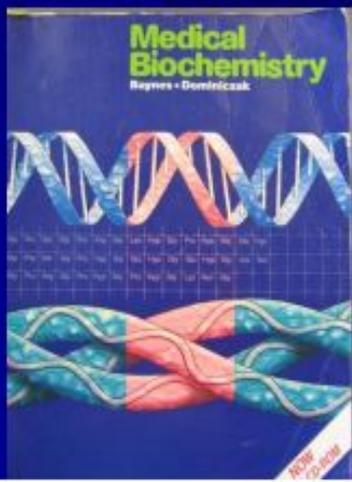
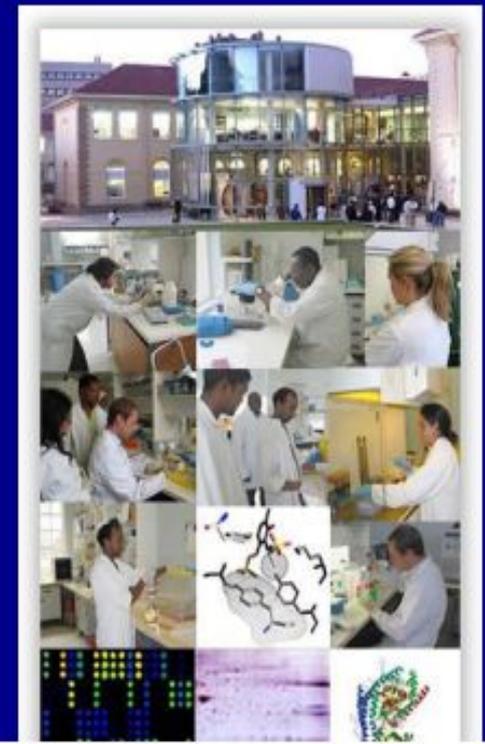


Fig. 2 How biochemical tests are used.

# Биологическая ХИМИЯ



Настоящее и будущее  
медицины



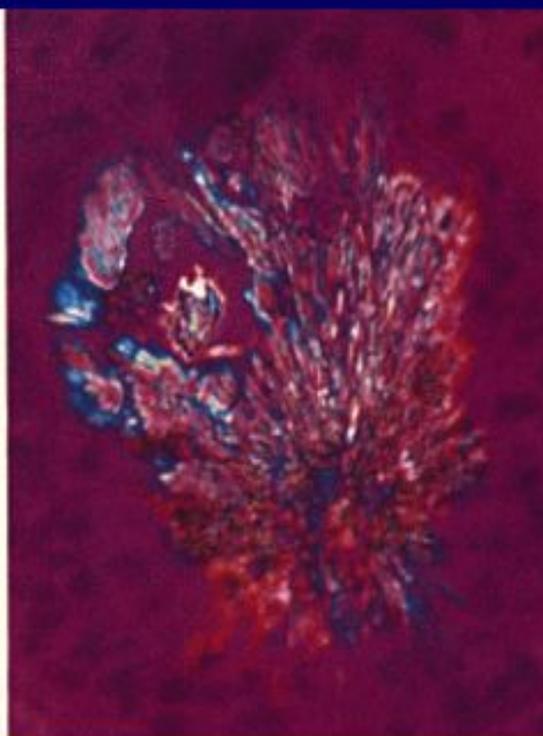
**Биохимия** - это наука, занимающаяся изучением различных молекул, химических реакций и процессов, протекающих в живых клетках и организмах  
(охватывает клеточную и молекулярную биологию)

