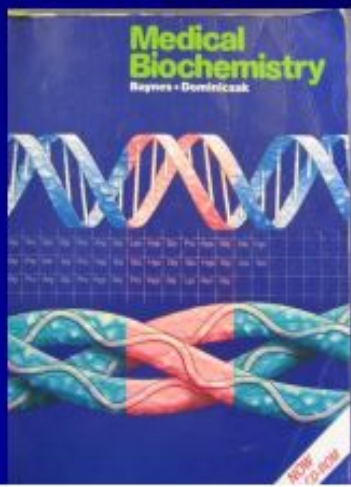


Биологическая ХИМИЯ



Настоящее и будущее
медицины



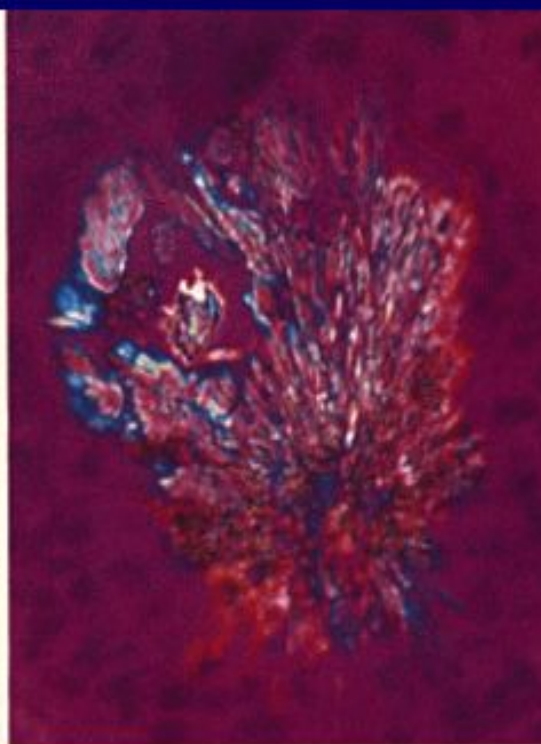
Биохимия - это наука, занимающаяся изучением различных молекул, химических реакций и процессов, протекающих в живых клетках и организмах
(охватывает клеточную и молекулярную биологию)

Благодаря биохимическим исследованиям можно:

- 1)** выявить причину болезни
- 2)** предложить пути лечения
- 3)** разработать методики для массового обследования населения с целью ранней диагностики
- 4)** следить за ходом болезни
- 5)** контролировать эффективность лечения

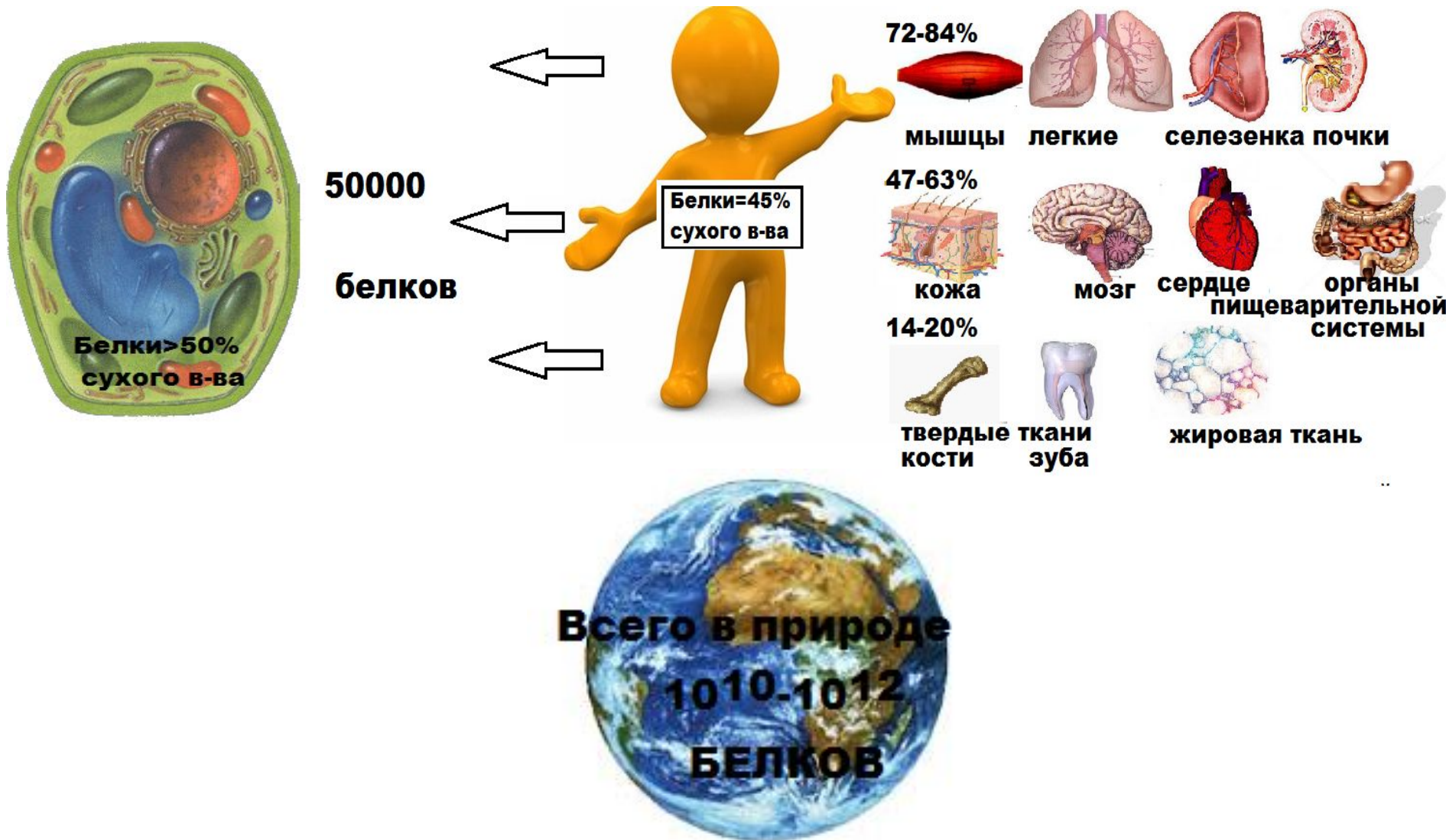


Синдром Леша-Нихана



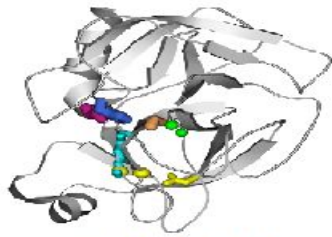
**Кристаллы мочевой кислоты
в ткани почек**

