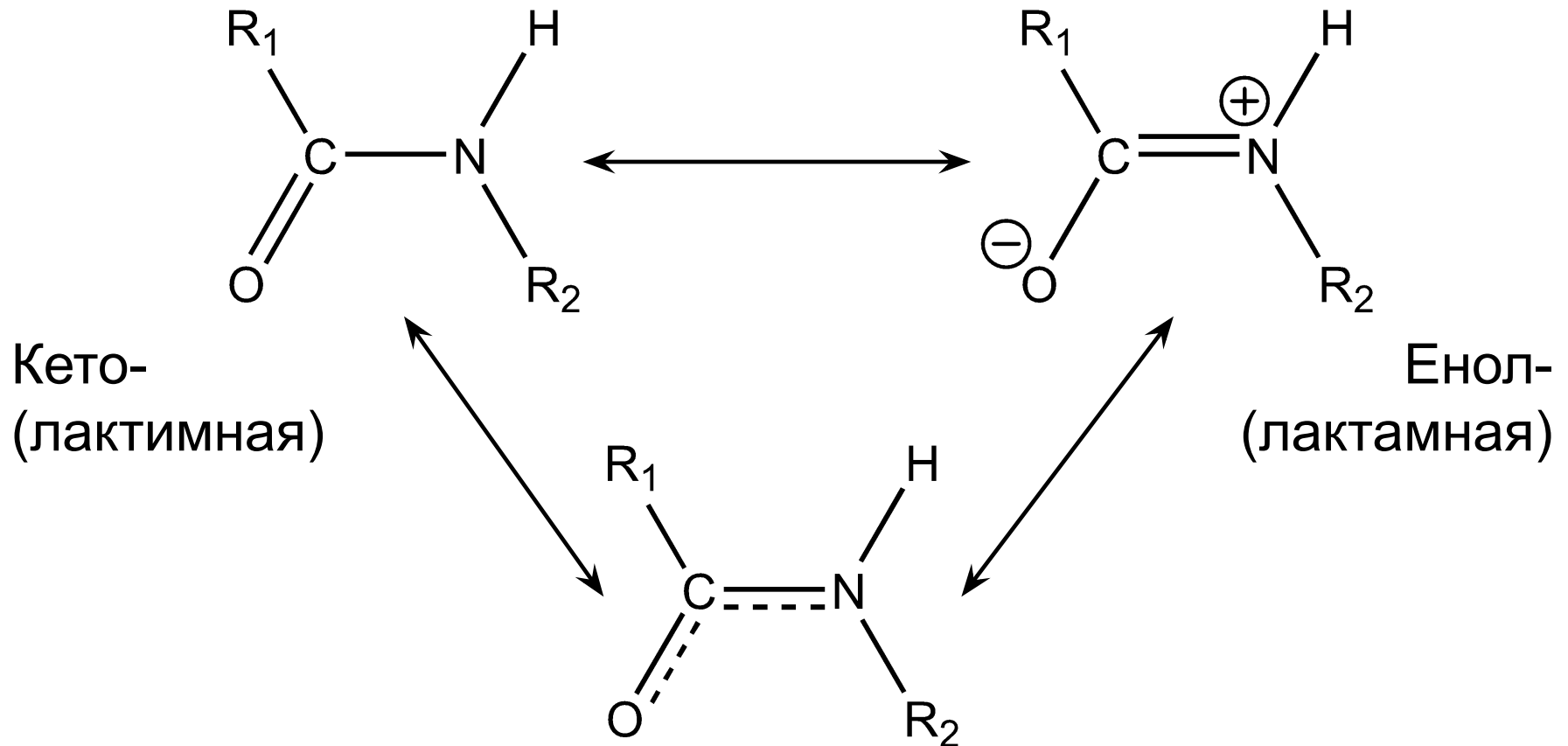


Особенности пептидной связи (продолжение)