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



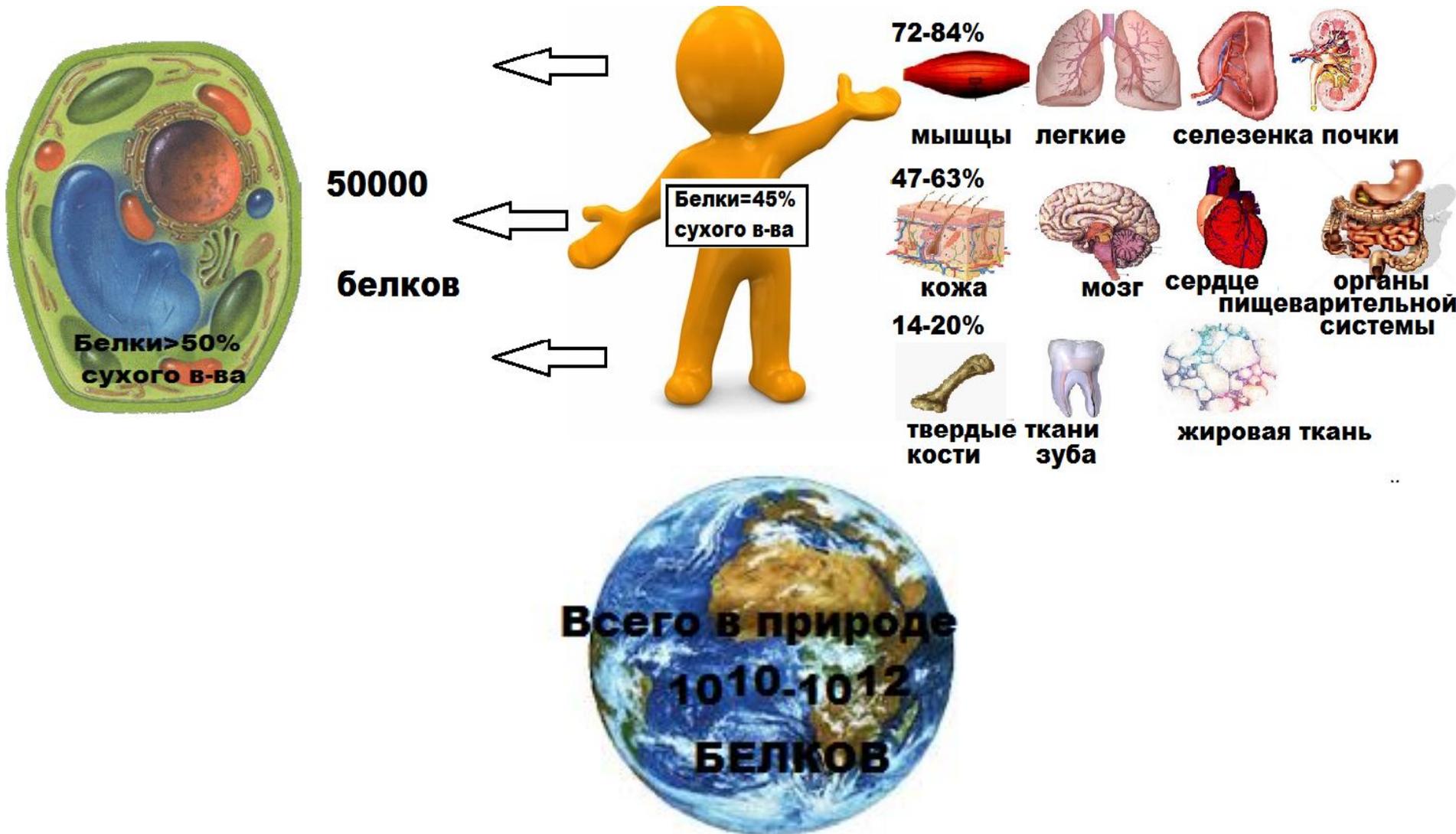
**Синдром Леша-Нихана**



**Кристаллы мочевой кислоты  
в ткани почек**

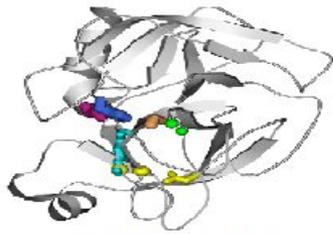


**БЕЛКИ**- высокомолекулярные природные полимеры, построенные из остатков аминокислот, соединенных пептидной связью. Являются главной составной частью живых организмов и молекулярной основой процессов жизнедеятельности.

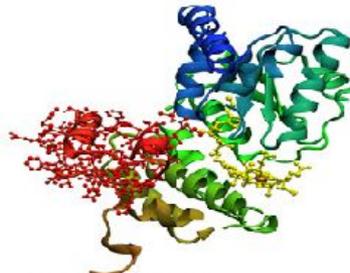


# Белки выполняют в клетке множество функций:

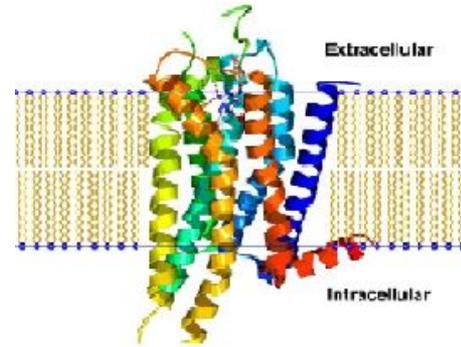
- 1. Каталитическая**    **2. Регуляторная**    **3. Рецепторная**