БЕЛКИ- высокомолекулярные природные полимеры, построенные из остатков аминокислот, соединенных пептидной связью. Являются главной составной частью живых организмов и молекулярной основой процессов жизнедеятельности.

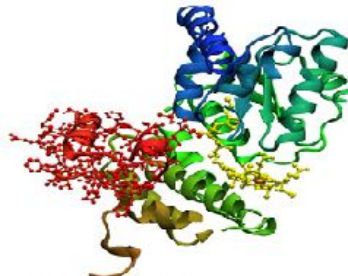


Белки выполняют в клетке множество функций:

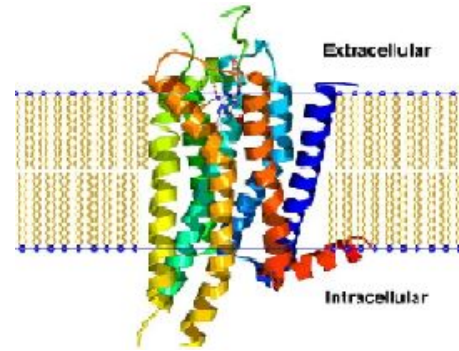
- 1. Каталитическая** **2. Регуляторная** **3. Рецепторная**



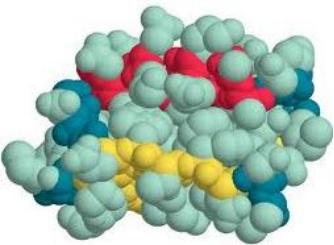
трипсин



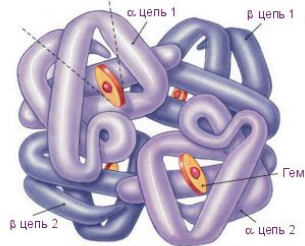
инсулин



- 4. Транспортная**

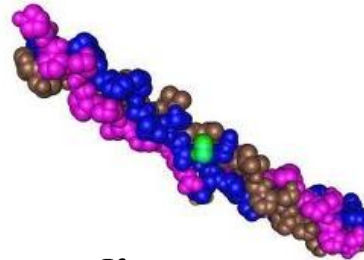


альбумин



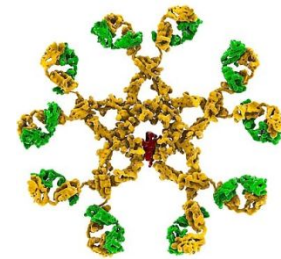
Гемоглобин

- 5. Структурная**



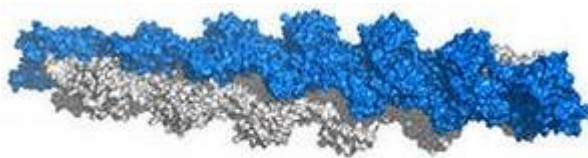
Коллаген

- 6. Защитная**



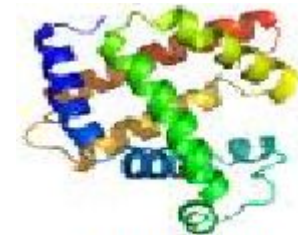
Иммуноглобулин М

- 7. Сократительная**



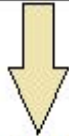
актин

- 8. Резервная**



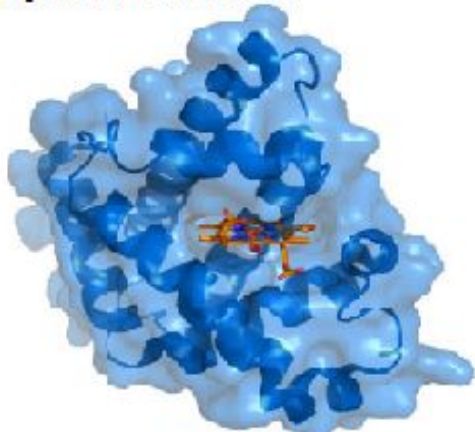
казеин

Классификация белков по форме молекулы



ГЛОБУЛЯРНЫЕ

соотношение продольной и поперечной осей не превышает 1:10



ФИБРИЛЛЯРНЫЕ

соотношение продольной и поперечной осей составляет более 1:10



Классификация белков по химическому строению



ПРОСТЫЕ БЕЛКИ
содержат только
полипептидные цепи,
состоящие из
аминокислотных остатков



альбумин



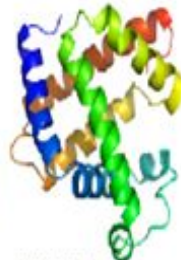
СЛОЖНЫЕ БЕЛКИ
кроме полипептидных цепей
содержат небелковую часть,
присоединённую к белку слабыми
или ковалентными связями

хромопротеины



цитохром С

фосфопротеины



казеин

гликопротеины



иммуноглобулин G

липопротеины



алкогольдегидрогеназа- Zn

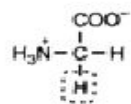
нуклеопротеины



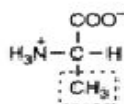
нуклеопротеидный комплекс —
субчастица 50S рибосом бактерий