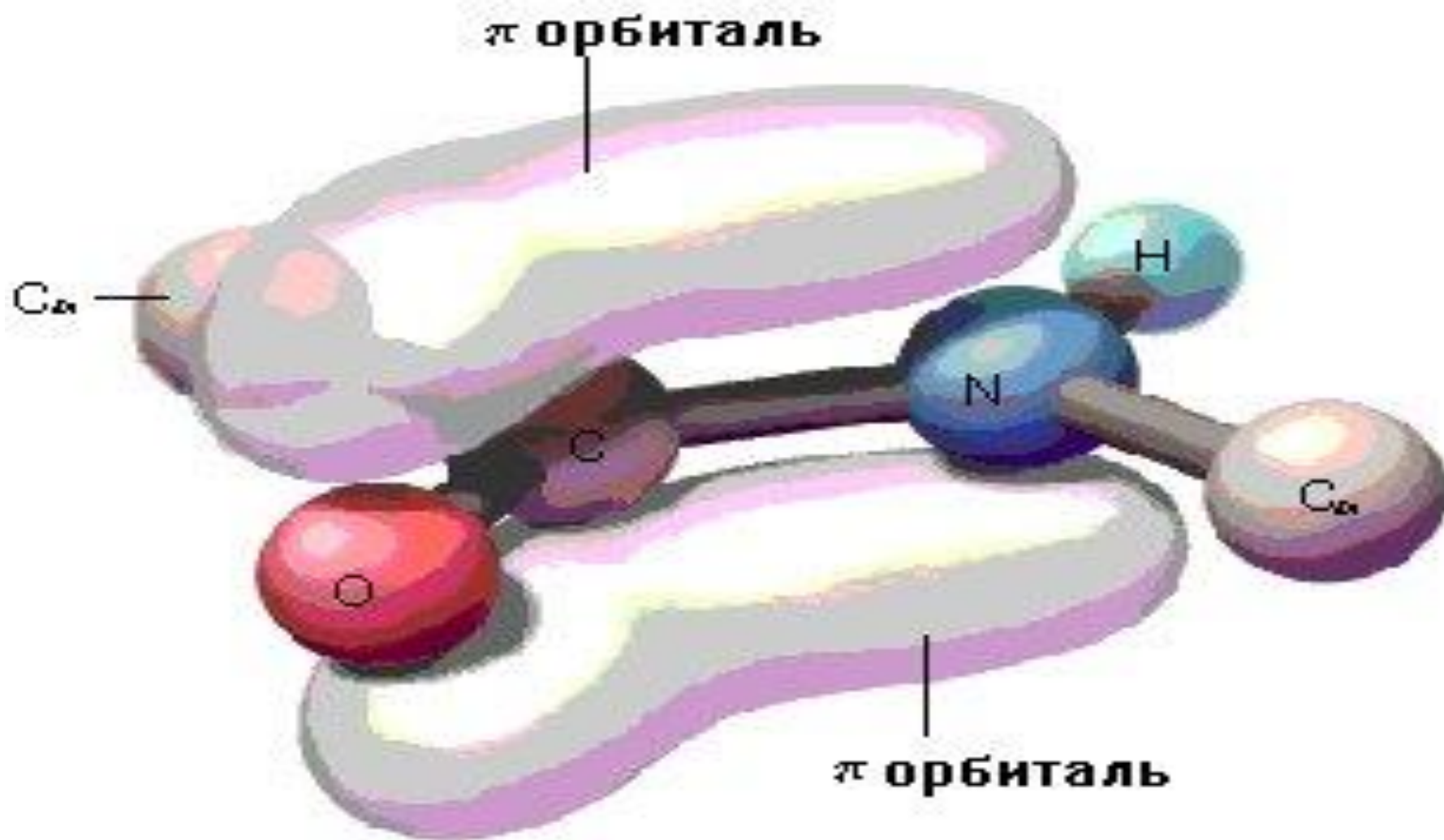


- Атомы, связанные с пептидной группой, располагаются по разные стороны плоскости в более выгодном транс-положении. Боковые группы остатков АК в этом случае наиболее удалены друг от друга.