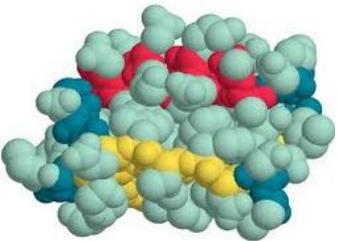
**трипсин**



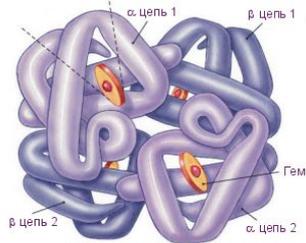
**инсулин**



- 4. Транспортная**

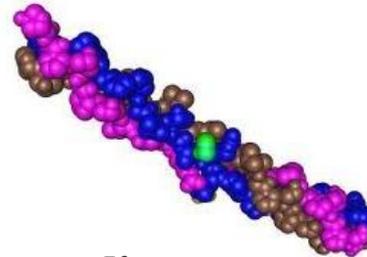


**альбумин**



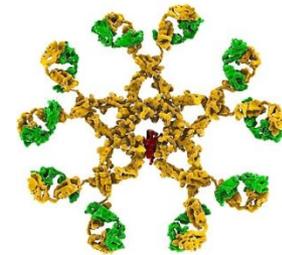
**Гемоглобин**

- 5. Структурная**



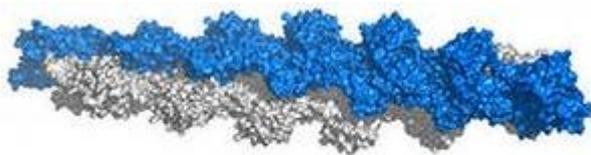
Коллаген

- 6. Защитная**



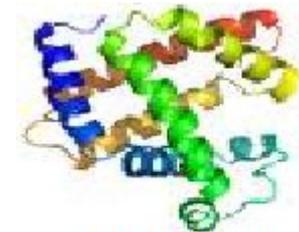
Иммуноглобулин М

- 7. Сократительная**



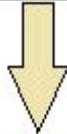
**актин**

- 8. Резервная**



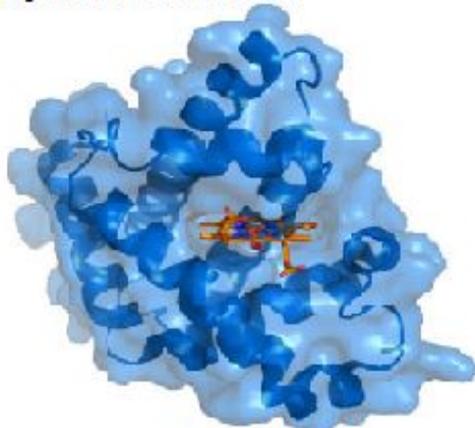
**казеин**

## Классификация белков по форме молекулы



### **ГЛОБУЛЯРНЫЕ**

соотношение продольной и поперечной осей не превышает 1:10

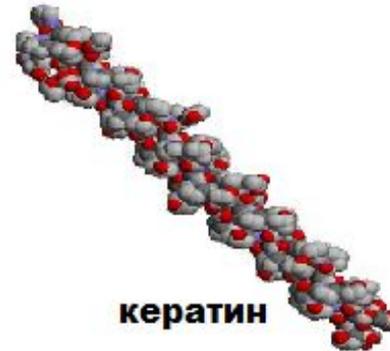


**миоглобин**



### **ФИБРИЛЛЯРНЫЕ**

соотношение продольной и поперечной осей составляет более 1:10



**кератин**

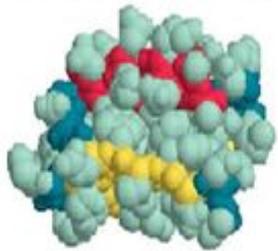


**коллаген**

## Классификация белков по химическому строению



**ПРОСТЫЕ БЕЛКИ**  
содержат только  
полипептидные цепи,  
состоящие из  
аминокислотных остатков

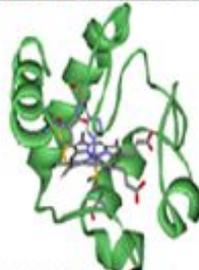


альбумин



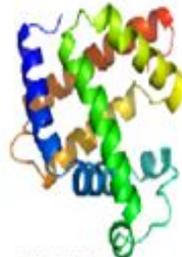
**СЛОЖНЫЕ БЕЛКИ**  
кроме полипептидных цепей  
содержат небелковую часть,  
присоединённую к белку слабыми  
или ковалентными связями

хромопротеины



цитохром С

фосфопротеины



казеин

гликопротеины



иммуноглобулин G

липопротеины



алкогольдегидрогеназа- Zn

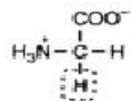
нуклеопротеины



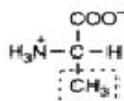
нуклеопротеидный комплекс —  
субчастица 50S рибосом бактерий

# Аминокислоты – мономеры белков

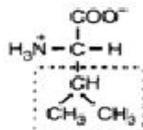
## Аминокислоты с неполярными радикалами:



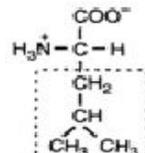
Глицин



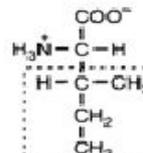
Аланин



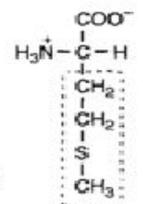
Валин



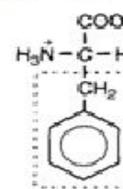
Лейцин



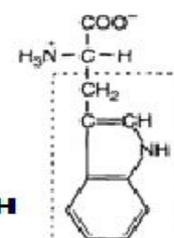
Изолейцин



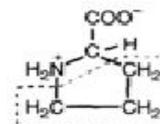
Метионин



Фенилаланин

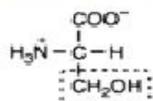


Триптофан

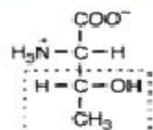


Пролин

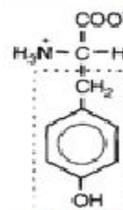
## Аминокислоты с полярными незаряженными радикалами:



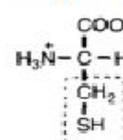
Серин



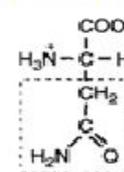
Треонин



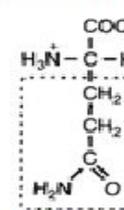
Тирозин



Цистеин

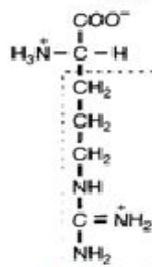


Аспарагин

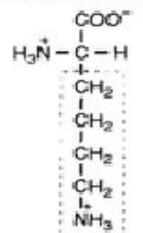


Глутамин

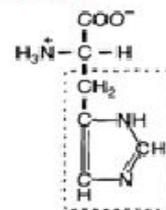
## Аминокислоты с полярными положительно заряженными радикалами:



Аргинин

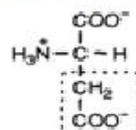


Лизин

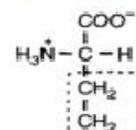


Гистидин

## Аминокислоты с полярными отрицательно заряженными радикалами:

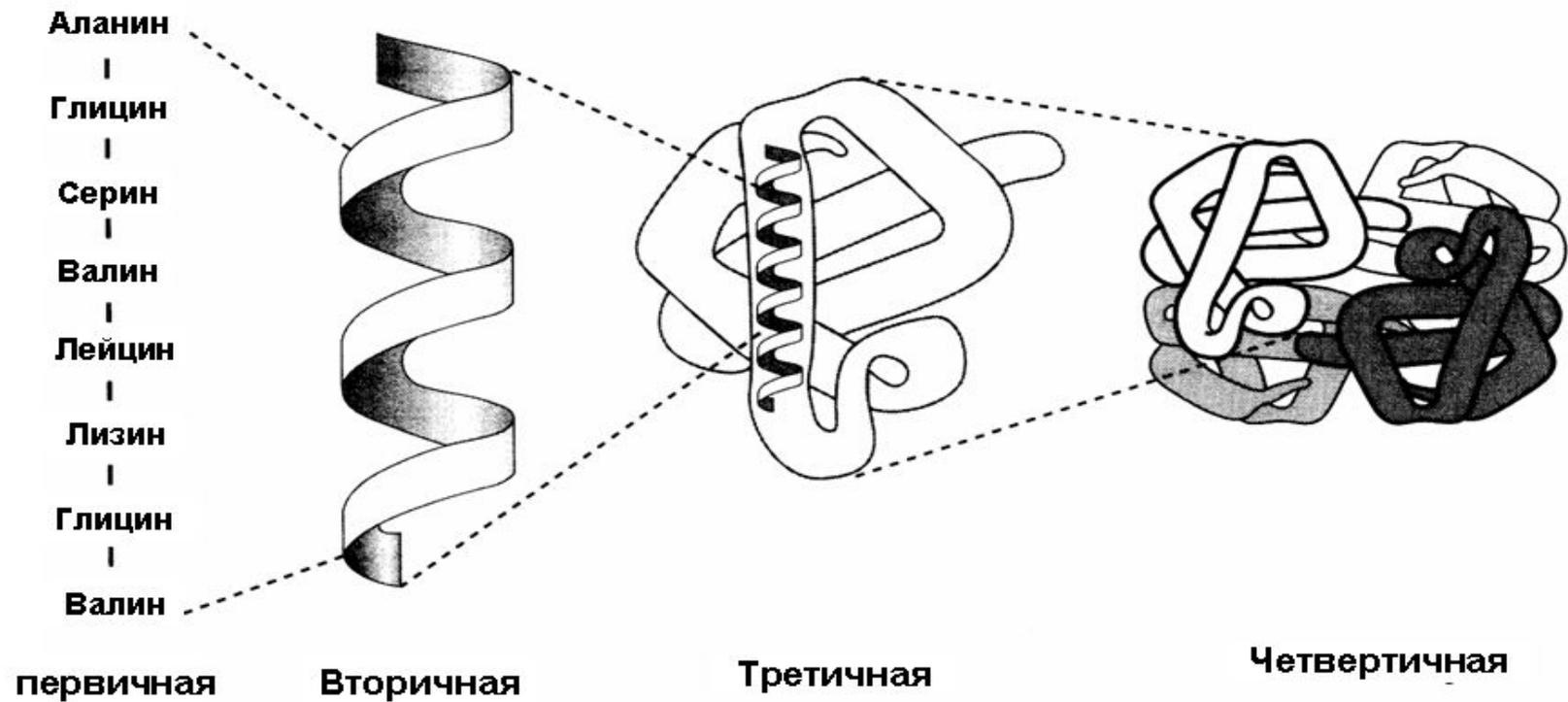


Аспартат



Глутамат

# Уровни организации белковой молекулы

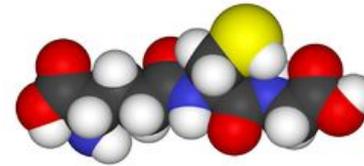


# ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКА- порядок чередования аминокислотных остатков в линейной полипептидной цепи.

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

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

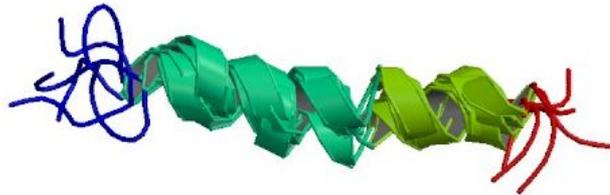
**<10** аминокислот- олигопептид



Глутатион:  $\gamma$ -глутамилцистеинилглицин

до **50** аминокислот-

полипептид



Глюкагон- **29**  
аминокислот

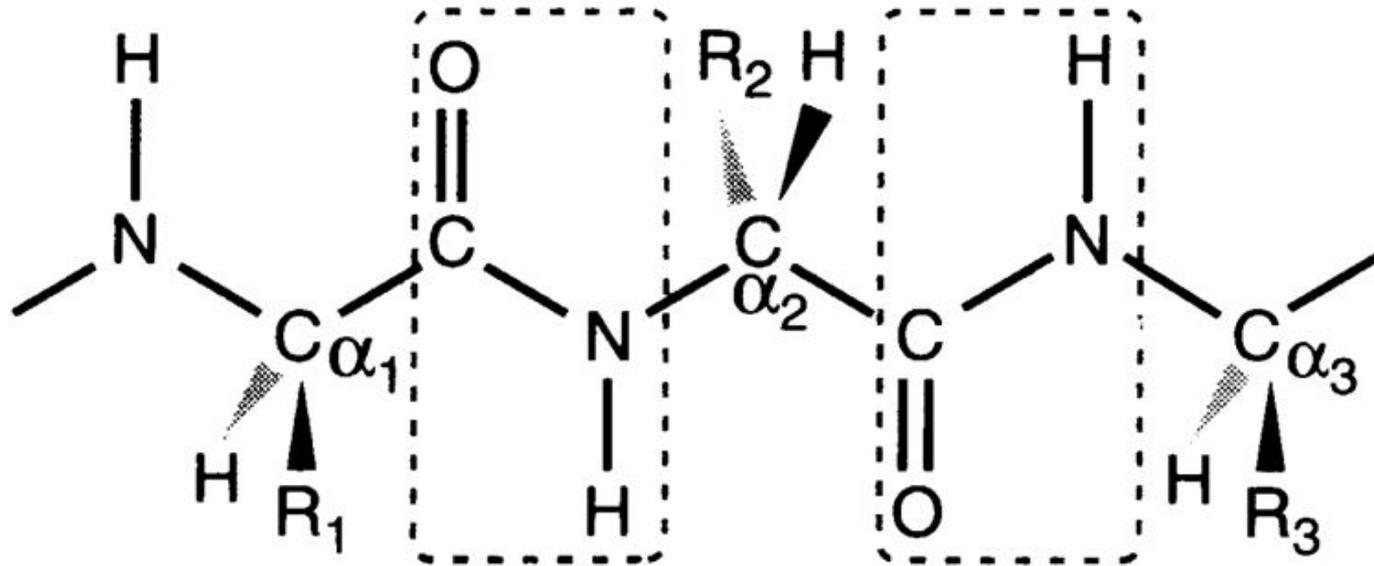
**>51** аминокислоты- белок (инсулин)



Инсулин (**51** аминокислота)