Аминокислоты – мономеры белков

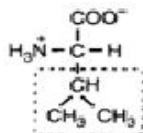
Аминокислоты с неполярными радикалами:



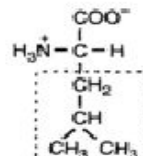
Глицин



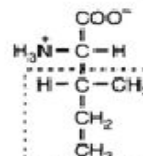
Аланин



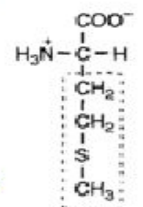
Валин



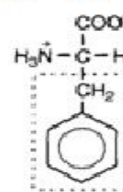
Лейцин



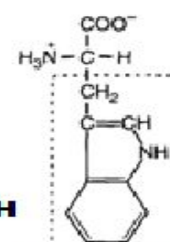
Изолейцин



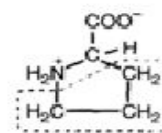
Метионин



Фенилаланин

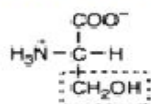


Триптофан

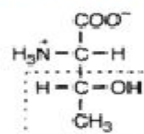


Пролин

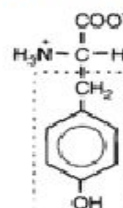
Аминокислоты с полярными незаряженными радикалами:



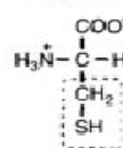
Серин



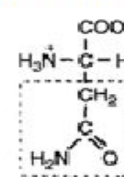
Треонин



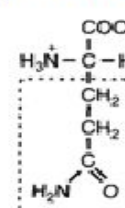
Тирозин



Цистеин

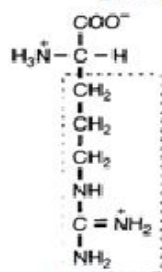


Аспарагин

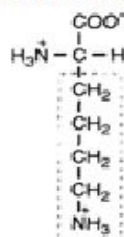


Глутамин

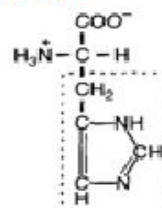
Аминокислоты с полярными положительно заряженными радикалами:



Аргинин

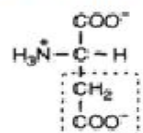


Лизин

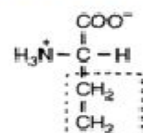


Гистидин

Аминокислоты с полярными отрицательно заряженными радикалами:

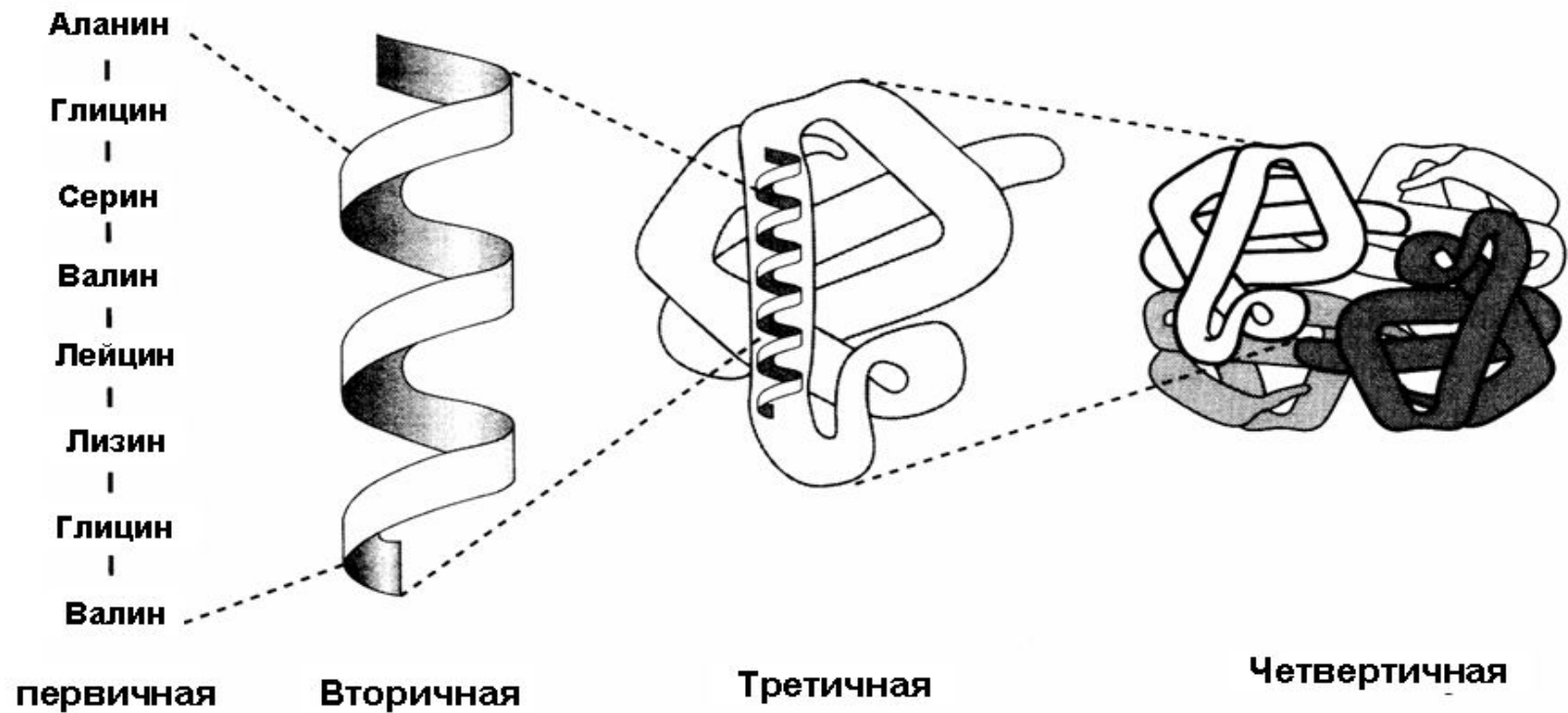


Аспартат



Глутамат

Уровни организации белковой молекулы

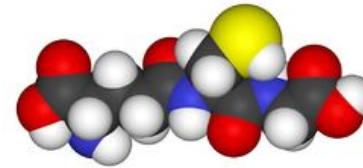


ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКА- порядок чередования аминокислотных остатков в линейной полипептидной цепи.