Мезомерия пептидной связи

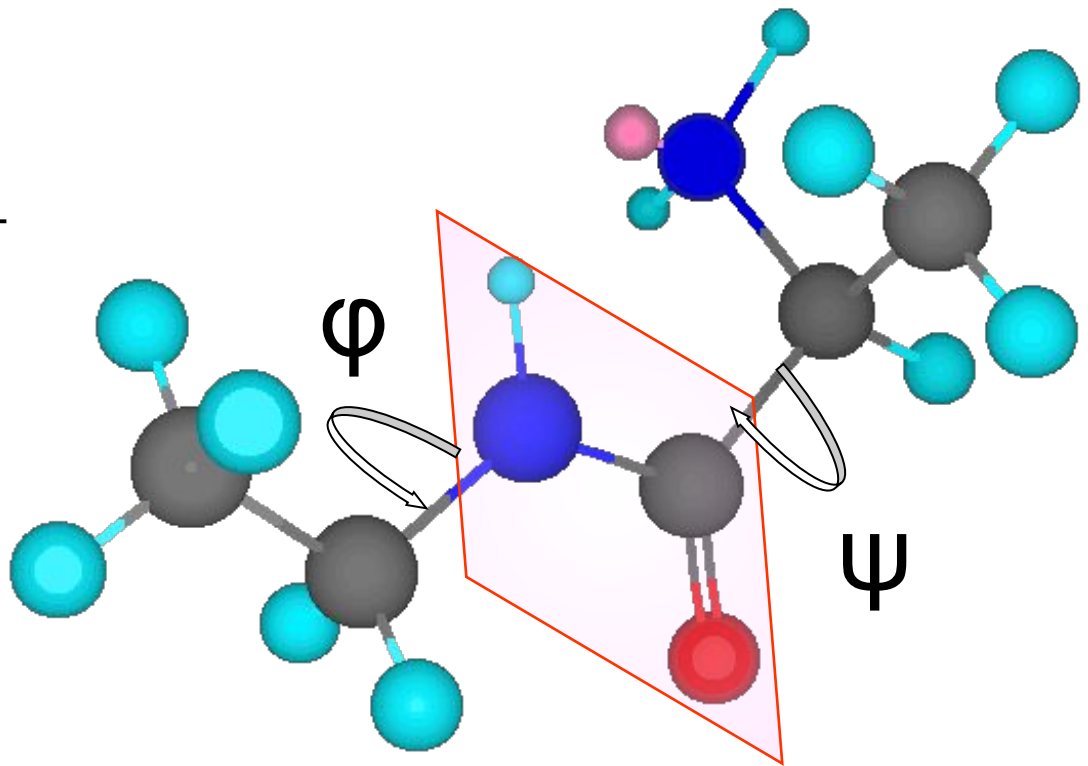


Пространственное изображение пептидной связи

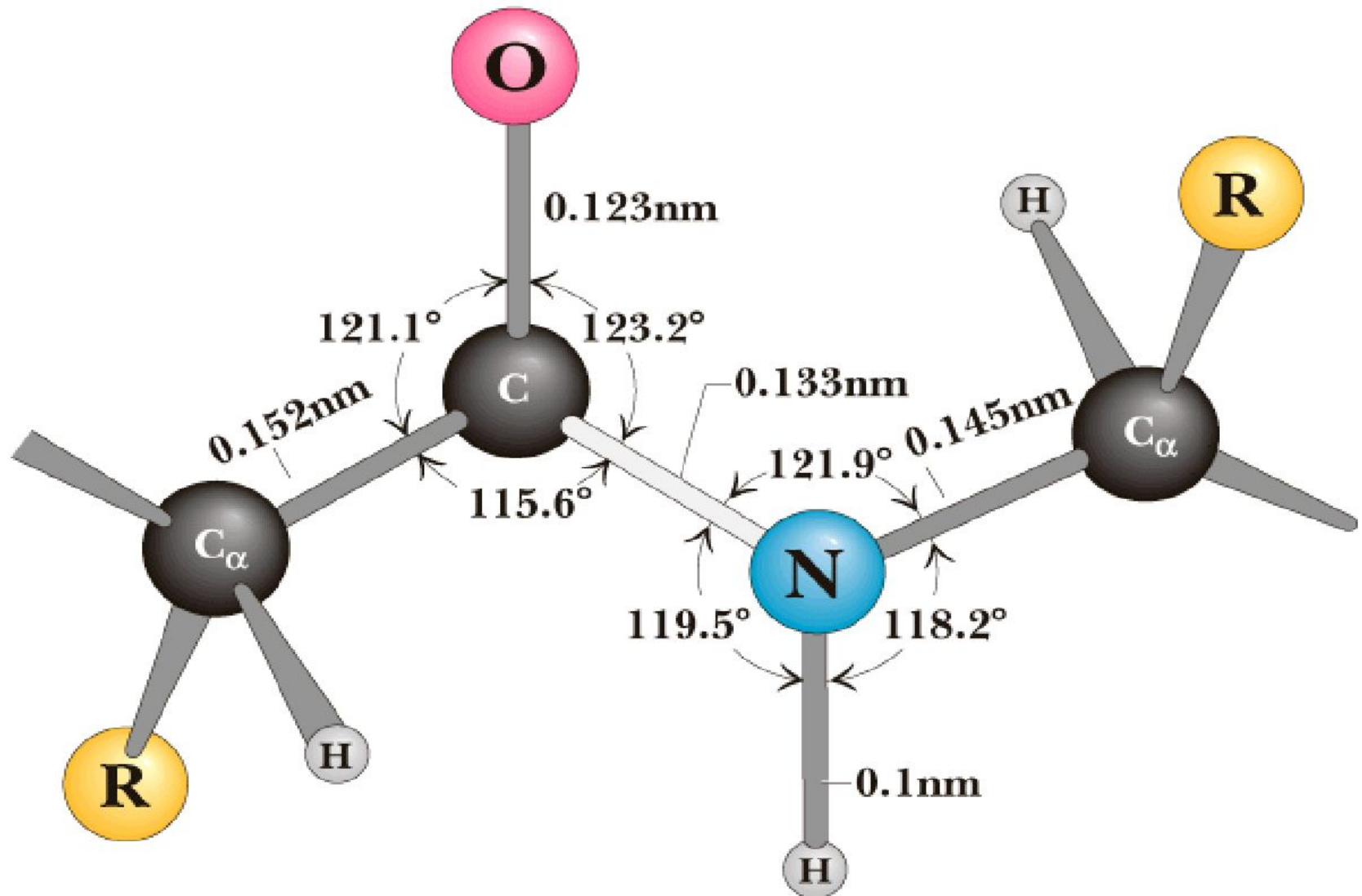


Конформация полипептидной цепи

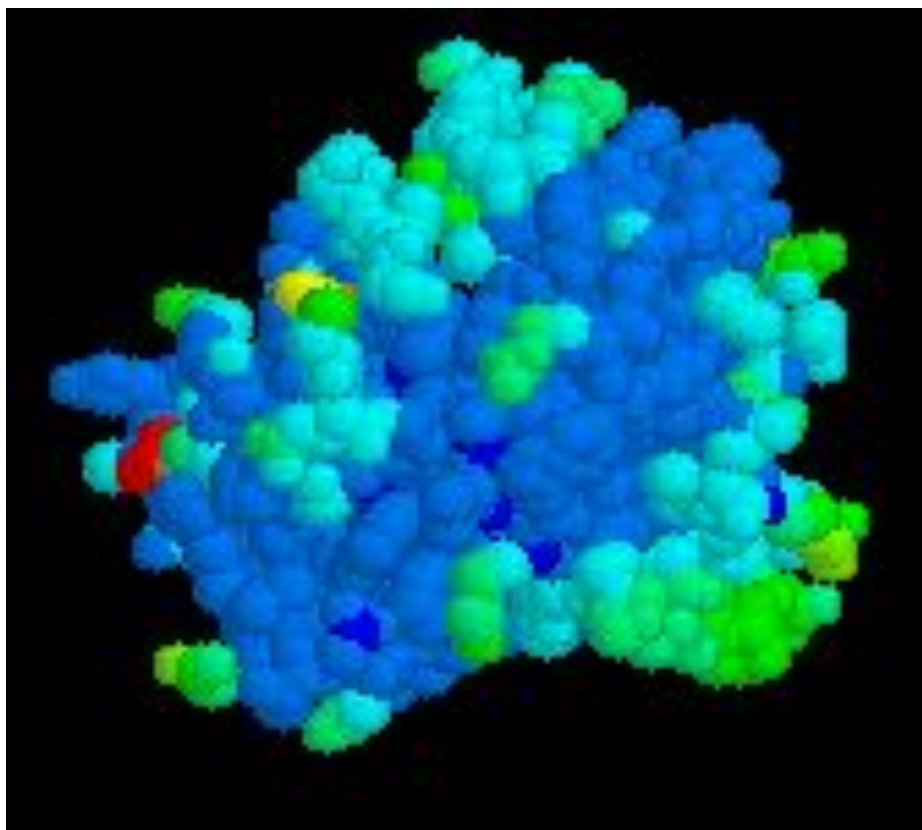
- Пептидная связь является практически плоской. Поэтому вращение осуществляется по другим связям.
- Угол ϕ («фи») характеризует поворот вокруг связи $N-C_{\alpha}$, т.е. предшествующей пептидной связи.
- Угол ψ («пси») – поворот вокруг связи $C_{\alpha}-C$, т.е. следующей за пептидной связью.



