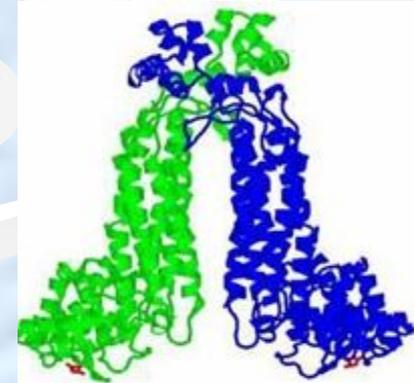
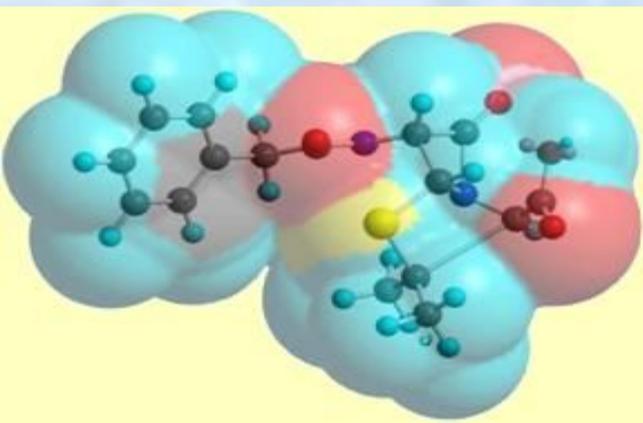


Структурная организация белковой молекулы



Биохимия – наука о молекулярных основах жизни.

- Биохимия изучает различные молекулы, химические реакции и процессы, протекающие в живых клетках и организмах.
- Главная задача биохимии – установление связи между молекулярной структурой и биологической функцией химических компонентов живых организмов.



Биохимия

```
graph TD; A[Биохимия] --> B[Статическая биохимия]; A --> C[Динамическая биохимия];
```

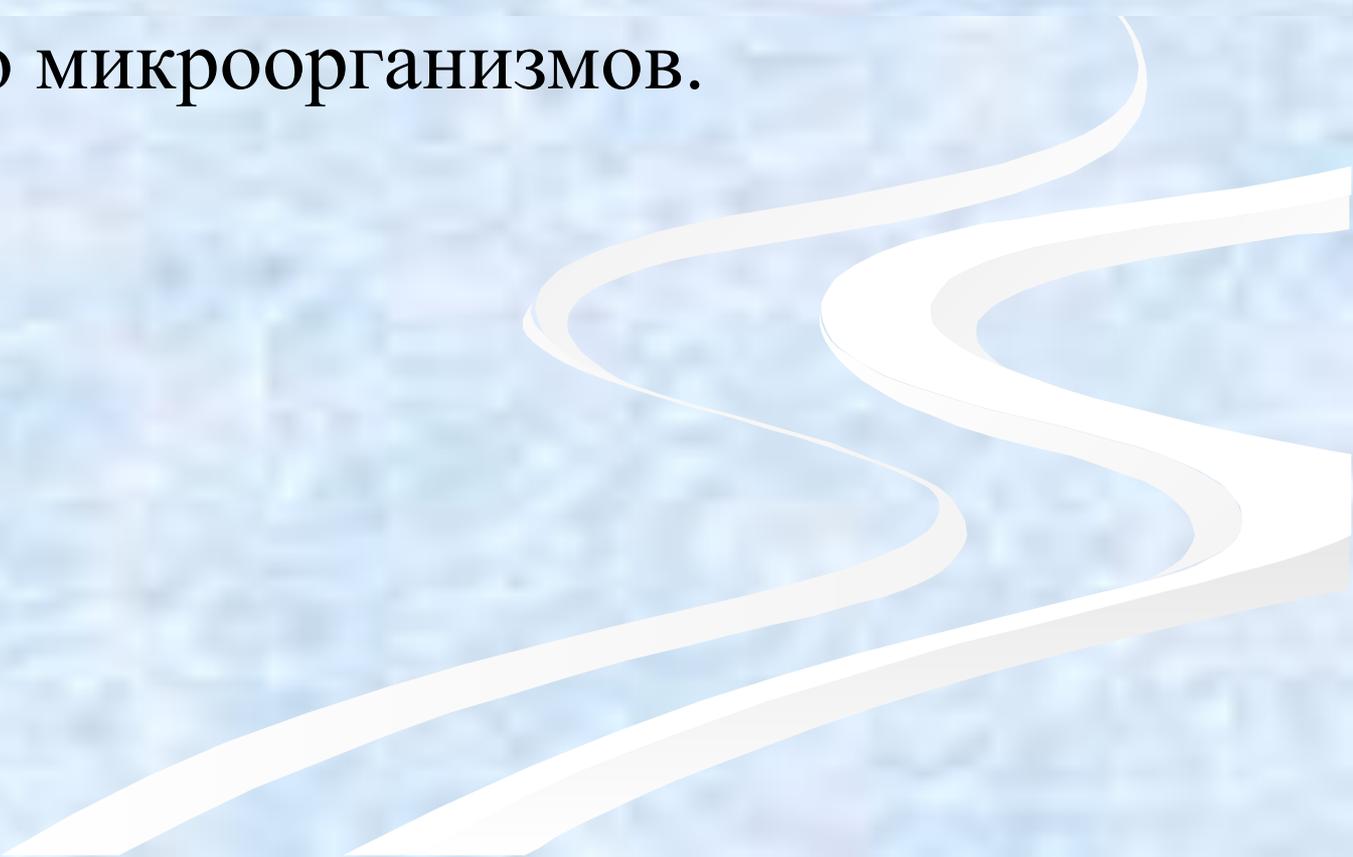
Статическая биохимия

изучает
химический
состав организма.

Динамическая биохимия

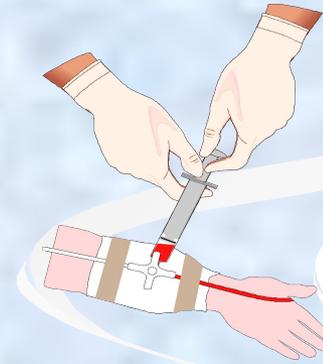
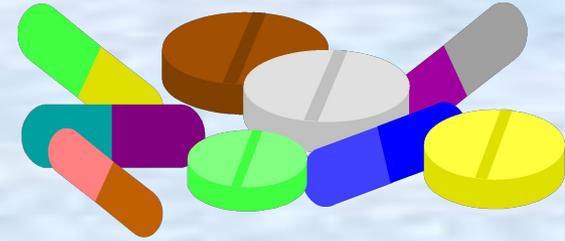
изучает
совокупность превращений
веществ и энергии в
организме.

В зависимости от объекта исследования выделяют

- биохимию человека и животных,
 - биохимию растений,
 - биохимию микроорганизмов.
- 

Разделы биохимии

- эволюционная биохимия,
- энзимология,
- биохимия витаминов,
- квантовая биохимия,
- молекулярная биология,
- клиническая биохимия.



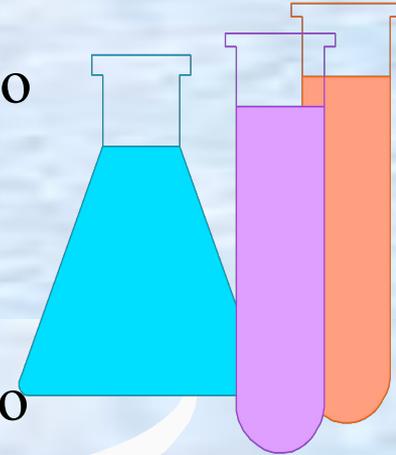
Клиническая биохимия



- раздел биохимии, изучающий изменения биохимических процессов в организме человека при патологических состояниях, а также разрабатывающий методы обнаружения этих изменений в целях диагностики и прогноза заболеваний,
- относится к субдисциплинам клинической лабораторной медицины,
- изучает структуру и обмен индивидуальных биомолекул в норме и при болезнях человека.

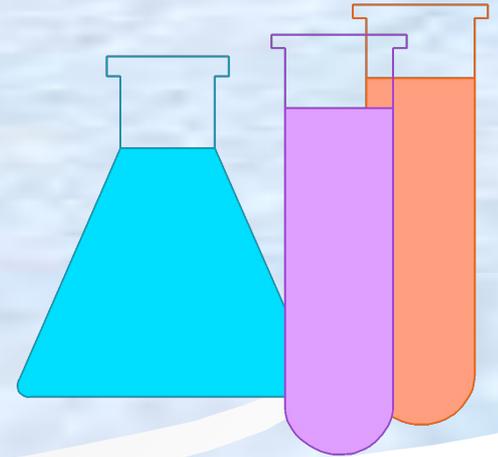
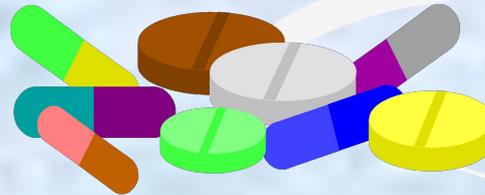
Значение клинической биохимии

- На современном этапе развития медицины возросло значение биохимических исследований.
- Применение новых лекарств, методов лечения, проведение хирургических вмешательств и реанимационных мероприятий требует постоянного биохимического контроля.
- Лабораторные методы исследования составляют до 75% всех видов исследования пациента.



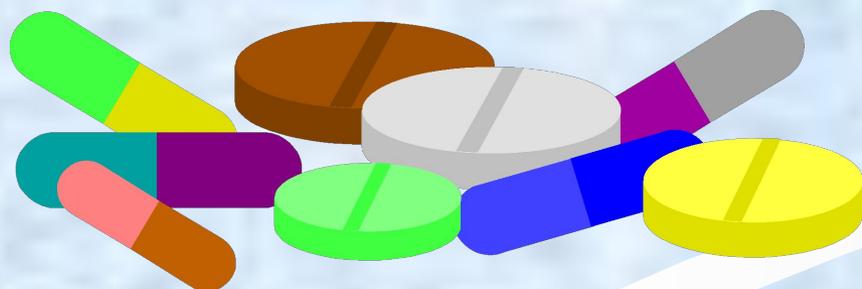
Разделы клинической биохимии

- клиническая энзимология,
- клиническая нейрохимия,
- клиническая витаминология.



Биохимические исследования позволяют

- выявить причину заболевания,
- предложить рациональный и эффективный путь лечения,
- разработать методику ранней диагностики,
- следить за ходом болезни,
- контролировать эффективность лечения.



Основные достижения биохимии

- определён химический состав клеток, тканей, организма,
- открыта двойная спираль ДНК,
- многие ферменты изучены и получены в чистом виде,
- установлены энзиматические свойства РНК,
- выяснены особенности строения и функционирования мембран,
- установлено как клетки запасают и используют энергию,
- открыты окислительное фосфорилирование, ПОЛ, АОС,
- прослежены метаболические пути синтеза и распада главных биомолекул
- выяснены многие аспекты регуляции метаболизма,
- накоплены данные о механизме действия главных гормонов,
- открыты регуляторные пептиды (гормоны, пептидные факторы роста, опиоидные пептиды),
- определён механизм действия лекарств,
- расшифрованы молекулярные механизмы иммунитета,
- открыты молекулярные механизмы канцерогенеза,
- генная терапия,
- установлены биохимические основы значительного числа заболеваний.