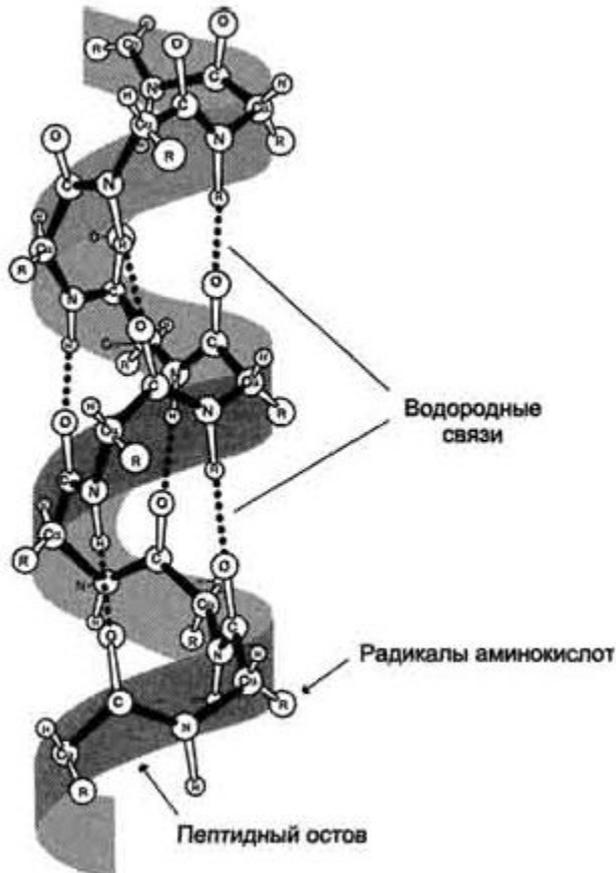


# Пептидная связь

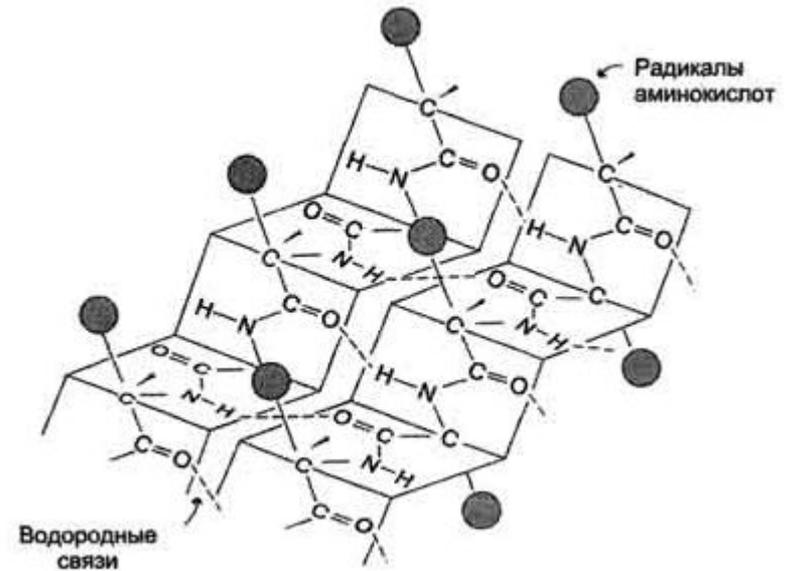




# Вторичная структура



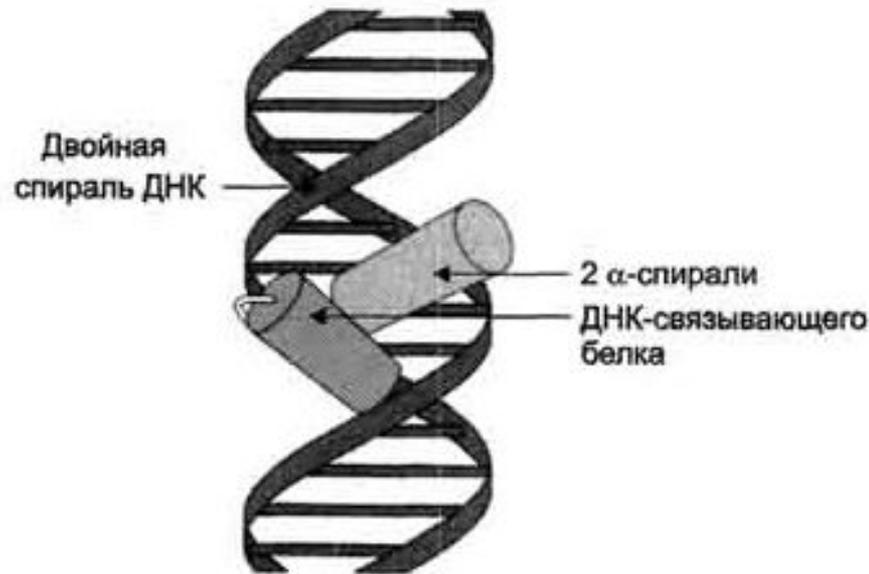
$\alpha$ -спираль



$\beta$ -складчатость

Вторичная структура белка - объемная пространственная организация полипептидов, образующаяся в результате взаимодействий между функциональными группами, входящими в состав пептидной связи, с образованием спиральной структуры ( $\alpha$ -спираль) или плоского слоя ( $\beta$ -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**

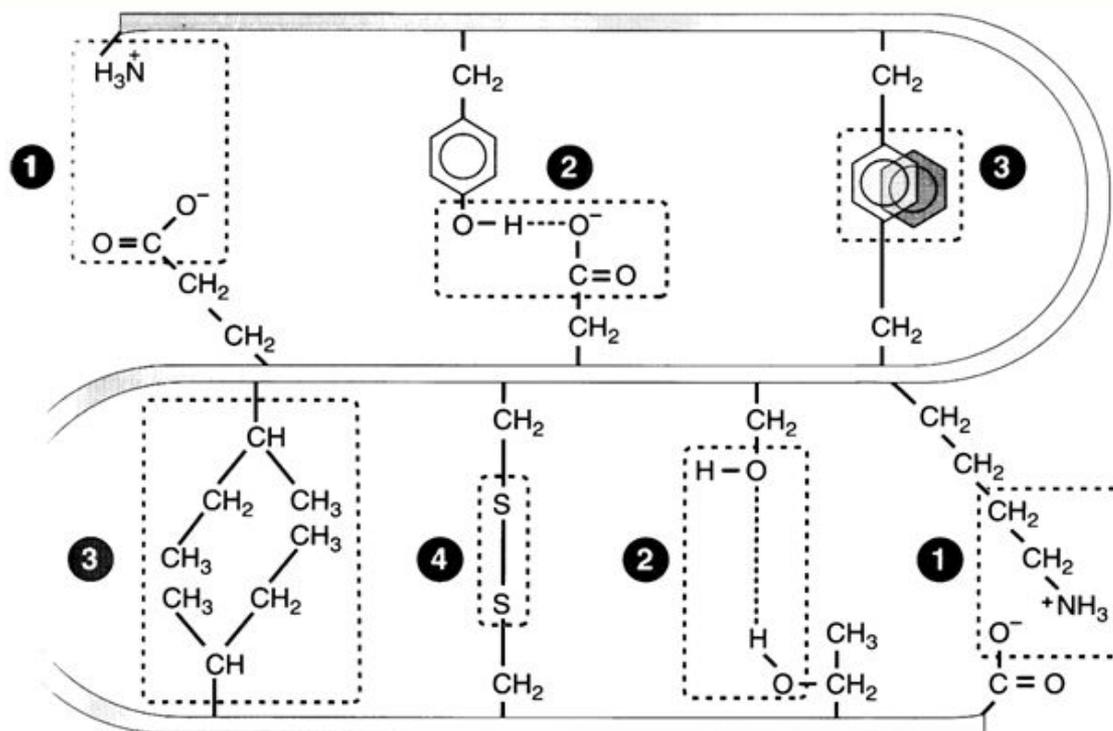
**"α-спираль-поворот-α-спираль"  
ДНК-связывающего белка в  
большой бороздке ДНК**