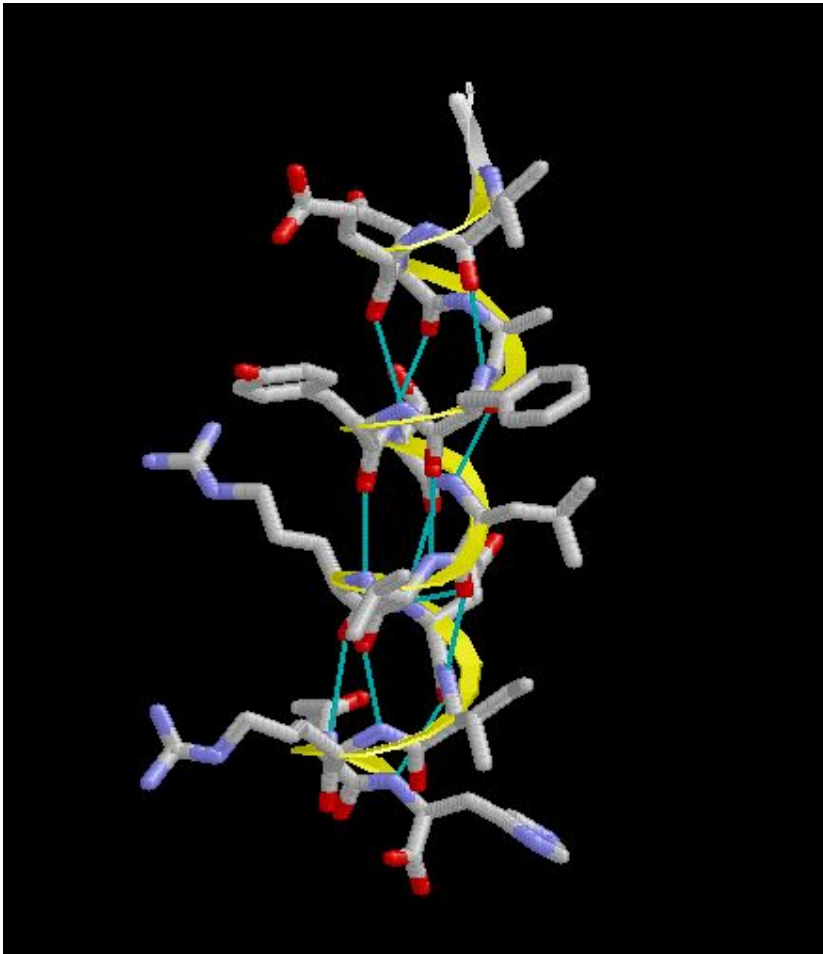
Характеристика пептидной связи



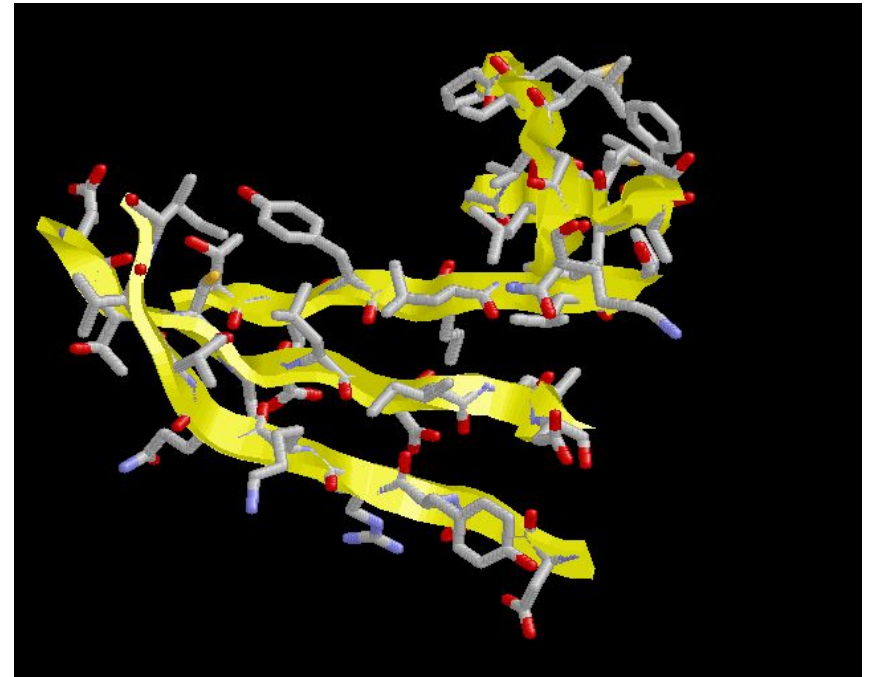
Динамика белковой молекулы



Вторичная (двухмерная, пространственная) структура

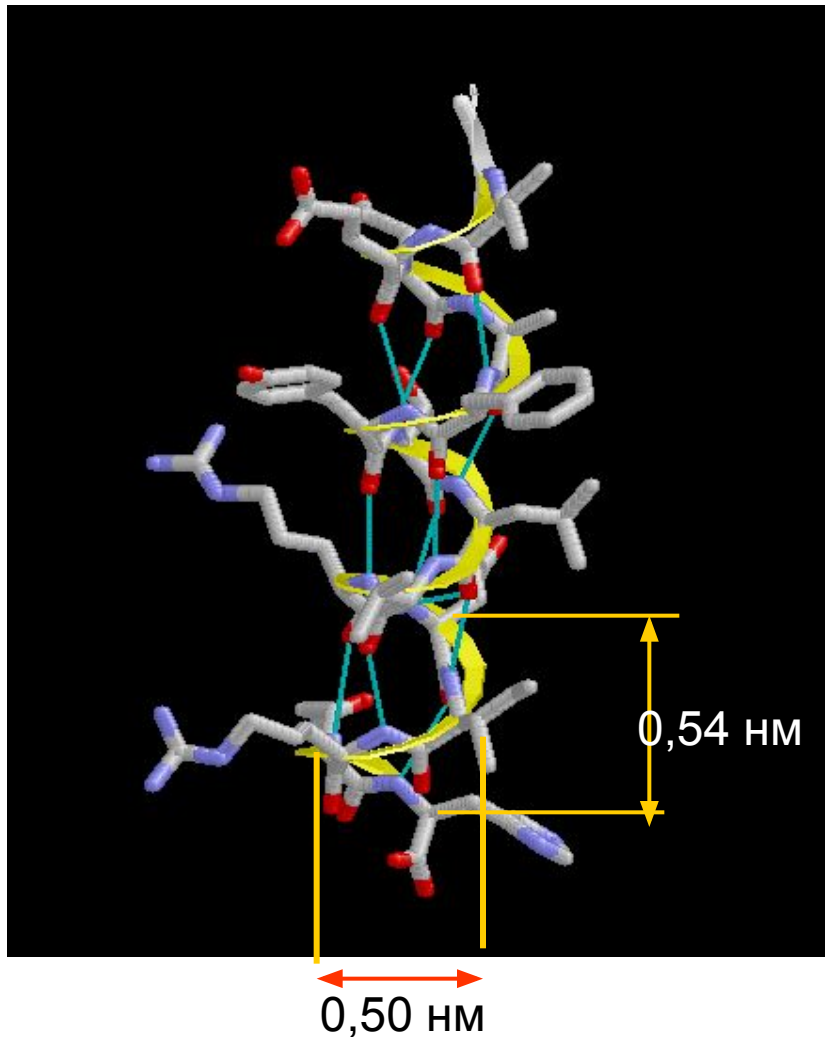


Альфа-спираль



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 СО-группой n -го и NH_2 -группой $n+4$ -го остатка.