Неразветвленная полипептидная цепь формируется многократно повторяющимися **20** аминокислотами.

Расположение аминокислот в полипептидной цепи определяется последовательностью нуклеотидов в молекуле ДНК.

<10 аминокислот- олигопептид



Глутатион: γ -глутамилцистеинилглицин

до **50** аминокислот-

полипептид



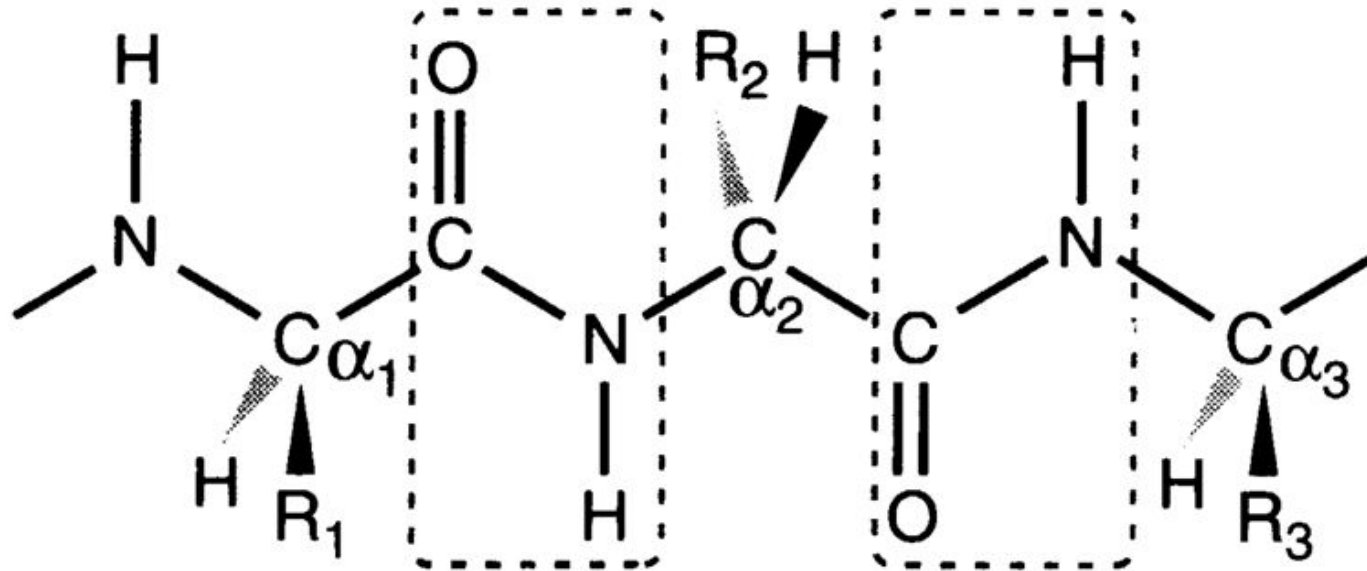
Глюкагон- **29**
аминокислот

>51 аминокислоты- белок (инсулин)

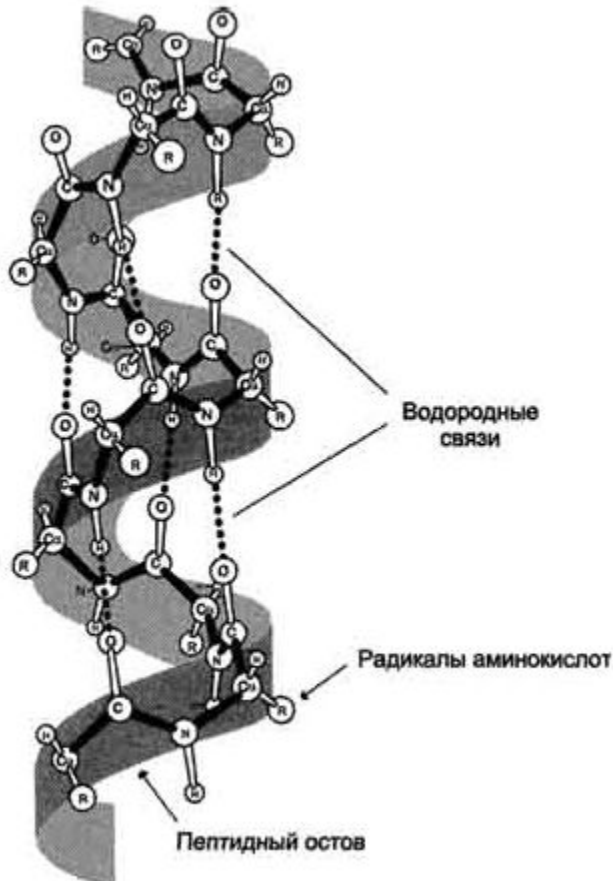


Инсулин (**51** аминокислота)