# Третичная структура

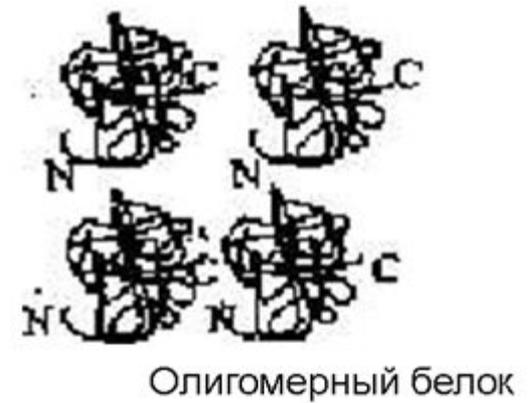
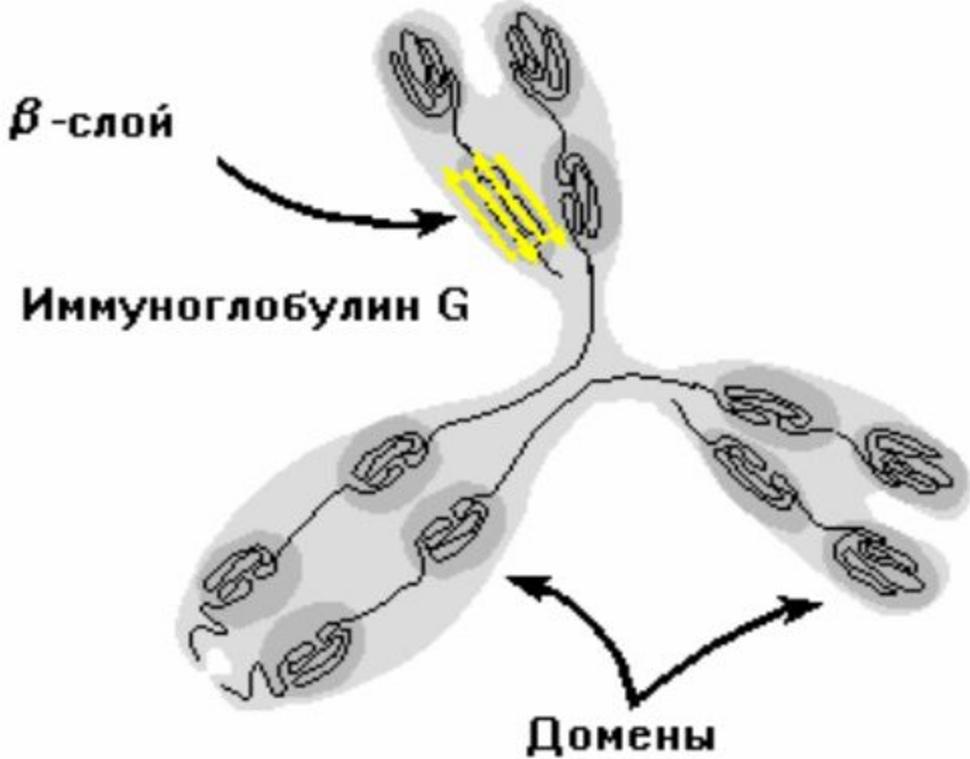


Третичная структура - объемная организация вторичных структур в единую трехмерную конструкцию с определенной конформацией, образующаяся за счёт взаимодействий между радикалами аминокислот, которые могут располагаться на значительном расстоянии друг от друга в полипептидной цепи.

# Химические связи, используемые при формировании третичной структуры белка



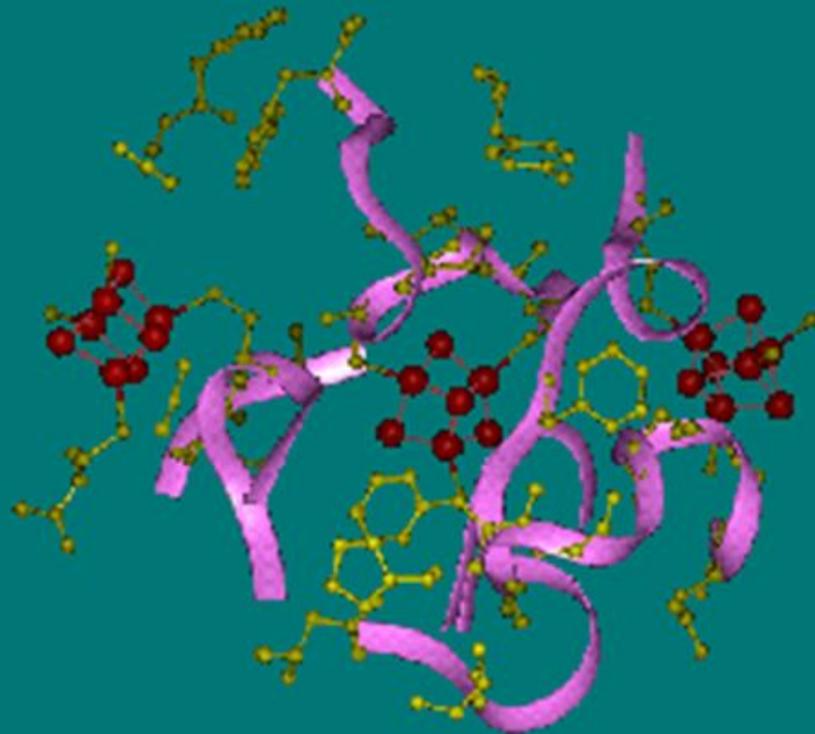
- 1 – ионная связь
- 2 – водородные связи
- 3 – гидрофобные связи
- 4 – дисульфидная связь