Генная терапия

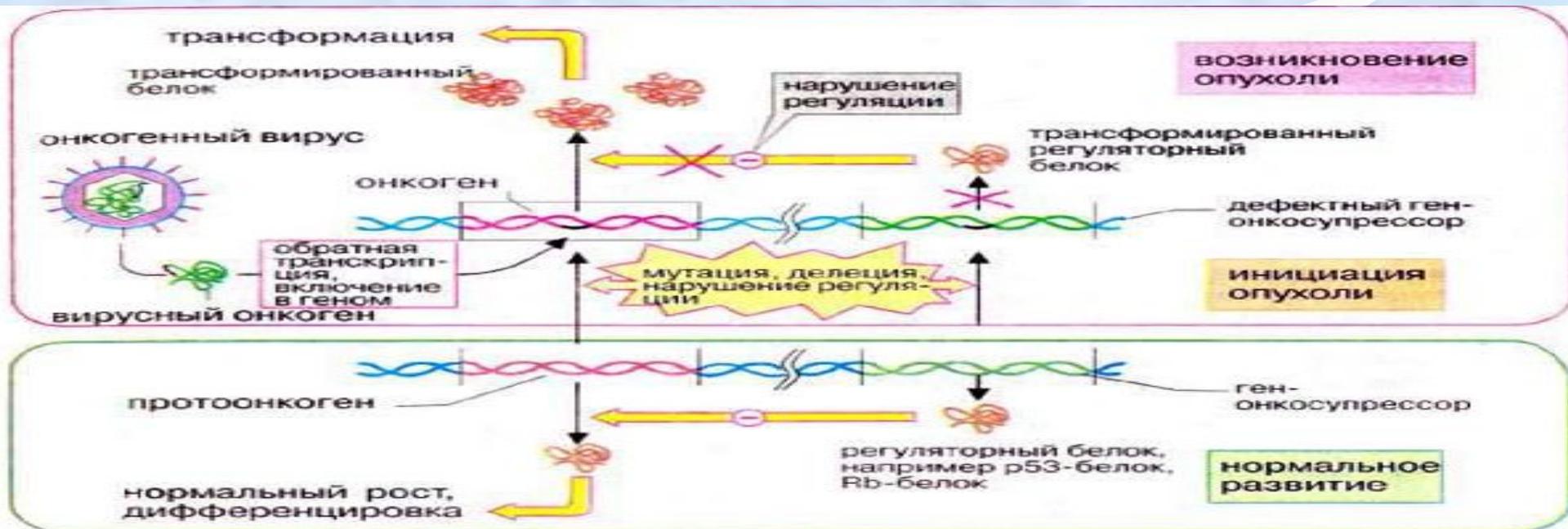
- Дефицит аденозиндезаминазы ведёт к развитию иммунодефицита.
Ген ADA вносится в клетки больного.
- Вирусы как основной фактор эволюции генома человека.



Молекулярные основы канцерогенеза

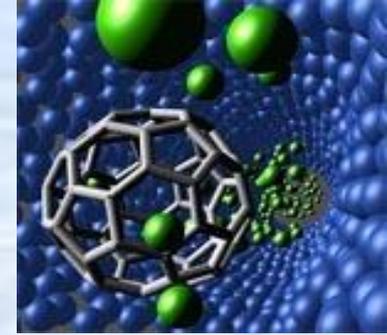
Открыто более 60 онкогенных белков (фактор роста тромбоцитов).

Эти факторы в определённых условиях могут вызывать трансформацию клеток.



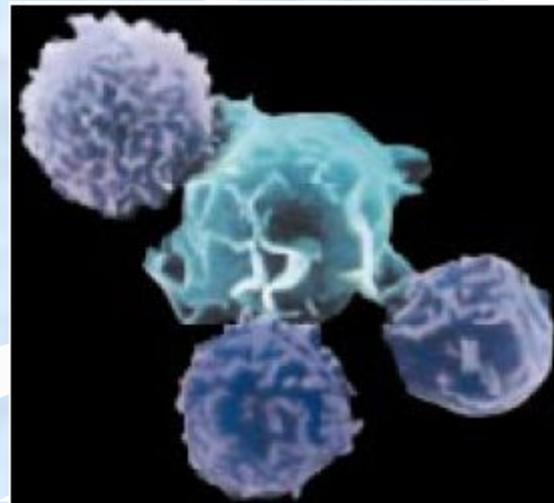
Протоонкогены: биологическая роль

Молекулярные механизмы иммунитета



Применяются молекулярные регуляторы иммунитета:

- ИЛ-2 применяется в лечении злокачественных опухолей. ИЛ-2 стимулирует созревание Т-киллерной популяции лимфоцитов.
- ФНО является регулятором иммунитета, участвует в апоптозе.



Главные направления развития в области биохимии

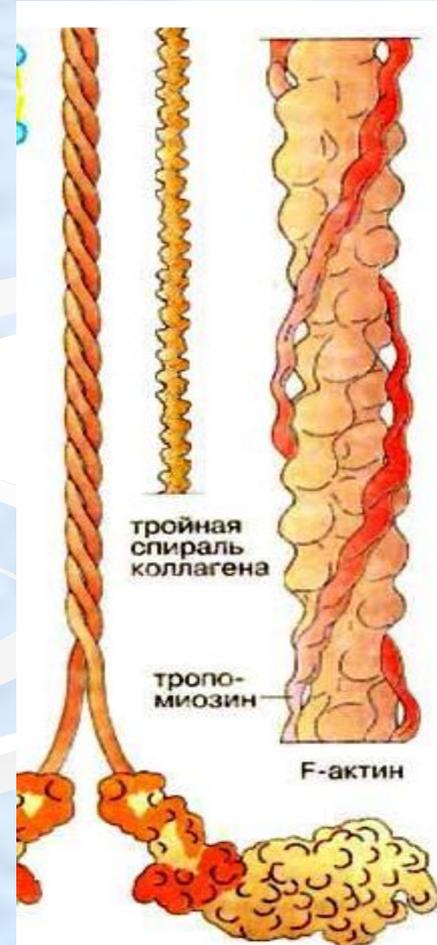
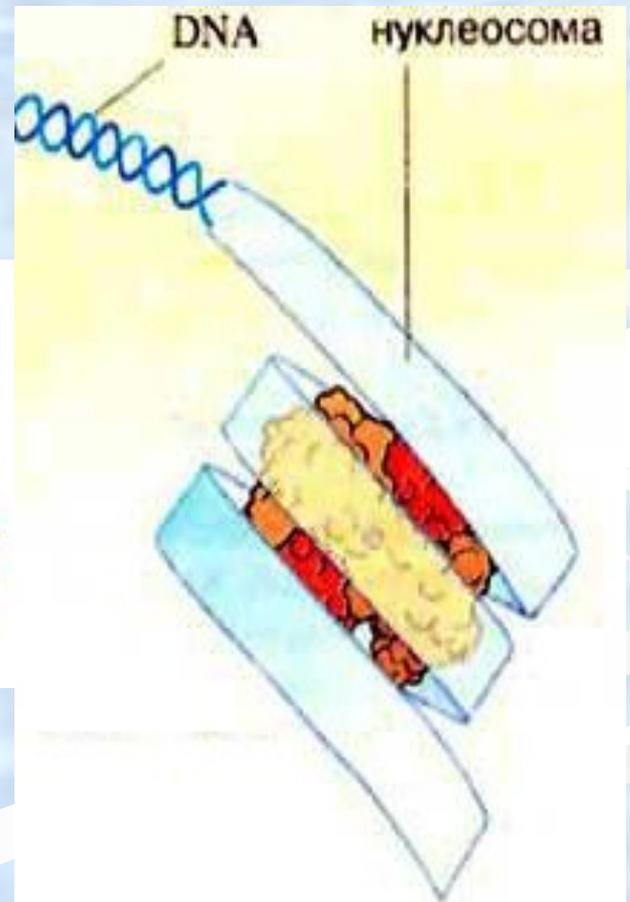
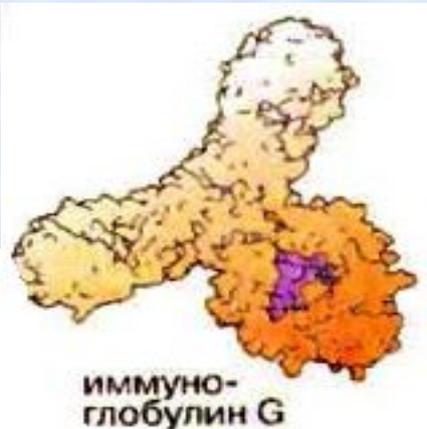
- биологические мембраны и биоэнергетика,
- биосинтез белка,
- молекулярные основы памяти,
- рациональное питание,
- молекулярные основы соматических и наследственных заболеваний,
- молекулярные основы злокачественного роста,
- молекулярные основы иммунитета,
- процессы узнавания на молекулярном уровне,
- дифференцировка клеток высших организмов,
- организация и механизм функционирования генома,
- регуляция действия ферментов и теория ферментного катализа.

Белки

- высокомолекулярные азотсодержащие органические вещества, молекулы которых построены из остатков АМК,
- составляют основу и структуры, и функции живых организмов.

Каждый организм характеризуется уникальным набором белков.

Многогранность функций белков обеспечивает способность белков строго избирательно, специфически соединяться с широким кругом разнообразных веществ.

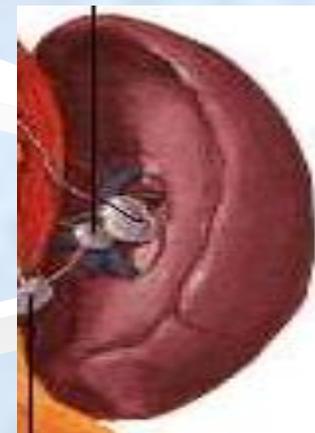
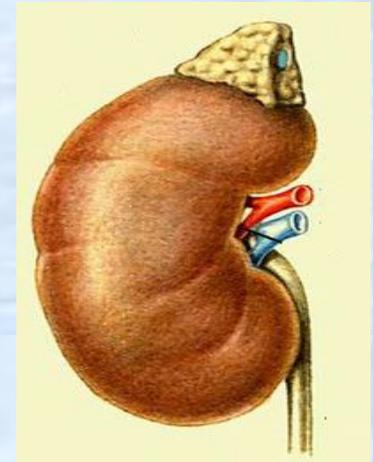
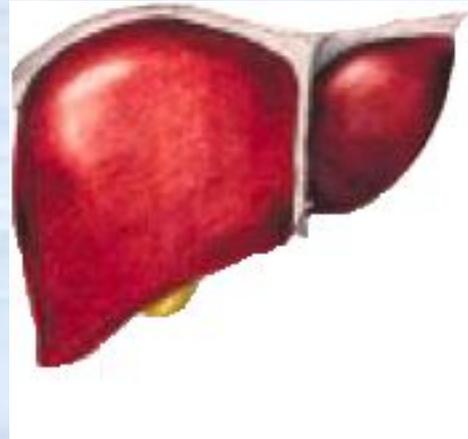


На долю белков приходится

- 70-80 % в:

- мышцах,
- печени,
- селезёнке,
- почках.

- 45 % во всём теле человека
от сухой массы.