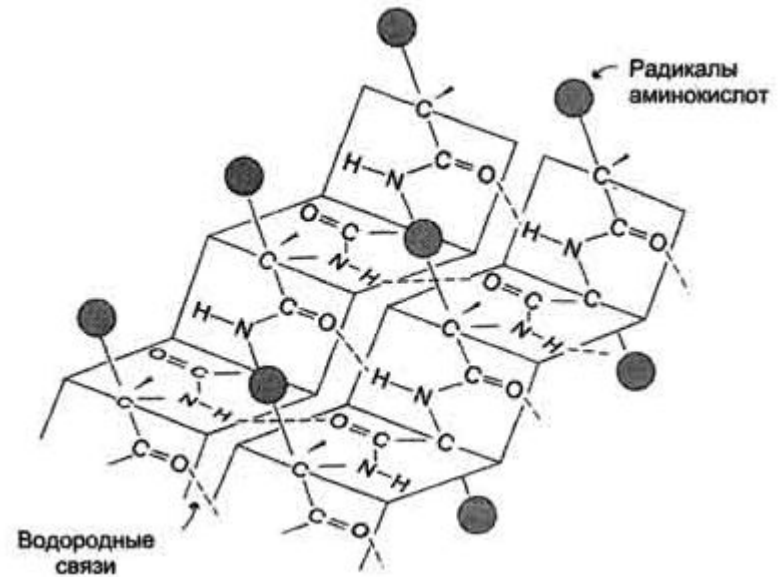
Пептидная связь



Вторичная структура



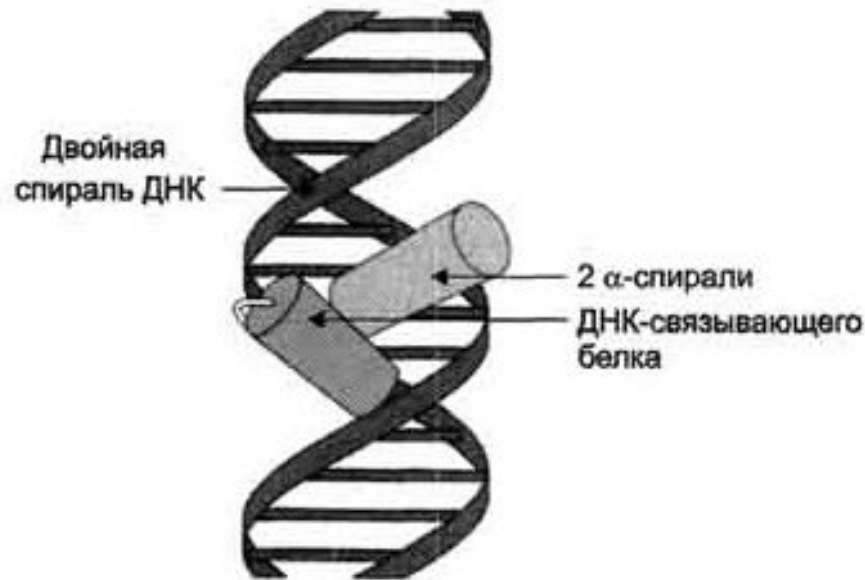
α -спираль



β -складчатость

Вторичная структура белка - объемная пространственная организация полипептидов, образующаяся в результате взаимодействий между функциональными группами, входящими в состав пептидной связи, с образованием спиральной структуры (α -спираль) или плоского слоя (β -складчатость), а также аморфных участков. Стабилизируются водородными связями.

НАДВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА- локальная конформация, которая образуется в результате объединения нескольких участков одной полипептидной цепи, которые имеют вторичную структуру.



Супервторичная структура

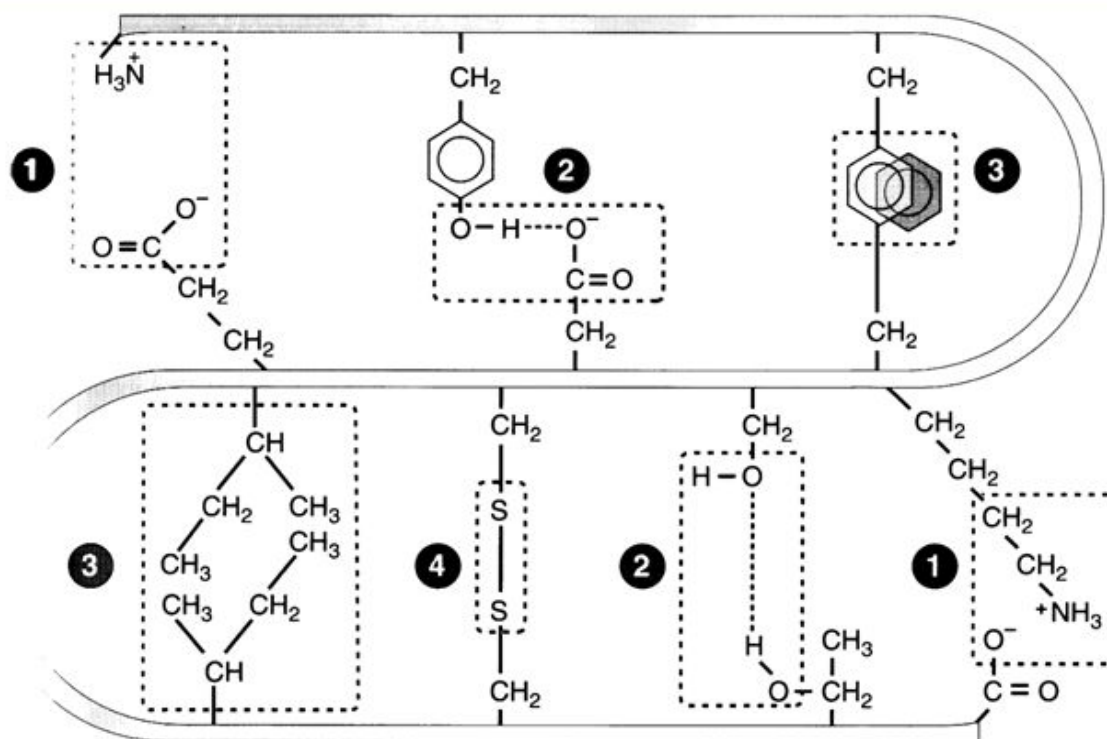
**" α -спираль-поворот- α -спираль"
ДНК-связывающего белка в
большой бороздке ДНК**

Третичная структура



Третичная структура - объемная организация вторичных структур в единую трехмерную конструкцию с определенной конформацией, образующаяся за счёт взаимодействий между радикалами аминокислот, которые могут располагаться на значительном расстоянии друг от друга в полипептидной цепи.