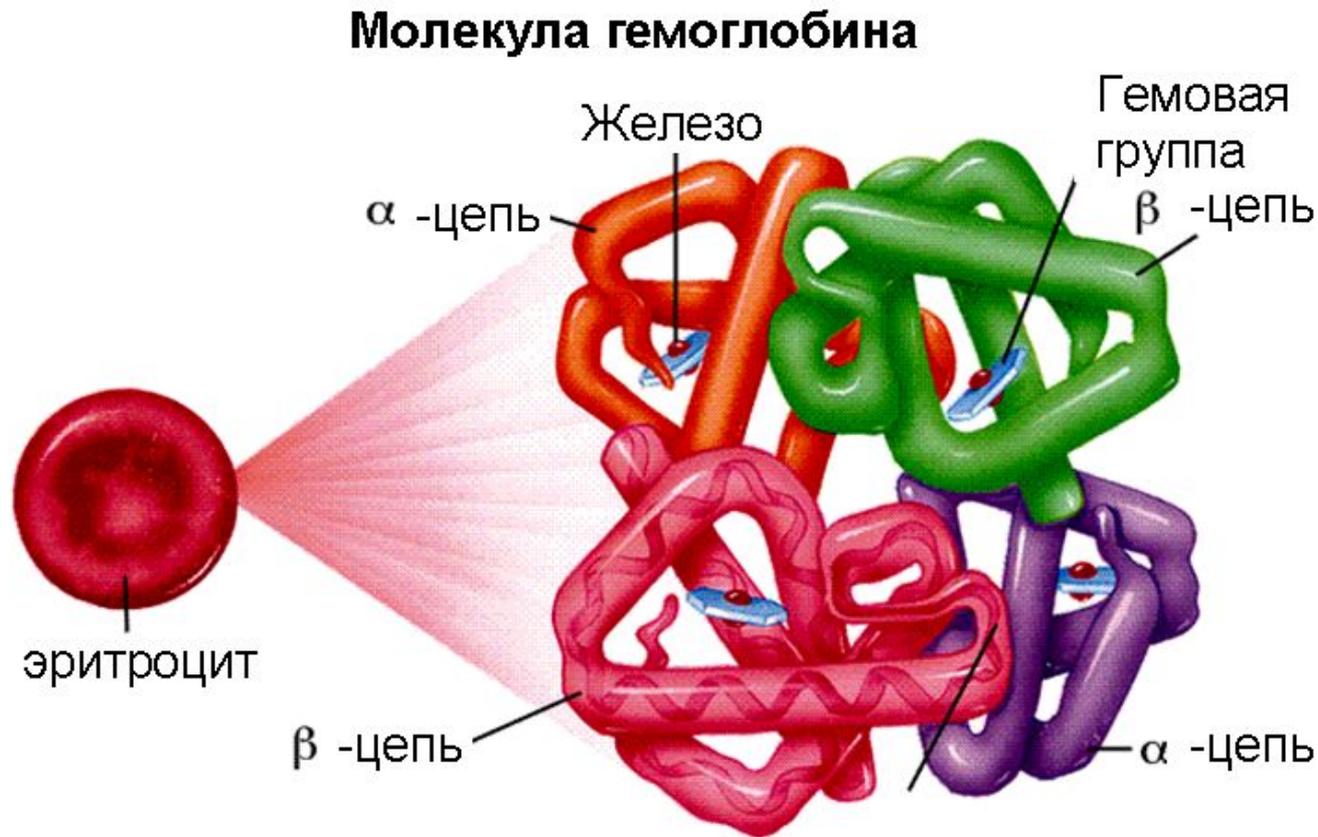
**Домен** - участок полипептидной цепи, который в процессе формирования пространственной структуры приобрёл независимо от других участков той же цепи конформацию глобулярного белка; обособленные глобулярные участки, соединенные друг с другом короткими шарнирными участками полипептидной цепи. Характерны 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