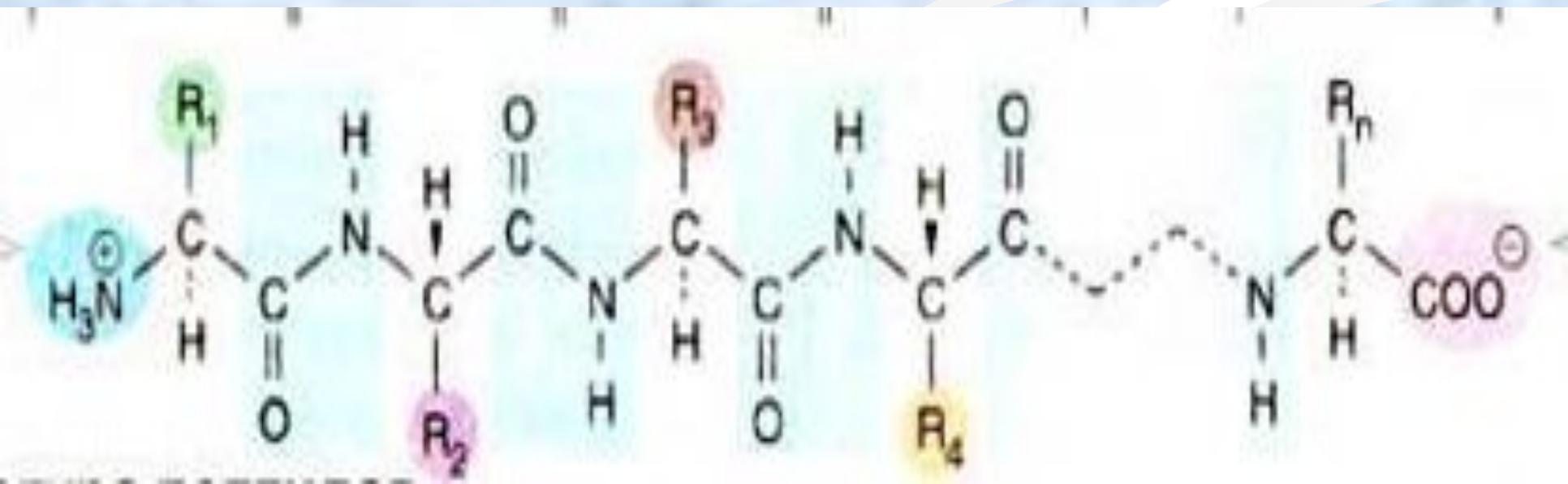
Состав белков

- Помимо углерода, кислорода, водорода, входящих в состав почти всех органических полимерных молекул, обязательным компонентом белков является азот.
- Содержание азота в белках довольно постоянно – 16% , поэтому иногда количество белка в биологических объектах определяют по содержанию белкового азота.

Белки

- самый многочисленный класс макромолекул,
- полипептиды, содержащие 100 и более АМК, соединённых пептидными связями.

Пептидные связи – ковалентные, уникальны по размерам.



Специфические особенности белков определяются

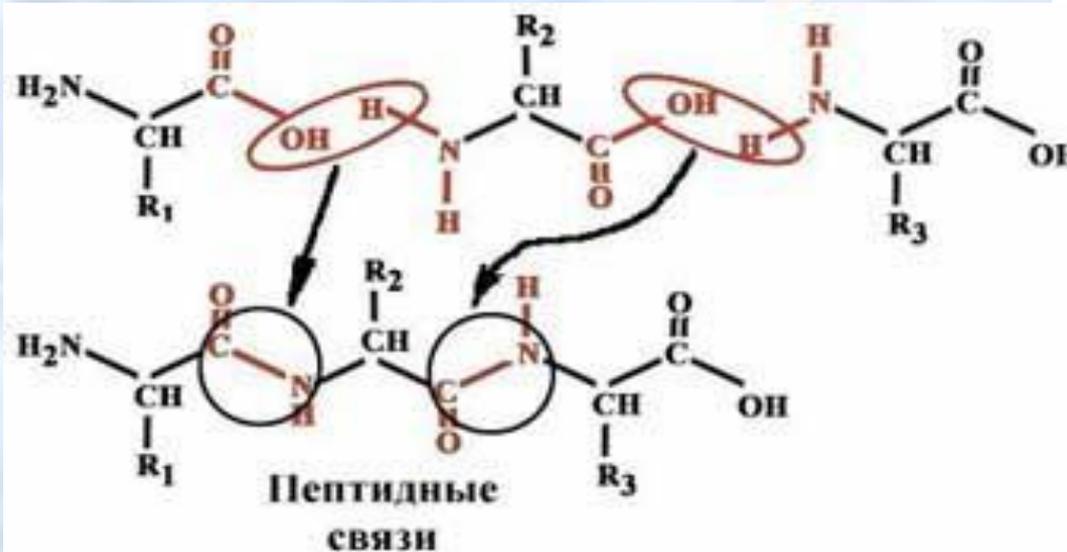
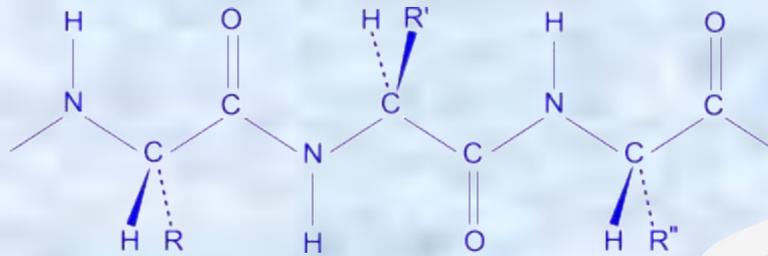
- длиной пептидной цепи,
- различиями АМК состава,
- порядком чередования АМК.

Аминокислотный состав белков

- Помимо 20 АМК в некоторых белках обнаружены и другие АМК, а также их производные:
 - оксипролин, оксилизин в коллагене,
 - диiodтирозин в тироксине,
 - γ -карбоксиглутаминовая кислота в протромбине,
 - селеноцистеин в ГПО.

Первичная структура белка

- порядок, последовательность расположения АМК в полипептидной цепи.



Свойства первичной структуры белка

- уникальна, детерминирована генетически,
- её стабильность обеспечивается в основном пептидными связями, возможно участие небольшого числа дисульфидных связей,
- в первичной структуре детерминированы вторичная, третичная и четвертичная структуры белковой молекулы,
- в полипептидной цепи могут быть обнаружены разнообразные комбинации АМК:
 - не во всех белках содержатся все 20 АМК,
 - ни в одном белке АМК не содержатся в эквивалентных отношениях,
 - некоторые АМК встречаются редко и в меньшем количестве (гли в 10 раз чаще, чем три).
- принцип структурного подобия (в белках встречаются идентичные пептидные структуры),
- в состав полипептидной цепи входит 100-1000 АМК.

По частоте обнаружения АМК делят на

- постоянно встречающиеся,
- изредка встречающиеся.



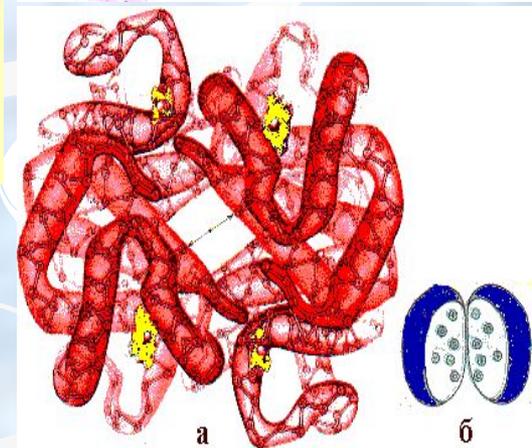
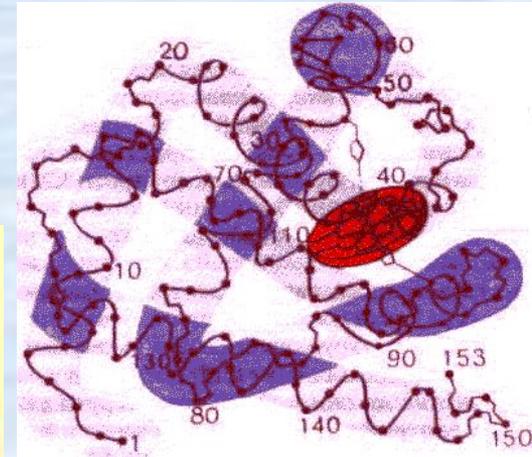
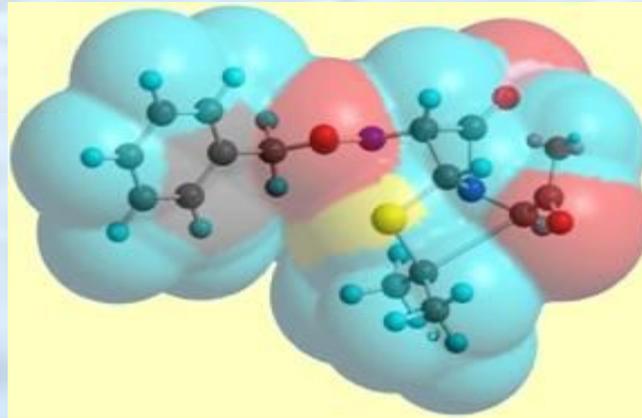
Для определения АМК состава белки гидролизуют.

Гидролизат:

- в АМК анализаторов,
- с помощью автоматической ионообменной хроматографии,
- секвенатор используется для изучения первичной структуры.

Изнучена первичная структура у 1500 белков

- инсулин,
- миоглобин,
- гемоглобин,
- цитохром С,
- АКТГ,
- рибонуклеаза,
- АСТ,
- химотрипсиноген.



Даже небольшие изменения первичной структуры изменяют свойства белков.

- HbA₁ - у здоровых людей,
- HbS - у больных серповидно-клеточной анемией.

HbS в шестом положении β -цепи вместо глутаминовой кислоты имеет валин.

Отличается по физическим, химическим и биологическим свойствам.