Химические связи, используемые при формировании третичной структуры белка



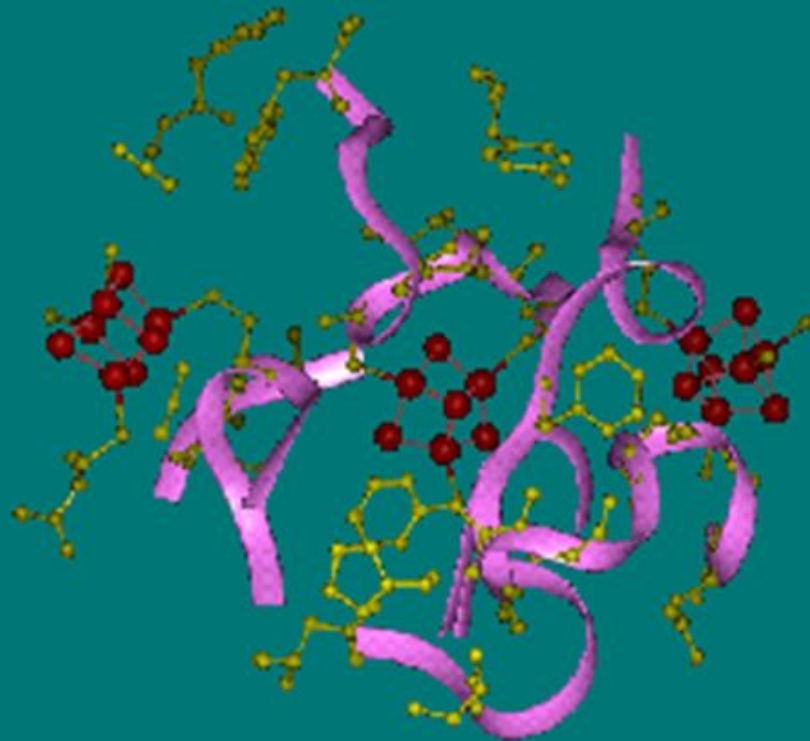
- 1 – ионная связь
- 2 – водородные связи
- 3 – гидрофобные связи
- 4 – дисульфидная связь



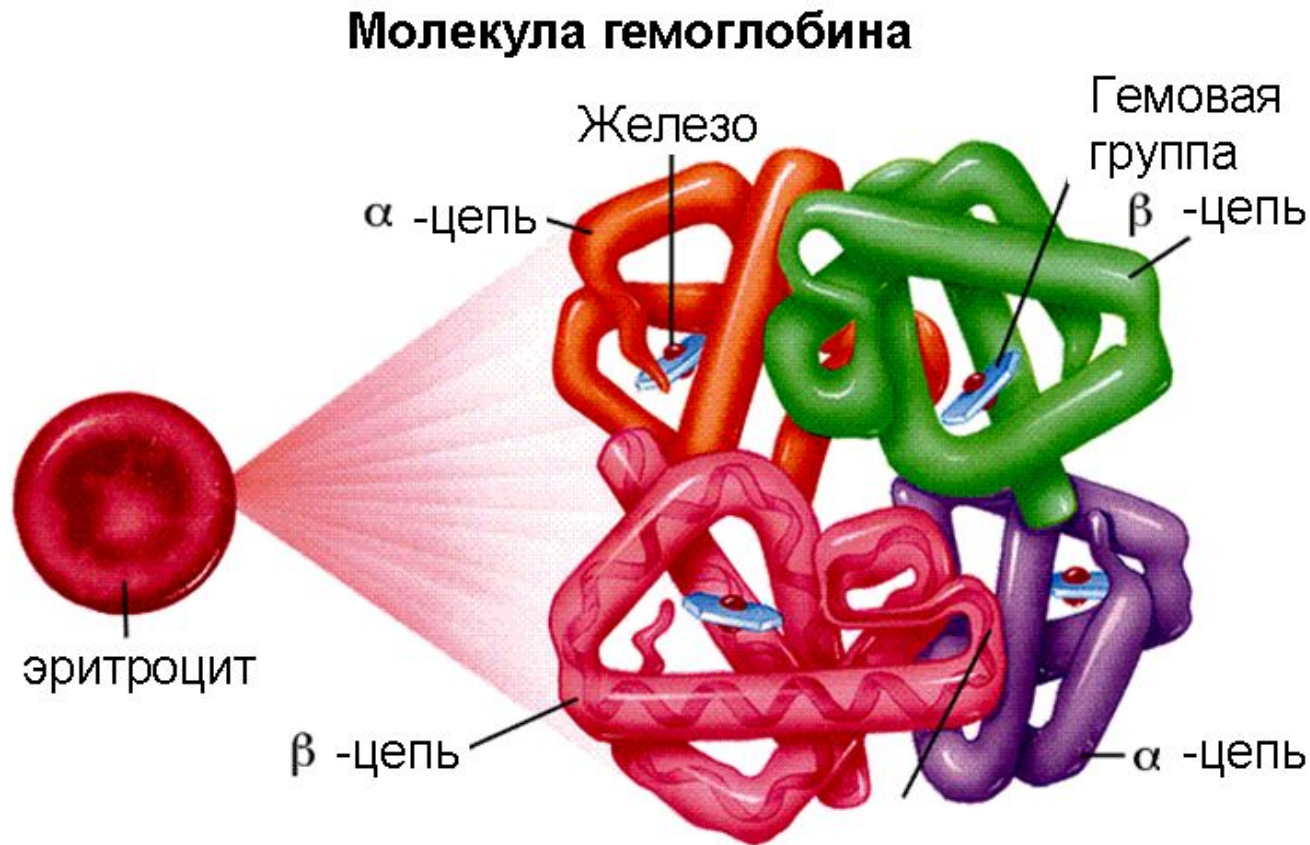
Домен - участок полипептидной цепи, который в процессе формирования пространственной структуры приобрёл независимо от других участков той же цепи конформацию глобулярного белка; обособленные глобулярные участки, соединенные друг с другом короткими шарнирными участками полипептидной цепи. Характерны для белков, состоящих из более чем **200** аминокислот (полидоменные белки).