β -поворот пептидной цепи

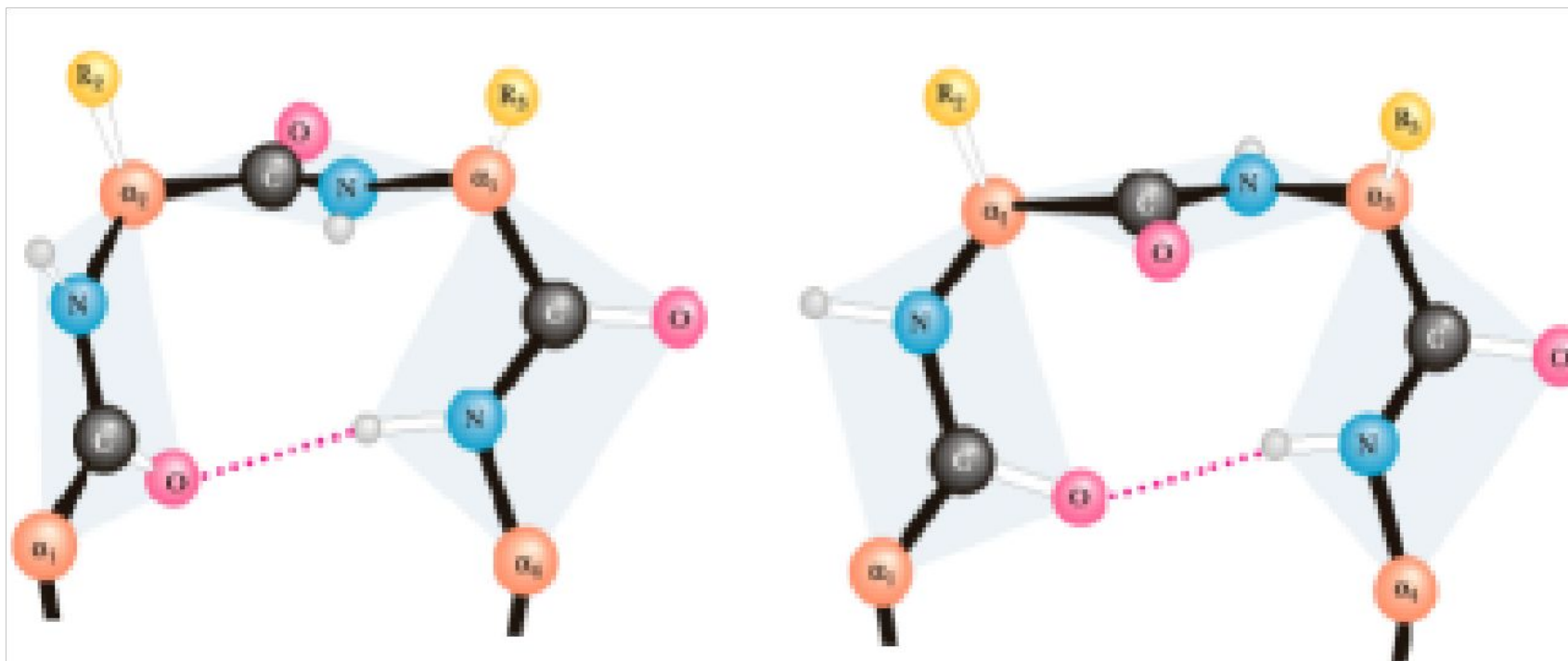
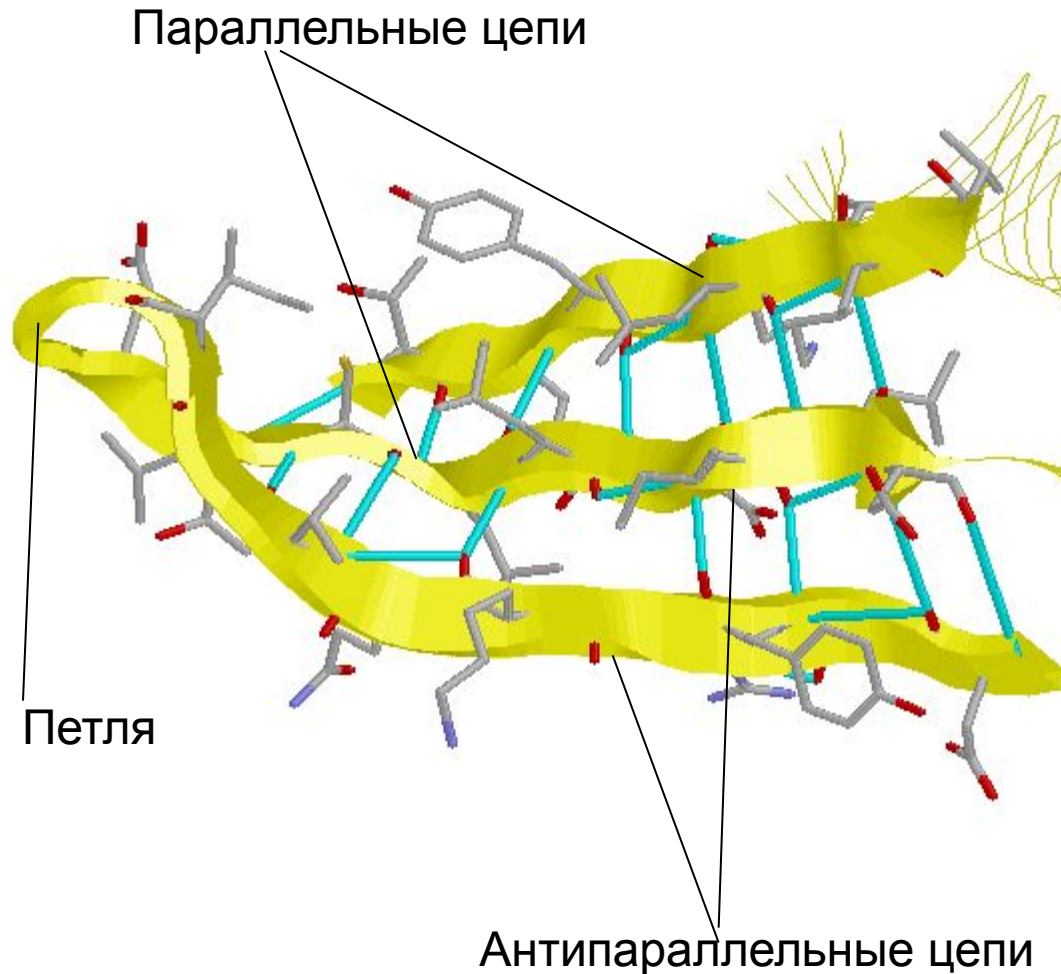


Рис.1.26. Виды вторичной структуры белка.
Схематическое изображение β -

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.