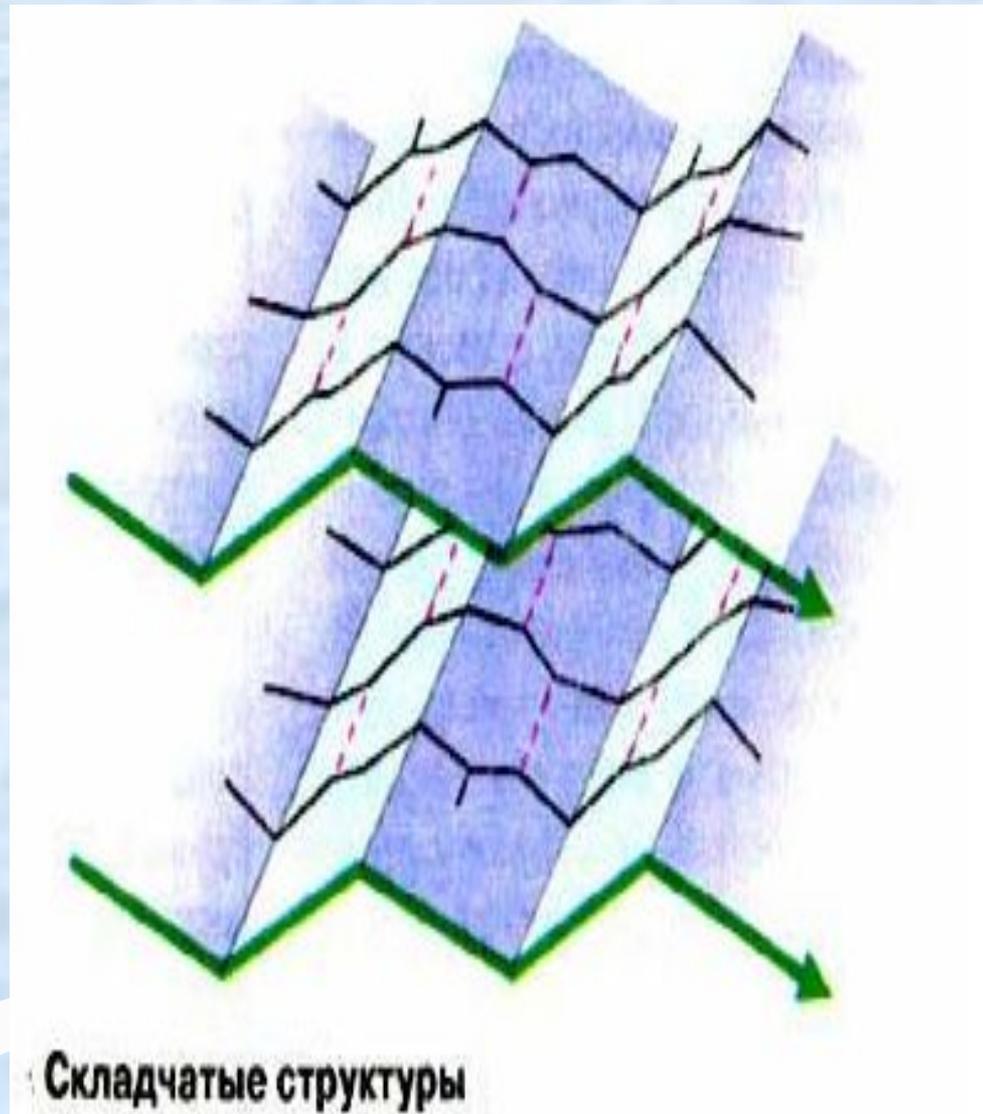
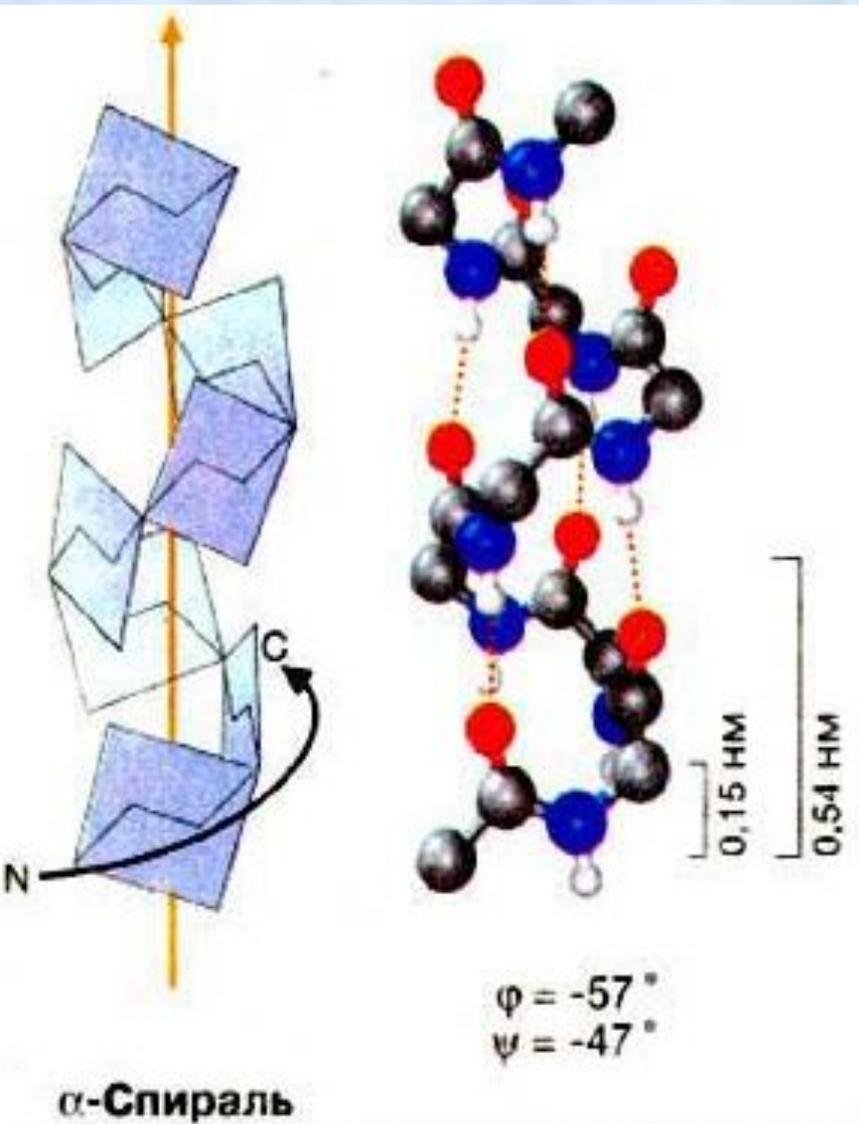


Вторичная структура

- пространственное расположение полипептидной цепи, поддерживаемое водородными связями $C=O \dots H-N$ между фрагментами цепи.

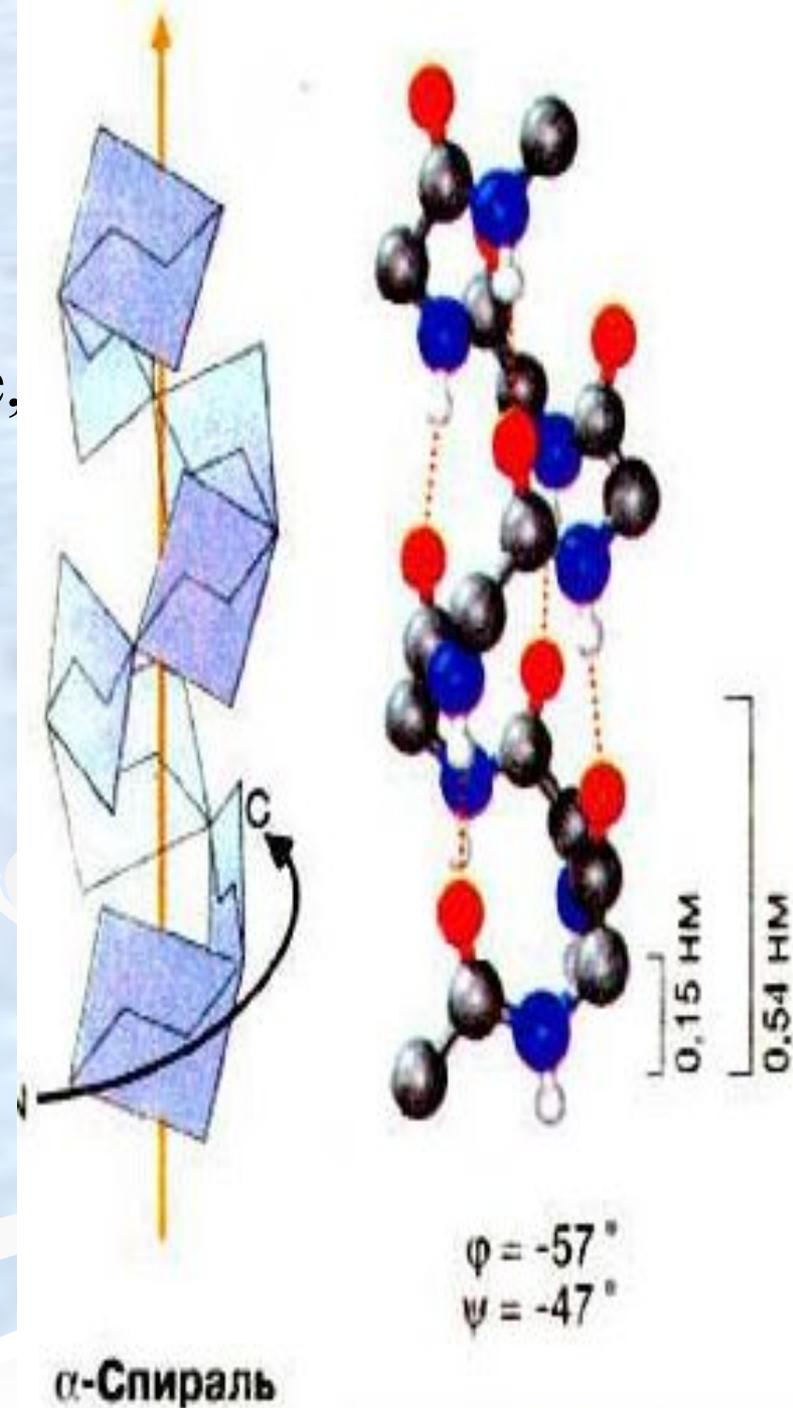
Связи нековалентные, непрочные.

Типы вторичной структуры



α -спираль

- устойчивая винтовая лестница, закрученная по часовой стрелке,
- NH-группа остатка АМК взаимодействует с СО – группой четвёртого от него остатка,
- на виток приходится 3,6 АМК остатка,
- 5,4 Å – шаг спирали (расстояние между витками).

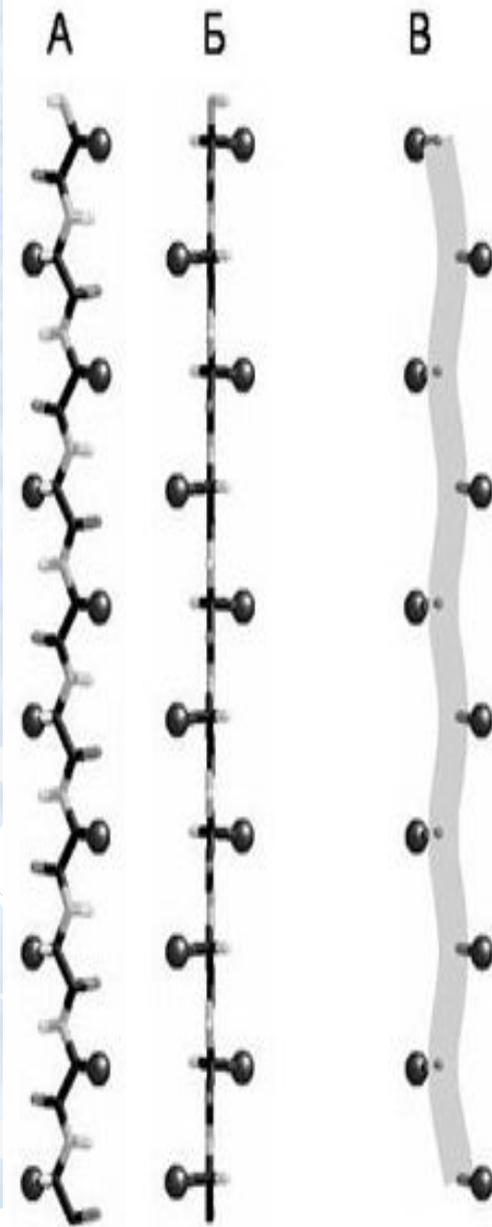


АМК

- формирующие α -спираль: ала, лей, глн, цис, фен, тир, три, мет, вал,
 - дестабилизирующие α -спираль: сер, иле, тре, глу, лиз, арг, гли, асп,
 - нарушающие α -спираль: про, оксипролин.
- Белки с α -спиралью: гемоглобин, миоглобин.

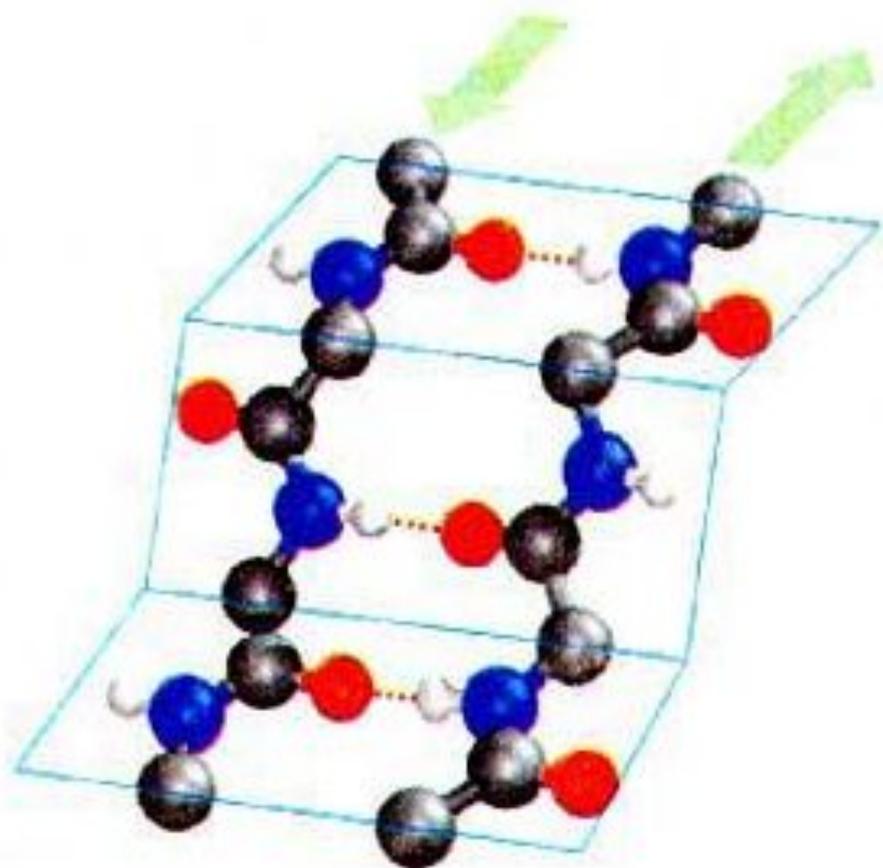
β -складчатость

- пептидные цепи располагаются параллельно друг другу в один слой, подобно листу, сложенному гармошкой.
- На каждой плоскости образуются пептидные связи и радикалы выходят из структуры.
- Полипептидные цепи могут формировать параллельные или антипараллельные β -структуры.