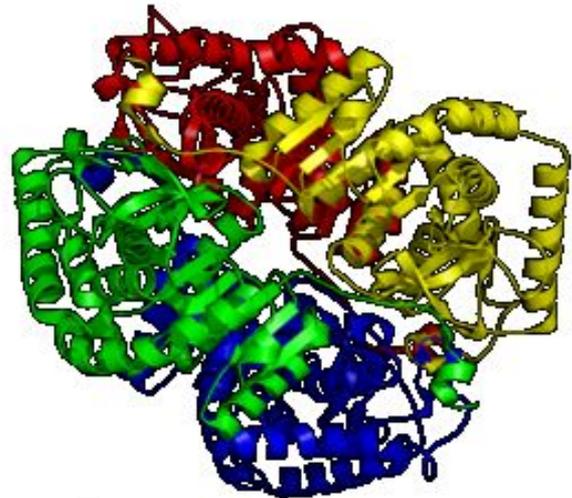
# Четвертичная структура



**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 агрегации 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

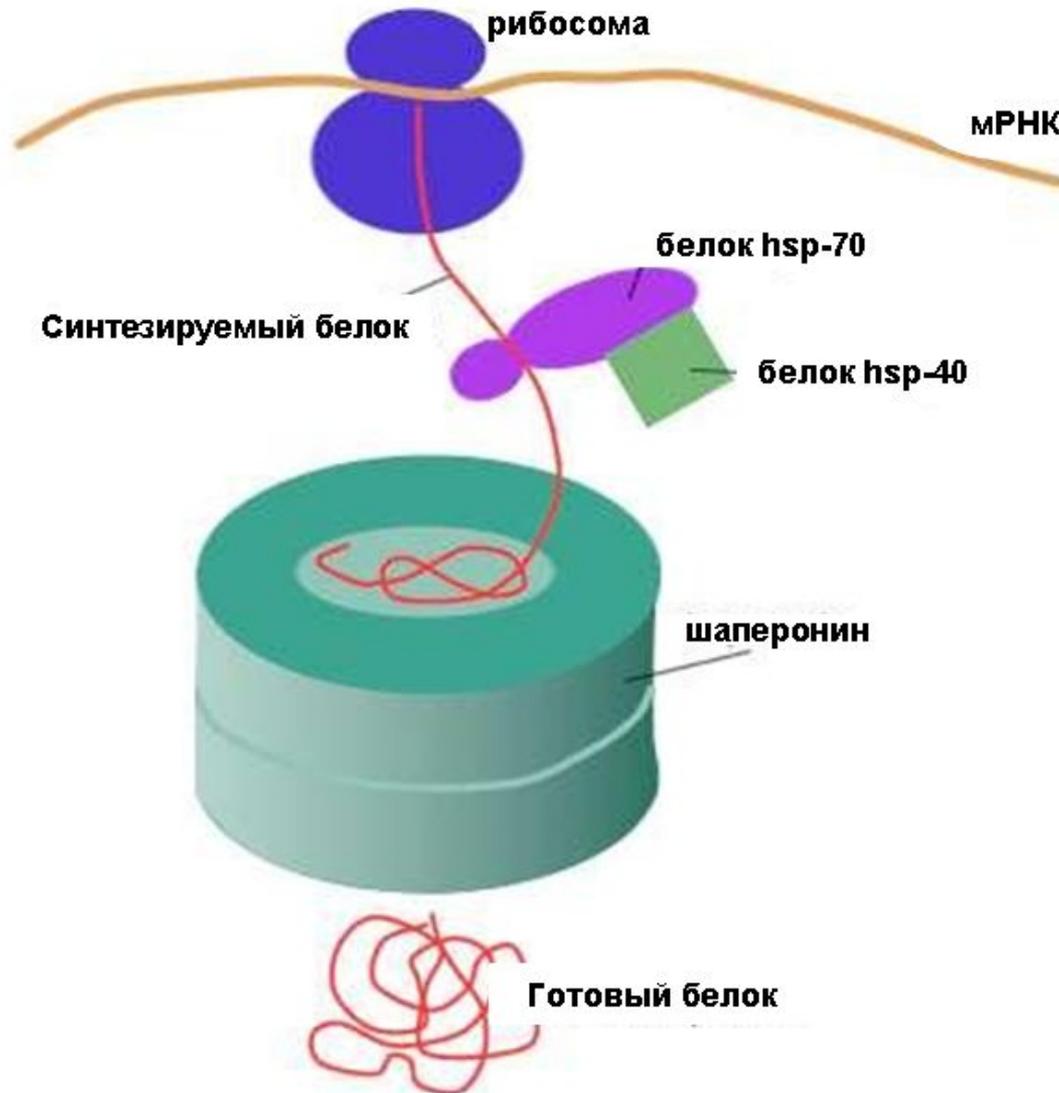
**Hsp 70**- М от **66** до **78** кДа

**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

<b>Болезнь</b>	<b>Белок</b>	<b>Сайт фолдинга</b>
<b>Гиперхолестеролемия</b>	<b>Рецептор ЛПНП</b>	<b>ЭПР</b>
<b>Муковисцидоз</b>	<b>Трансмембранный регулятор</b>	<b>ЭПР</b>
<b>Фенилкетонурия</b>	<b>Фенилаланингидроксилаза</b>	<b>Цитозоль</b>
<b>Болезнь Хантингтона</b>	<b>Хантингтин</b>	<b>Цитозоль</b>
<b>Синдром Марфана</b>	<b>Фибриллин</b>	<b>ЭПР</b>
<b>Несовершенный остеогенез</b>	<b>Проколлаген</b>	<b>ЭПР</b>
<b>Серповидноклет. анемия</b>	<b>Гемоглобин</b>	<b>Цитозоль</b>
<b>Дефицит <math>\alpha</math>1-антитрипсина</b>	<b><math>\alpha</math>1-антитрипсин</b>	<b>ЭПР</b>
<b>Болезнь Тея-Сакса</b>	<b><math>\beta</math>-гексозаминидаза</b>	<b>ЭПР</b>
<b>Болезнь Альцгеймера</b>	<b><math>\beta</math>-амилоид, пресенилин, тау-белок</b>	<b>ЭПР</b>
<b>Прионовые болезни</b>	<b>Белок PrP<sup>c</sup></b>	<b>ЭПР</b>
<b>Семейные амилоидозы</b>	<b>транстретин/лизоцим</b>	<b>ЭПР</b>
<b>Пигментный ретинит</b>	<b>родопсин</b>	<b>ЭПР</b>
<b>Катаракта</b>	<b>Кристаллины</b>	<b>Цитозоль</b>
<b>Рак</b>	<b>Белок P53</b>	<b>Цитозоль</b>



### Формы муковисцидоза:

преимущественно лёгочная форма;

преимущественно кишечная форма;

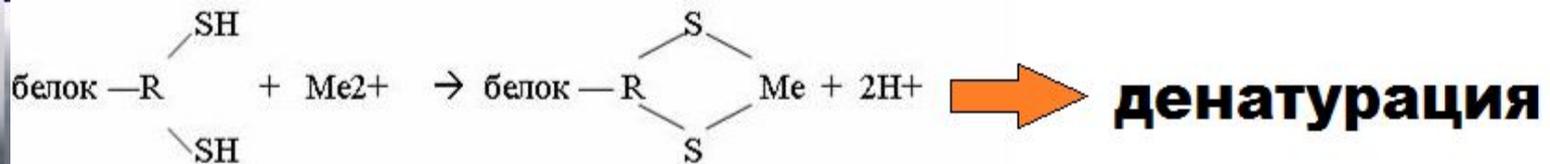
смешанная форма с одновременным поражением желудочно-кишечного тракта и органов дыхания;

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