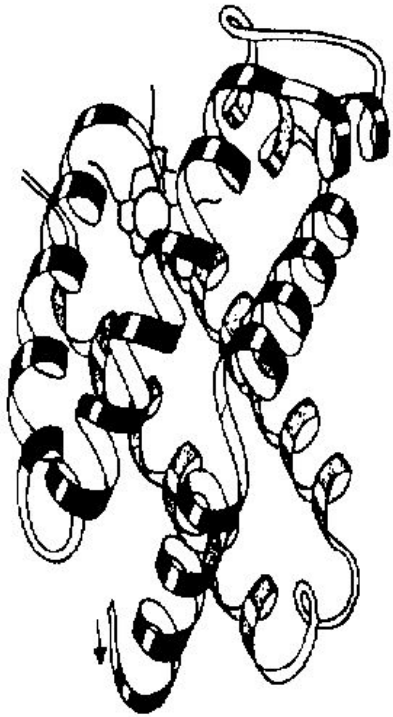
Надвторичная структура

- 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

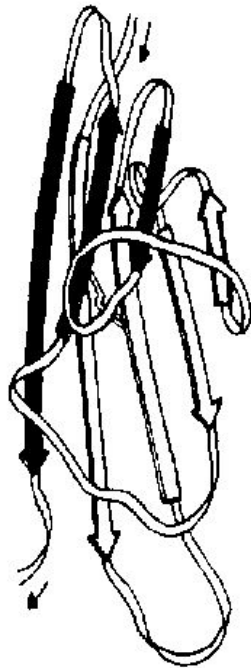
α/α

β -субъединица гемоглобина



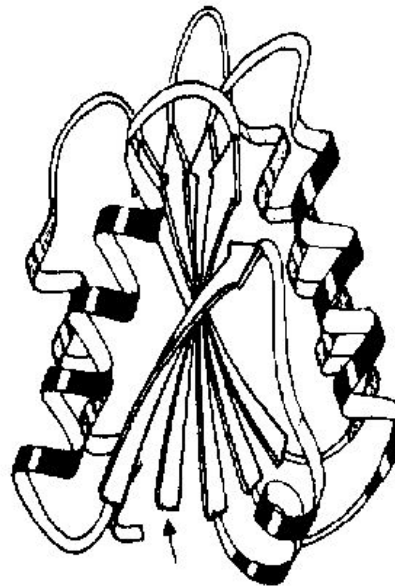
β/β

Константный домен
иммуноглобулина



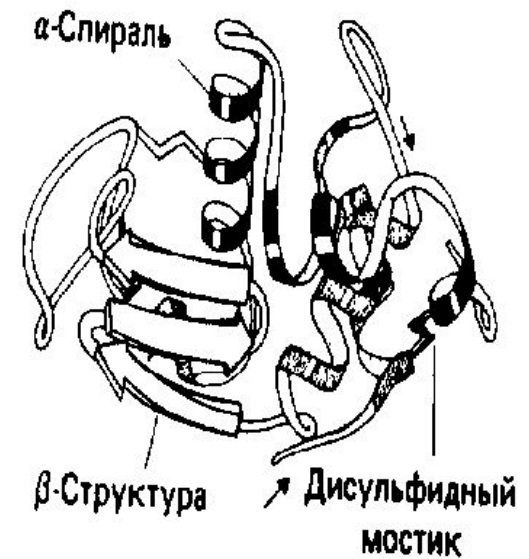
α/β

Флаводоксин

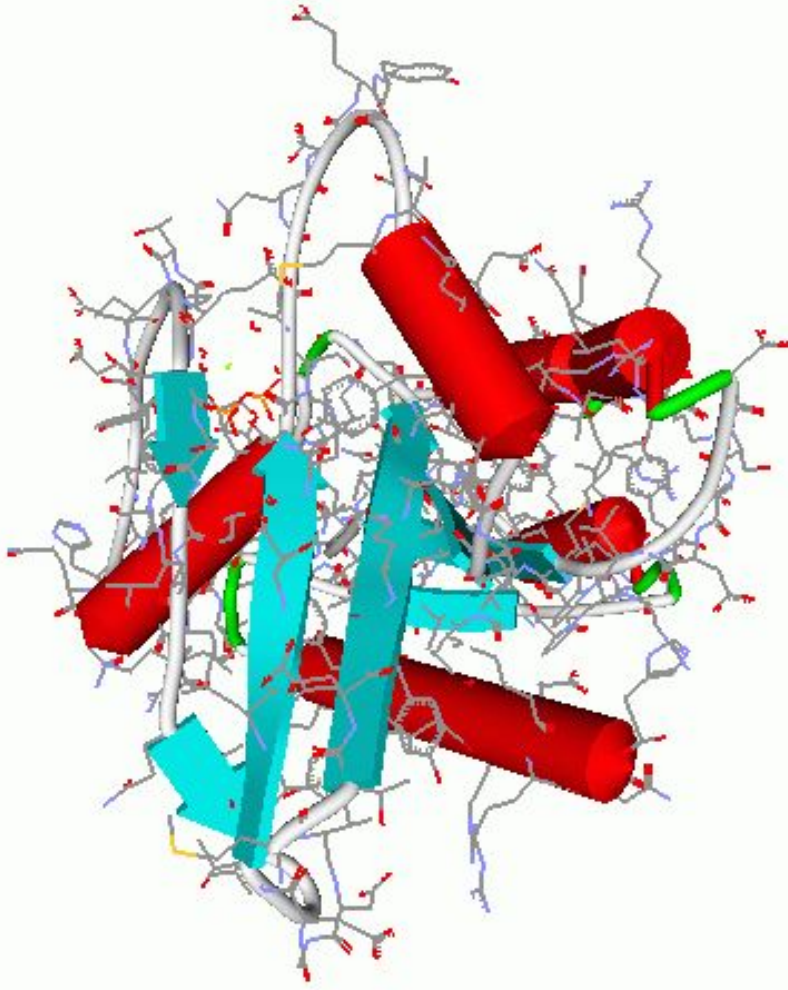


$\alpha + \beta$

Лизоцим куриного яйца



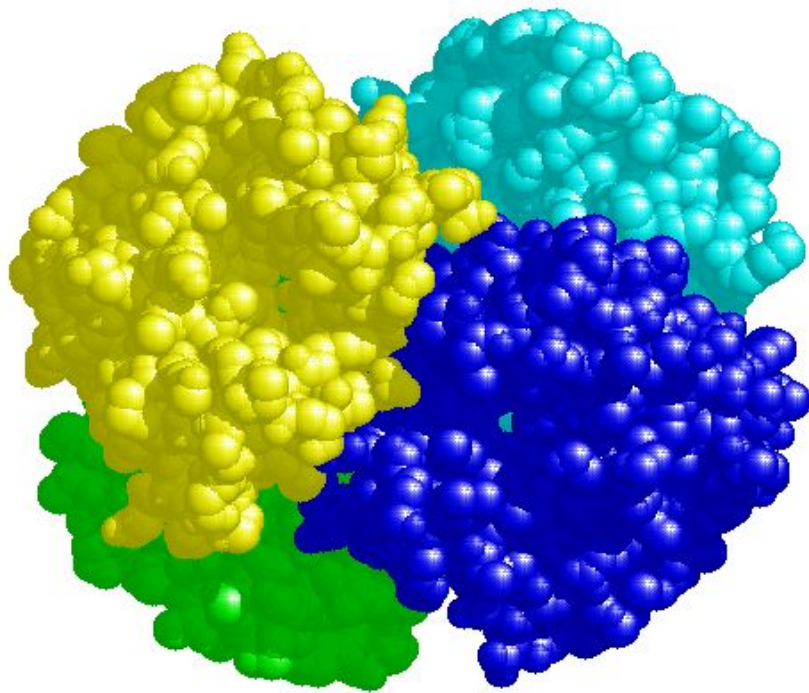
Третичная структура



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).

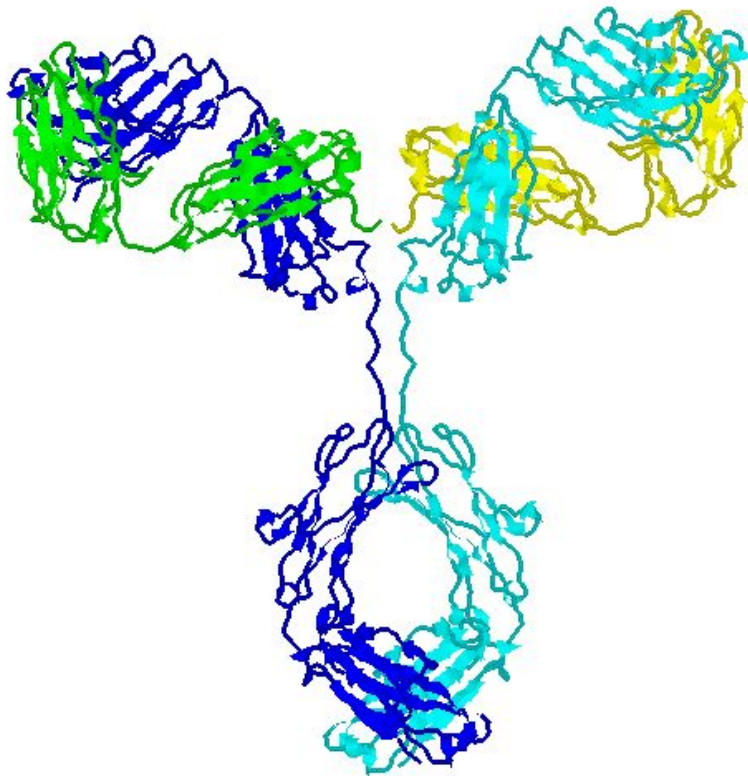