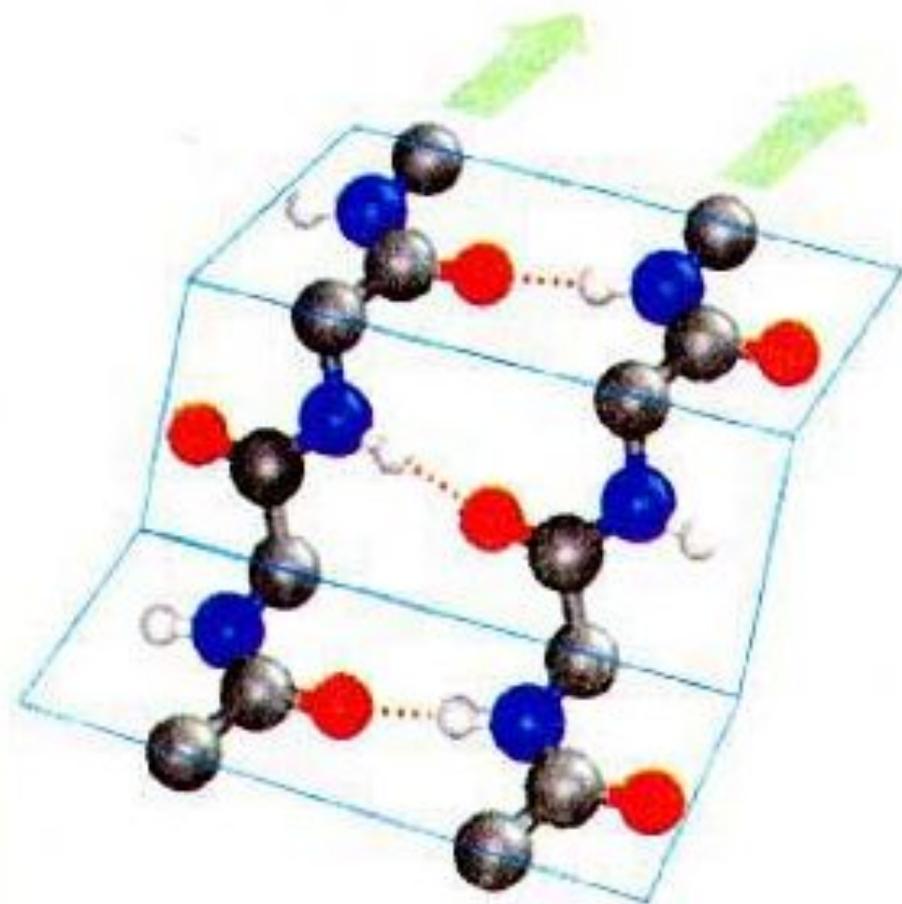
β - структура

Складчатые структуры



1. Антипараллельный складчатый лист

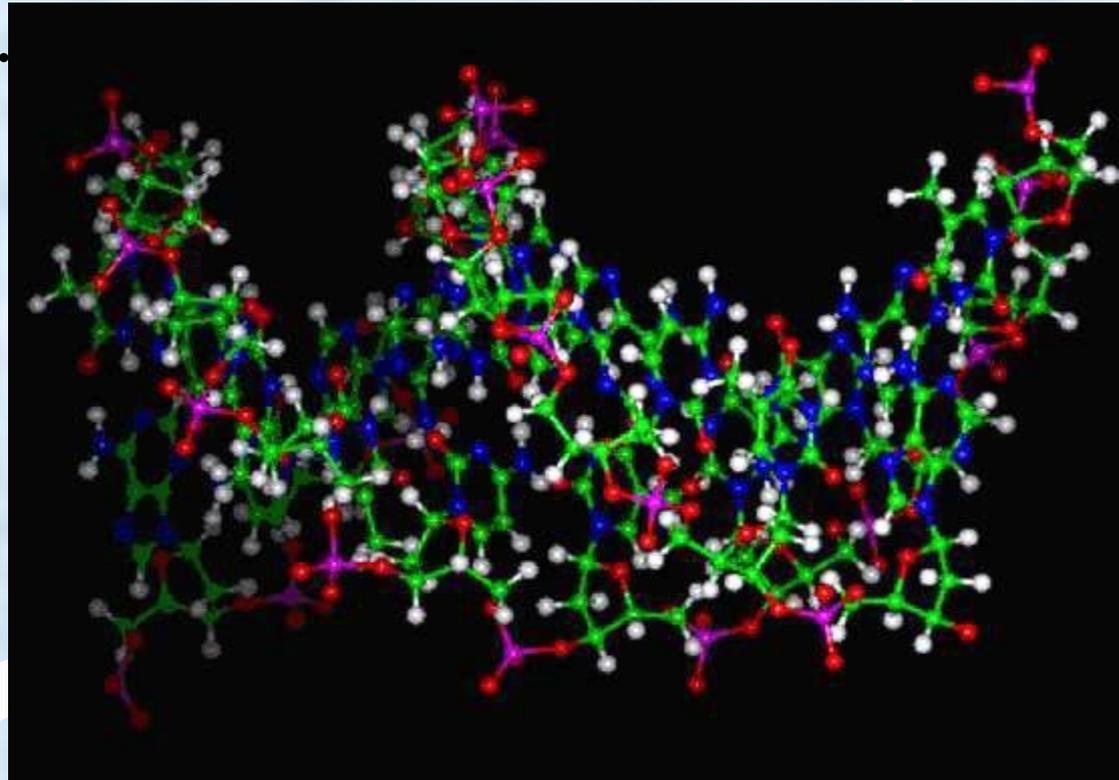
$$\varphi = -139^\circ$$
$$\psi = +135^\circ$$



2. Параллельный складчатый лист

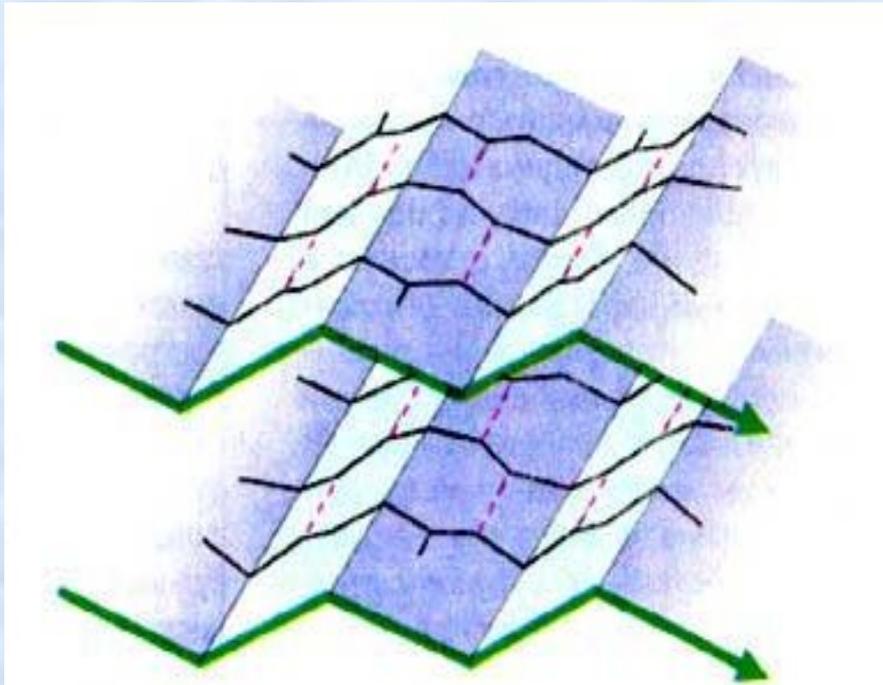
$$\varphi = -119^\circ$$
$$\psi = +113^\circ$$

- В белках встречаются области с нерегулярной вторичной структурой, которые называются беспорядочными клубками.
- Во многих белках присутствует и α -спираль и β -складчатость.

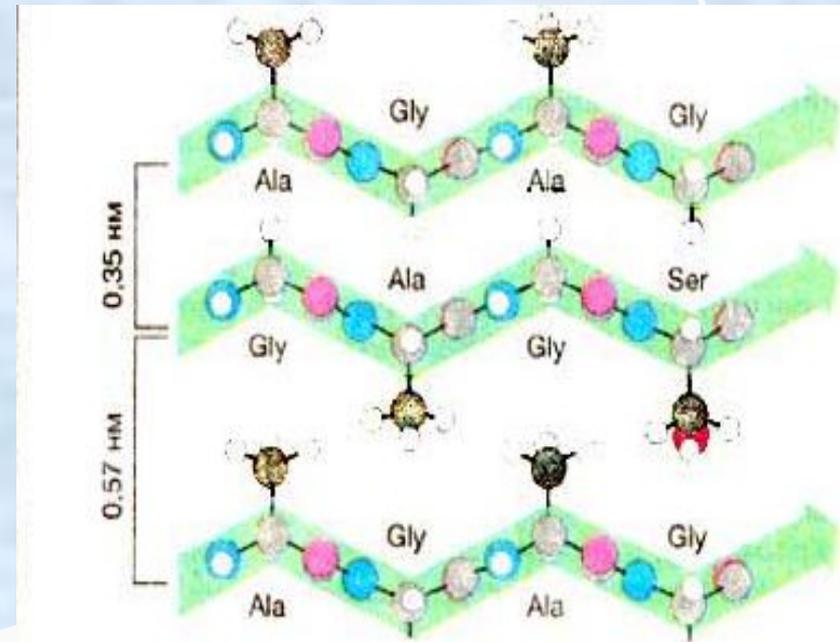


Белки с β -складчатостью

- β -кератины (фиброин шёлка),
- фибриллярные белки волос, шёлка.



1. Объемное изображение



2. Схематическое изображение

Фиброин шелка

Метод для расшифровки вторичной структуры

- рентгеноструктурный анализ.