Кластеры

Кластеры – это определенные зоны на поверхности молекулы белка, содержащие однотипные группировки и служащие для присоединения различных веществ к молекуле белка



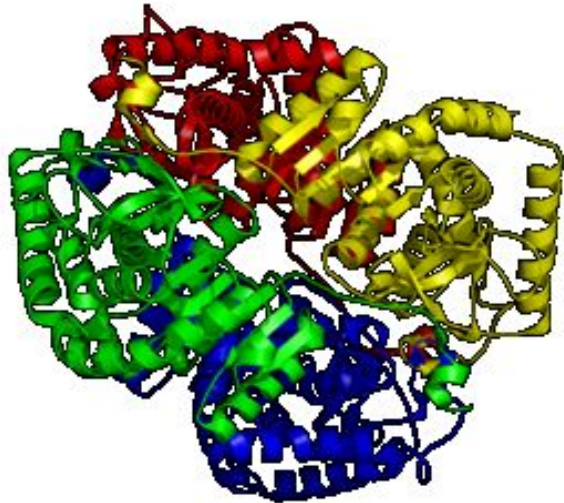
Четвертичная структура



Четвертичная структура белка - количество и взаиморасположение полипептидных цепей в пространстве в составе молекулы белка

Четвертичная структура

Олигомерный белок- белок, содержащий в своём составе несколько полипептидных цепей. Имеют большую молекулярную массу (более **50кДа**).



Лактатдегидрогеназа-тетрамер, $M=144$ кДа

Комплементарность - пространственное и химическое соответствие взаимодействующих поверхностей.

Протомеры или субъединицы- отдельные полипептидные цепи в олигомерном белке носят название протомеров, или субъединиц.



Схема образования димерной белковой молекулы. Между протомерами А и Б образуется множество слабых связей (водородных, ионных)

ПРЕИМУЩЕСТВА белков с четвертичной структурой

- 1. Экономия генетического материала**
- 2. Уменьшение числа ошибок при синтезе белка**
- 3. Качественное разнообразие белков. Кооперативный эффект субъединиц.**

Фолдазы и шапероны как
ускорители фолдинга белков

Нативная структура- функционально активная конформацию белка определяющая его специфическую функцию.

ФОЛДИНГ- процесс сворачивания полипептидной цепи в правильную пространственную структуру, т.е. формирования нативной структуры белка.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ФОЛДИНГА



ФОЛДАЗЫ- ферменты, катализирующие сборку полипептидной цепи путем образования ковалентных промежуточных комплексов
(протеиндисульфидизомеразы, пептидилпролил-цис-транс-изомеразы)



ШАПЕРОНЫ- вспомогательные специализированные белки, обеспечивающие фолдинг, рефолдинг и предотвращение реагрегации неправильно свернутых или частично развернутых белков, разрушение белковых агрегатов