Четвертичная структура белка



Гемоглобин А – тетрамерный белок

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

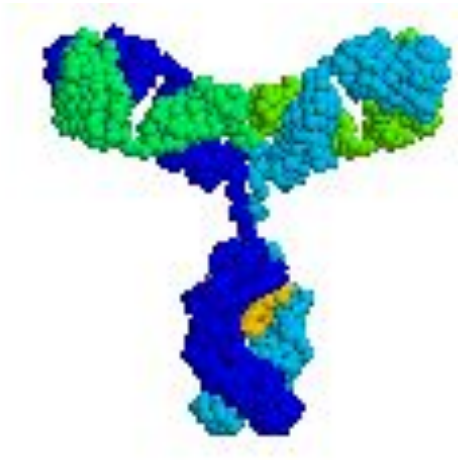
Доменная организация белка



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



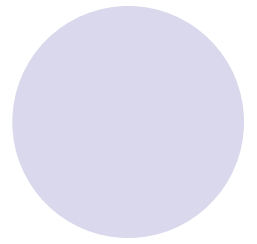
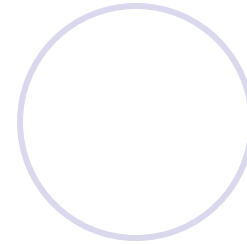
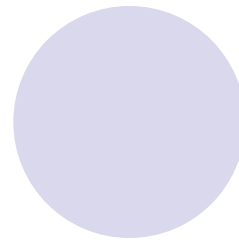
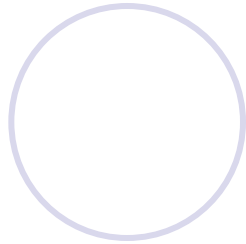
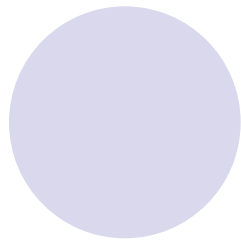
Кальцийсвязывающий белок

Пятый уровень организации 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»