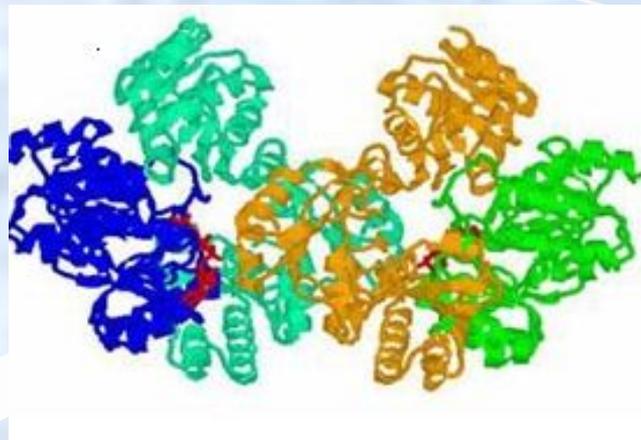
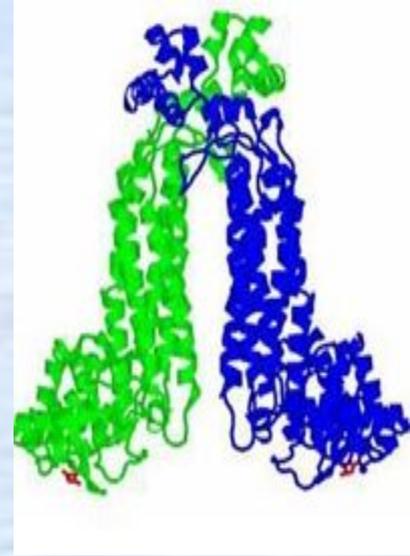
Этим методом доказано существование ещё двух уровней структурной организации белковой молекулы, оказавшихся промежуточными между вторичной и третичной.

Надвторичные структуры

- агрегаты полипептидных цепей, обладающих собственной вторичной структурой и образующихся в белках в результате их термодинамической или кинетической стабильности ($\beta\alpha\beta$ -сегменты).

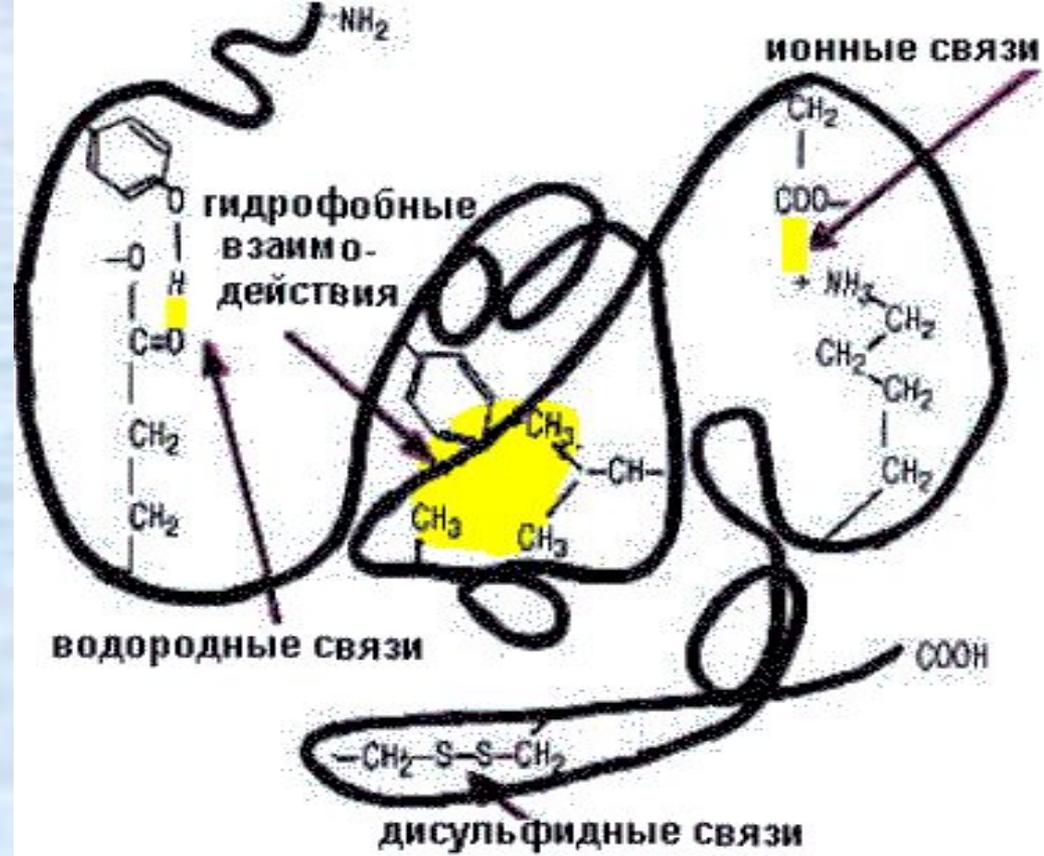
Третичная структура

- пространственное расположение пептидной цепи, поддерживаемое межрадикальными связями.
- Все биологические свойства белков связаны с сохранностью их третичной структуры.



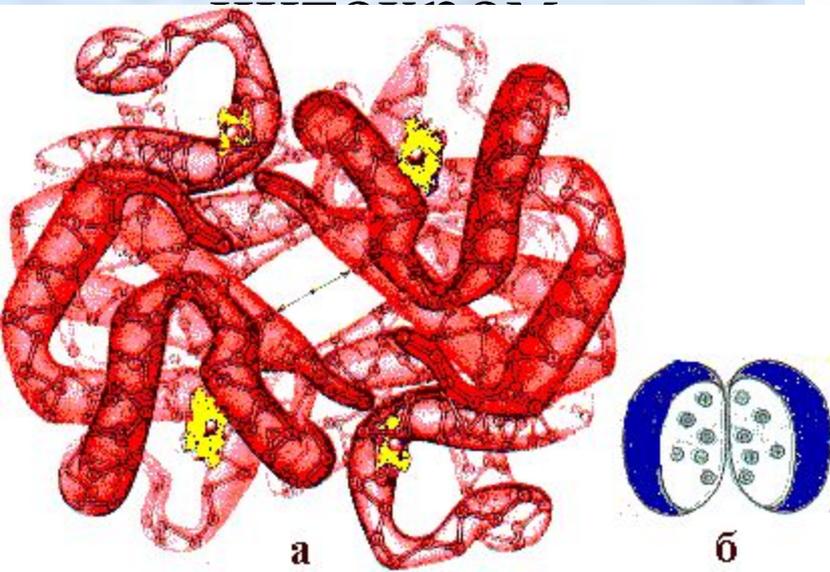
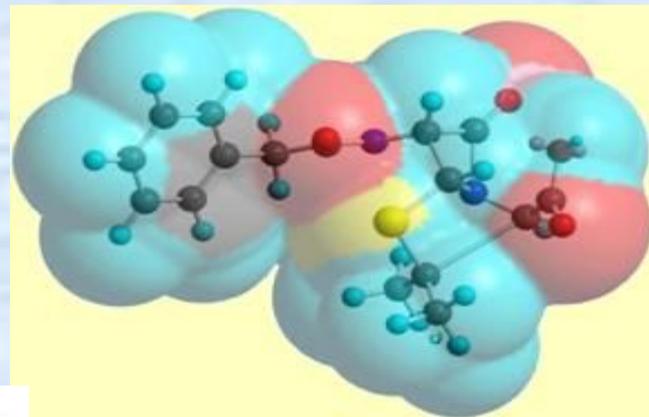
СВЯЗИ

- дисульфидная – ковалентная,
Все остальные связи нековалентны:
- гидрофобные – между аминокетонами с неполярными радикалами (вал, мет, ала, фен, иле),
- водородные между полярными радикалами (ОН, NH₂, SH, COOH),
- ионные - между заряженными полярными радикалами (лиз, арг, гис, асп, глу).



Белки с известной третичной структурой

- гемоглобин,
- трипсин,
- ЛИЗОЦИМ,
- ИНСУЛИН,



Методы изучения третичной структуры

- рентгеноструктурный анализ,
- электронное микроскопирование.



фибриллярные белки	глобулярные белки
фибриллы	глобулы
не растворимы в воде	растворимы в воде
коллаген, эластин, кератин, наружный слой кожи, волосы, ногти, соединительная ткань, роговица, кости, хрящи, перья, рога, копыта, когти	альбумины, гемоглобин, гормоны, ферменты, антитела, компоненты мембран, рибосом
структурная, защитная функция	каталитические, регуляторные, транспортные белки крови

Формы конформаций

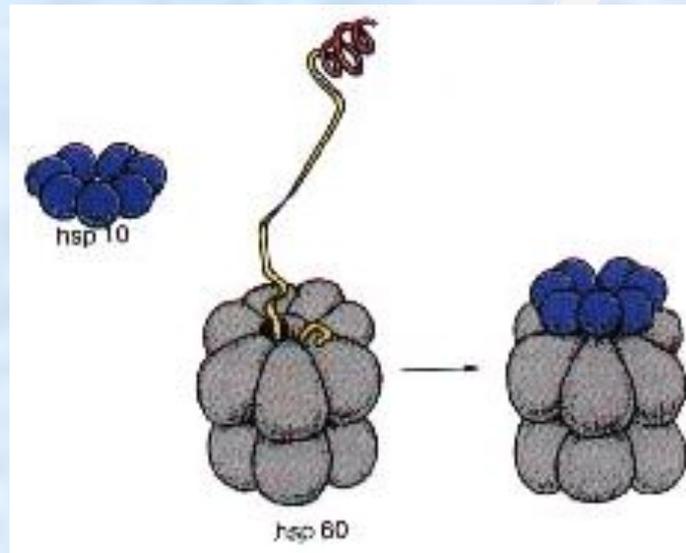
- Т-форма,
- R-форма.

Фолдинг – процесс укладки синтезированной полипептидной цепи.

- Описан ряд наследственных заболеваний человека, развитие которых связывают с нарушением вследствие мутаций фолдинга: пигментозы, фиброзы.

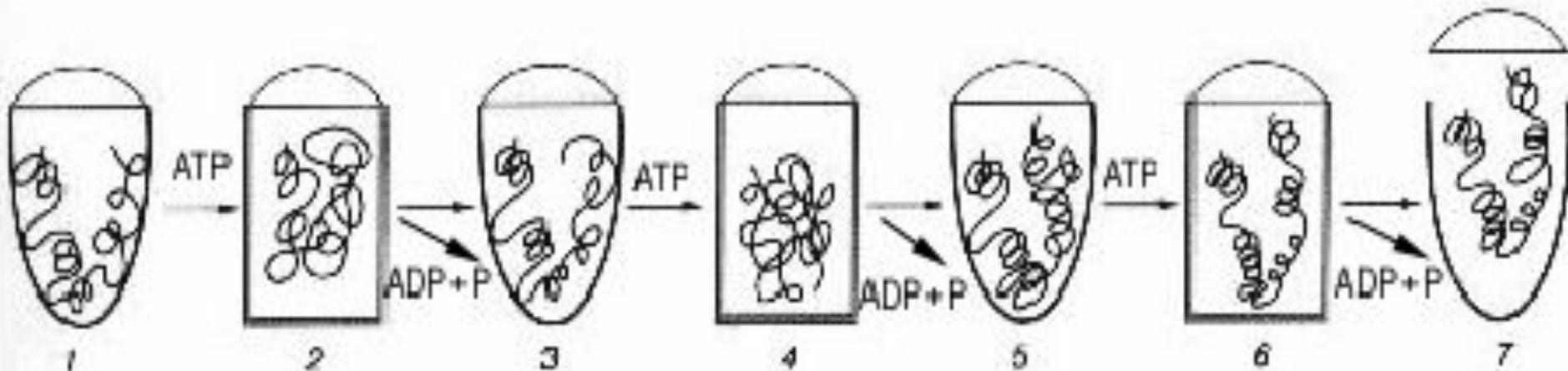
Белки теплового шока (шапероны)

- располагаются между N-концевым сигнальным пептидом и матричным белком,
- стресслимитирующая система,
- играют роль в адаптационной стабилизации клеточных структур, в реализации стресс-реакции