Hsp 100- М от **100** до **110** кДа

Hsp 90- М от **83** до **90** кДа

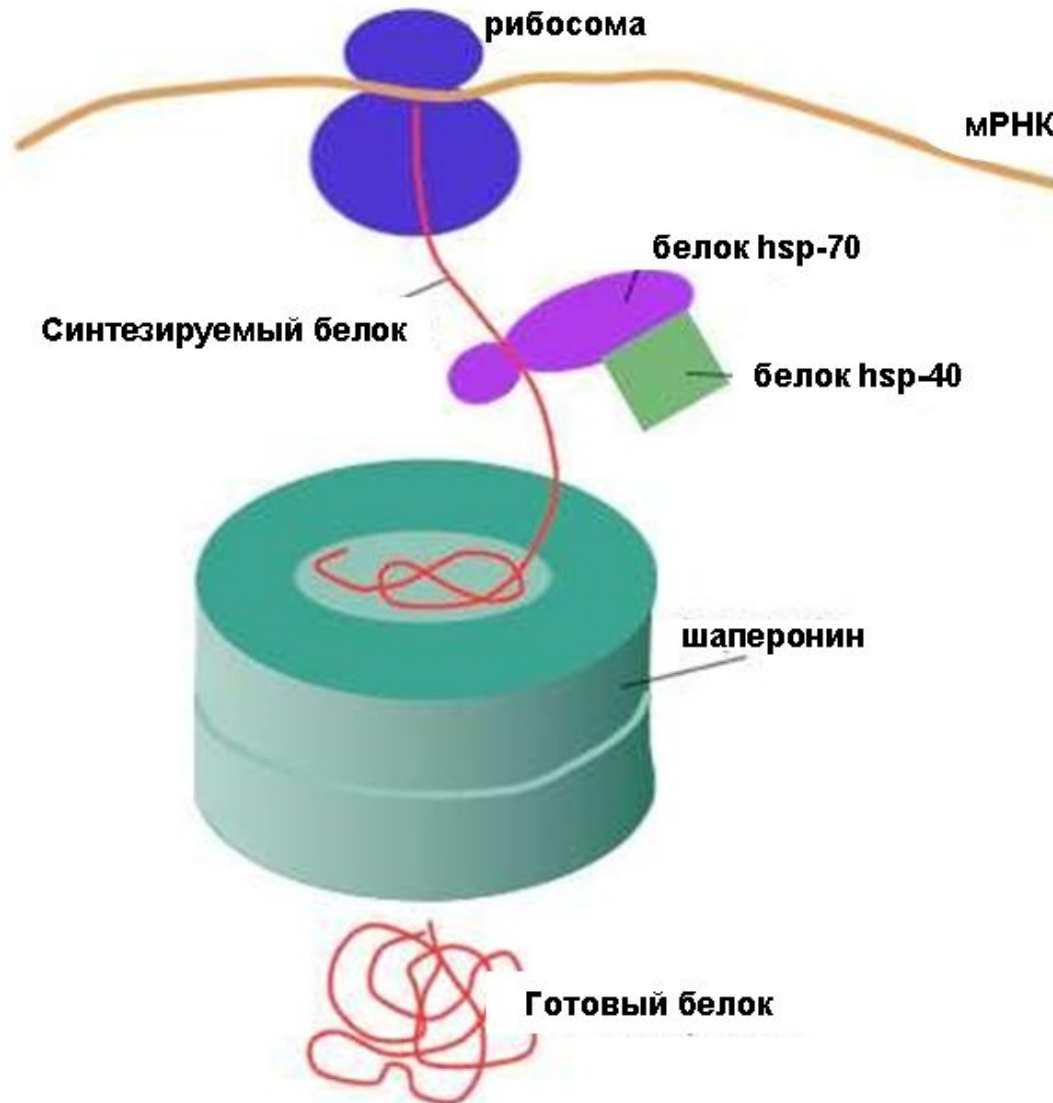
Hsp 70- М от **66** до **78** кДа

Hsp 60

Hsp 40

низкомолекулярные шапероны- М от **15** до **30** кДа

Фолдинг белка



Carel and Lomas (1997) ввели термин **«конформационные болезни»** (“conformational diseases”), чтобы объединить те болезни, при которых нарушается **Нормальная** (нативная) конформация определенных белков, в результате чего они становятся неспособными осуществлять свои функции и откладываются в тканях в виде амилоидных телец.

В конечном итоге наступает гибель клеток.

Причины нарушений нормальной конформации белков:

- Изменения первичной структуры белков (мутации)
- Аномальные посттрансляционные химические изменения белков с нормальной исходной конформацией
- Нарушение функций шаперонов
- Действие белков с нарушенной конформацией в качестве патологических шаперонов

Болезнь	Белок	Сайт фолдинга
Гиперхолестеролемия	Рецептор ЛПНП	ЭПР
Муковисцидоз	Трансмембранный регулятор	ЭПР
Фенилкетонурия	Фенилаланингидроксилаза	Цитозоль
Болезнь Хантингтона	Хантингтин	Цитозоль
Синдром Марфана	Фибриллин	ЭПР
Несовершенный остеогенез	Проколлаген	ЭПР
Серповидноклет. анемия	Гемоглобин	Цитозоль
Дефицит α1-антитрипсина	α1-антитрипсин	ЭПР
Болезнь Тея-Сакса	β-гексозаминидаза	ЭПР
Болезнь Альцгеймера	β-амилоид, пресенилин, тау-белок	ЭПР
Прионовые болезни	Белок PrP^c	ЭПР
Семейные амилоидозы	транстретин/лизоцим	ЭПР
Пигментный ретинит	родопсин	ЭПР
Катаракта	Кристаллины	Цитозоль
Рак	Белок P53	Цитозоль



Формы муковисцидоза:

преимущественно лёгочная форма;

преимущественно кишечная форма;

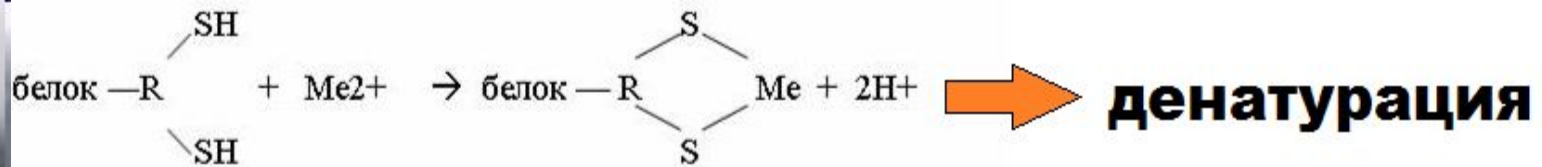
смешанная форма с одновременным поражением желудочно-кишечного тракта и органов дыхания;

мекониевая непроходимость кишечника;

атипичные и стертые формы

ДЕНАТУРАЦИЯ

Денатурация – это явление, сопровождающееся нарушением пространственной структуры (конформации) белка и потерей его функций под влиянием ряда физических и химических факторов. Денатурация может быть **обратимой** (когда структура и функции белка полностью восстанавливаются после уборки денатурирующего агента) или **необратимой** (когда это становится невозможным). Обратимая денатурация может быть вызвана слабым нагреванием, высаливанием (действием солей щелочных, щелочно-земельных металлов или аммония), мочевиной, кратковременным воздействием этилового спирта и т.д. Необратимая денатурация вызывается кипячением, жесткими излучениями (УФО, рентген, лазер, микроволны и т.д.), действием сильных минеральных и органических кислот, тяжелых металлов и т.д).



Соли тяжелых металлов являются денатурирующими агентами. Они образуют прочные связи с полярными тиоловыми группами белков и тем самым разрывают систему водородных и ионных связей в белке. Это приводит к нарушению свойств белков и денатурации.

Действие свинца, благодаря длительному периоду полураспада, проявляется в течение долгого времени. Свинец может накапливаться в трубчатых костях, вымываться из них и циркулировать в крови в связанной с гемоглобином форме. Такая особенность токсического действия свинца указывает на возможность его передачи во время беременности через плаценту к плоду. Воздействие свинца на детей в низких концентрациях вызывает снижение интеллектуального развития, внимания, к проявлению агрессивности, гиперактивности, отставании в умственном и физическом развитии.

При хронической свинцовой интоксикации наблюдается слабость, утомляемость, нарушение сна, потливость, брадикардия. В тяжелых случаях отмечается энцефалопатия, снижение интеллекта, психозы.

Биохимические исследования при свинцовой интоксикации показали:

- нарушение белкового обмена
- снижение активности ферментов
- снижение синтеза гема, и, следовательно, гемоглобина