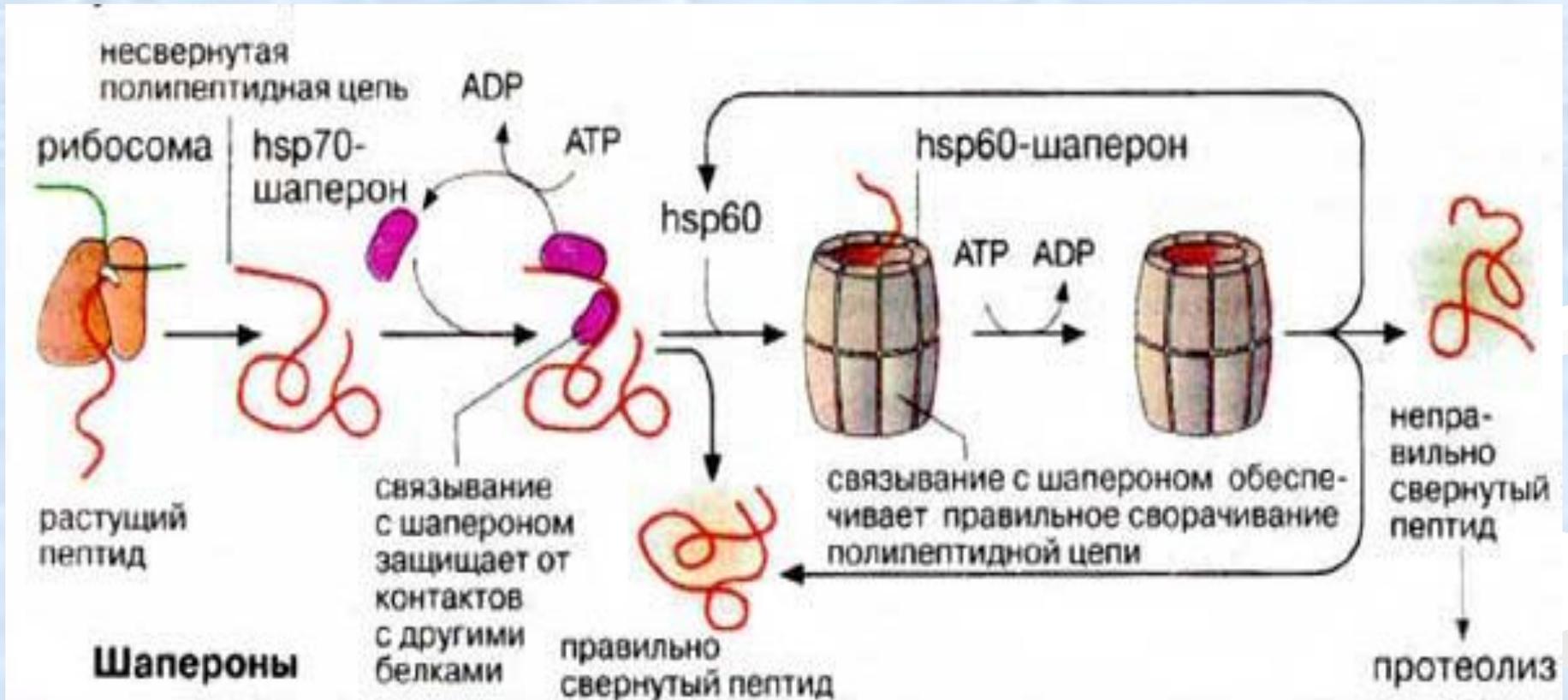


Функции шаперонов

- способность предотвращать образование из полипептидной цепи неспецифических (хаотичных) беспорядочных клубков
- обеспечение транспорта их к субклеточным мишеням, создавая условия для завершения свёртывания белковой молекулы

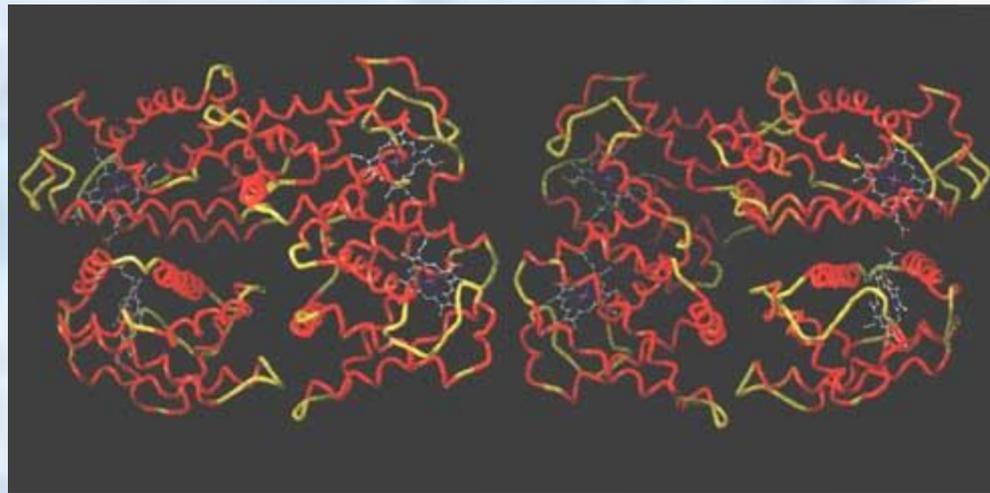


Шапероны



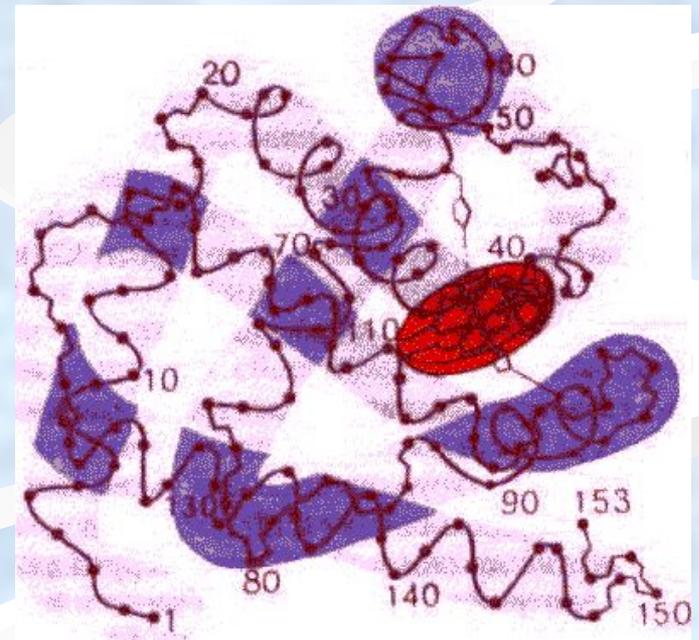
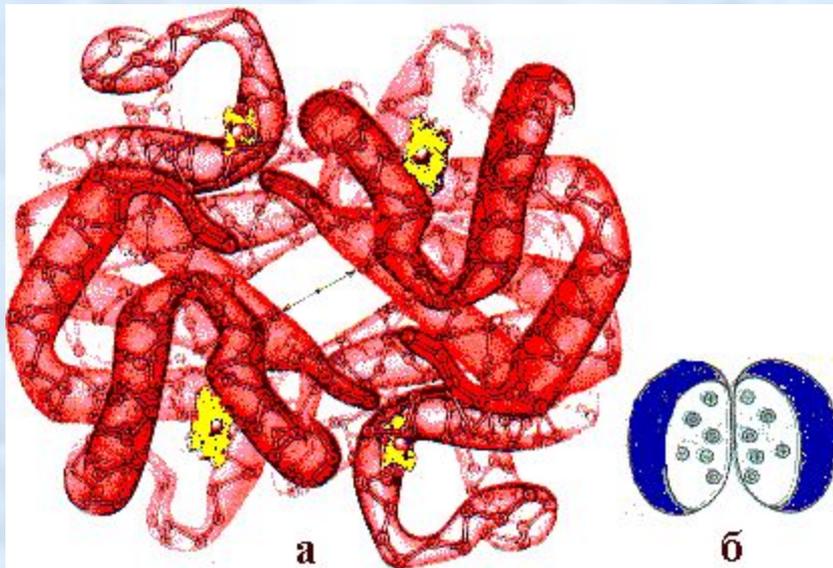
Белок Р53

- проапоптозный фактор,
- страж генома.



Четвертичная структура

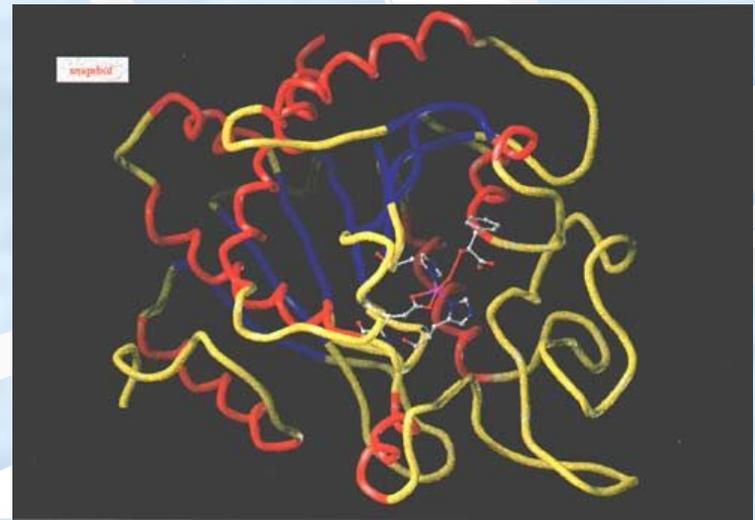
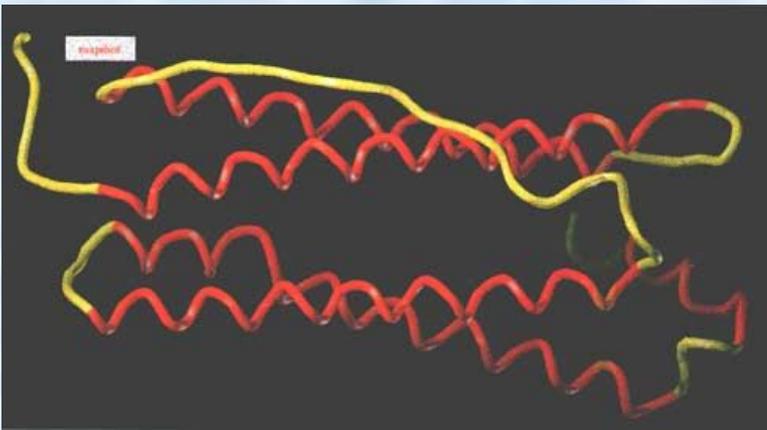
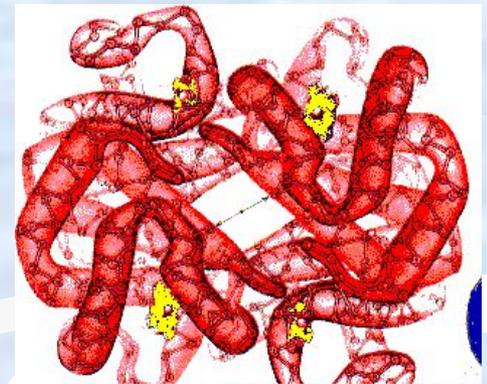
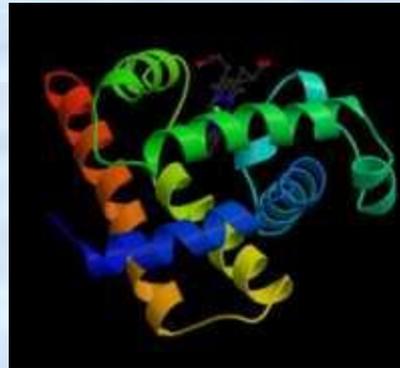
- белок может состоять из нескольких цепей, число и взаиморасположение в пространстве которых различно.



Олигомерные белки

СОСТОЯТ ИЗ НЕСКОЛЬКИХ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ЦЕПЕЙ:

- гемоглобин -4,
- гексокиназа – 2,
- ГЛДГ -6,
- ферритин -24.



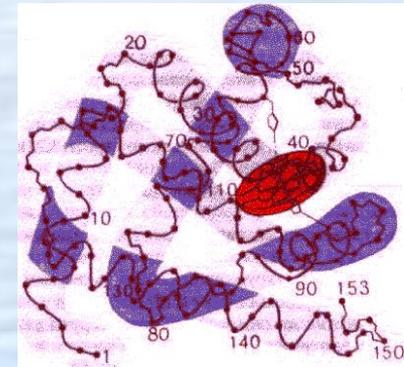
Связи, поддерживающие четвертичную структуру

- гидрофобные,
- ионные,
- водородные.

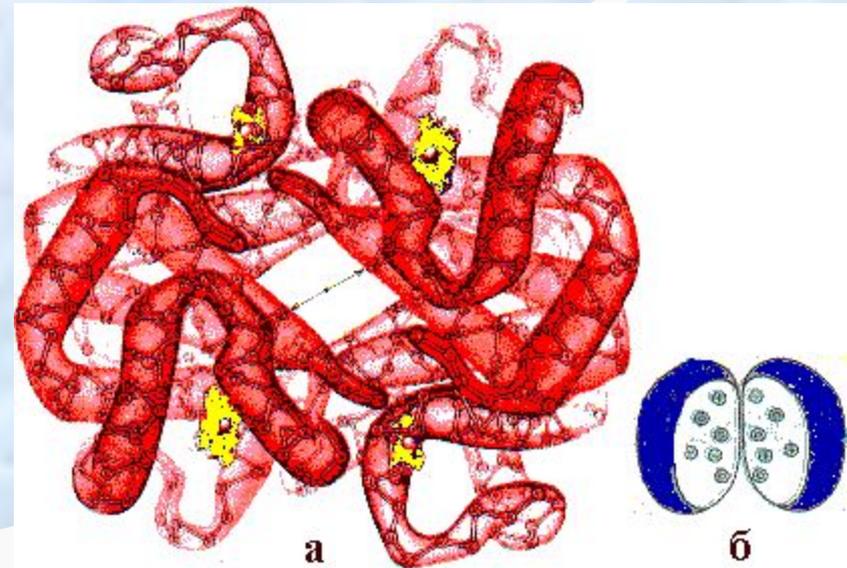


Белки с известной четвертичной структурой

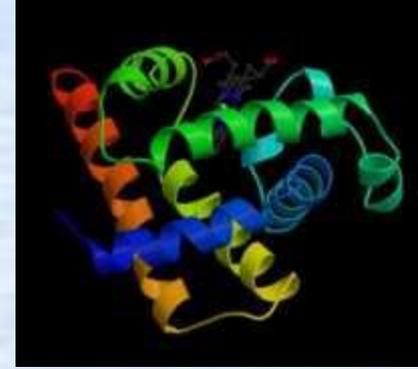
- гемоглобин,
- ГЛДГ,
- миоглобин,
- ГК.



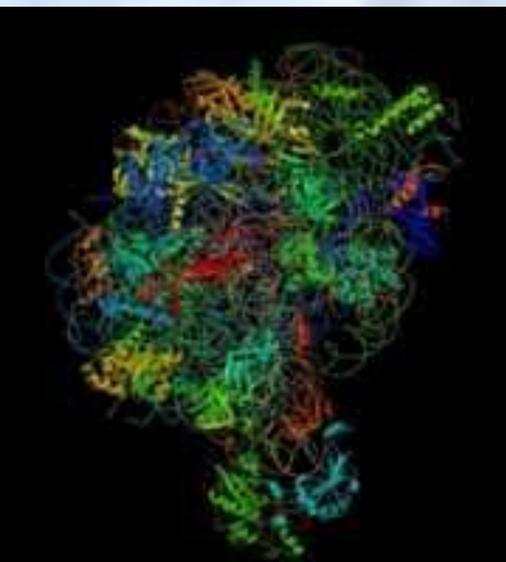
МИОГЛОБИН



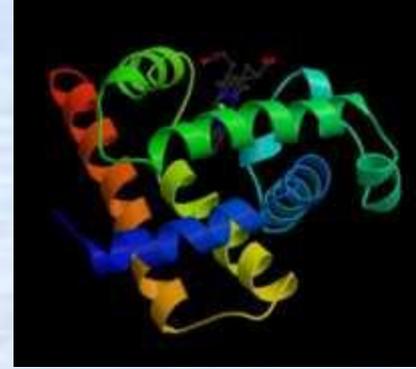
ГЕМОГЛОБИН



**Каждый белок характеризуется
уникальной структурой,
обеспечивающей уникальность
его функций.**



Пептиды

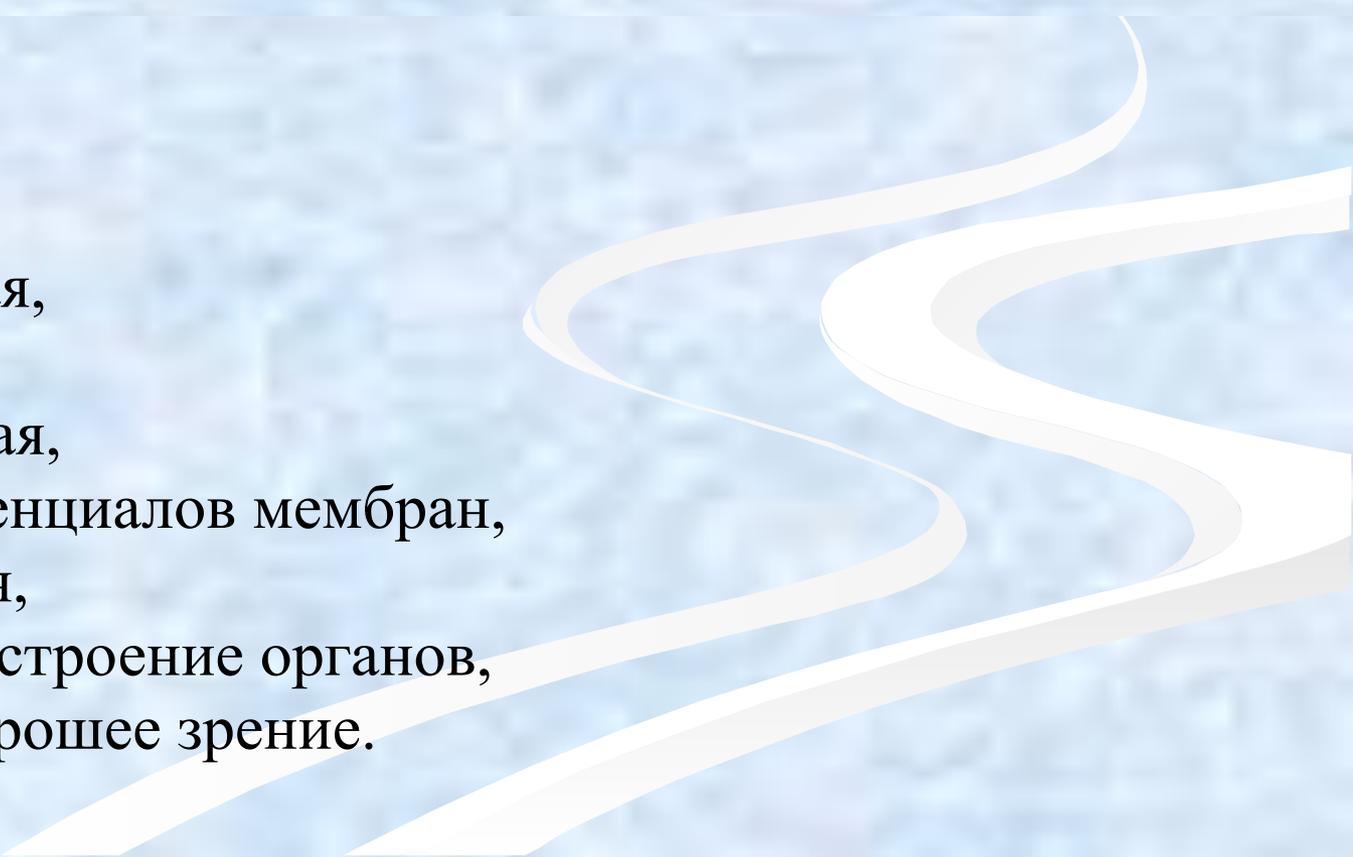


- органические молекулы, в состав которых входит несколько (до 30) остатков АМК, связанных пептидной связью,
- низкомолекулярные пептиды содержат от 2 до 10 АМК (трипептиды),
- пептиды со средней молекулярной массой – от 500 до 5000 Д, так называемые, «средние» молекулы,
- высокомолекулярные пептиды с молекулярной массой от 5000 до 16000 Д.

Различают

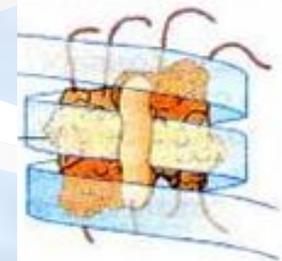
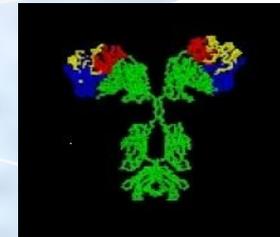
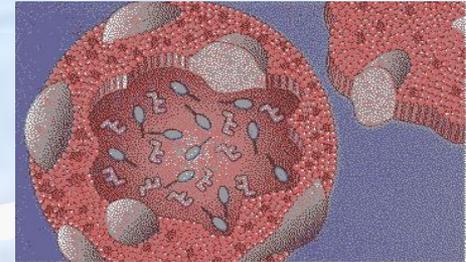
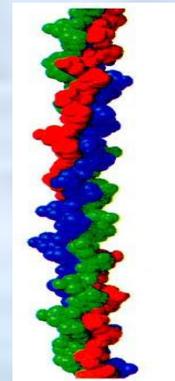
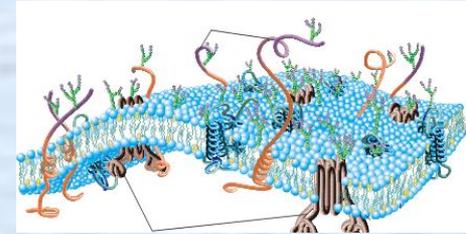
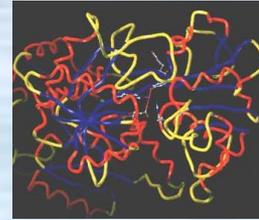
- пептиды – гормоны: вазопрессин, окситоцин, глюкагон,
- пептиды, участвующие в регуляции пищеварения: гастрин, секретин,
- пептиды крови: глутатион, каллидин,
- нейропептиды: пептиды памяти, сна, эндорфины, энкефалины,
- пептиды, участвующие в сокращении мышц,
- пептиды –внутренние эндотоксины («средние» молекулы).

Функции белков

- структурная,
 - каталитическая,
 - регуляторная,
 - рецепторная,
 - иммунологическая,
 - защитная,
 - транспортная,
 - сократительная,
 - опорная,
 - обезвреживающая,
 - энергетическая,
 - геннорегуляторная,
 - создание биопотенциалов мембран,
 - гомеостатическая,
 - индивидуальное строение органов,
 - обеспечивают хорошее зрение.
- 

В соответствии с функциональным принципом различают 12 главных классов белков

- ферменты,
- гормоны-белки,
- белки-регуляторы активности генома,
- защитные белки,
- токсические белки,
- транспортные белки,
- мембранные белки,
- сократительные белки,
- рецепторные белки,
- ингибиторы ферментов,
- белки вирусной оболочки,
- белки с иными функциями.



нуклеосома

