

*Биохимия и молекулярная
биология*

Биохимия – наука, изучающая организмы методами химии и родственных дисциплин
(Ю. А. Овчинников)

Биохимия – наука о качественном составе, количественном содержании и преобразованиях в жизненных процессах соединений, образующих живую материю (Ю. Б. Филиппович)

Биохимия – наука о химическом строении и функциях веществ, входящих в состав живой материи, и их превращениях в процессах жизнедеятельности
(В. П. Комов, В. Н. Шведова)

Молекулярная биология -

- Наука об атомно-молекулярной структуре и функциях биополимеров в клетках и более сложных системах биоты.
- *Объекты* – любые живые системы, оптимальные для решения конкретной задачи.
- *Методы* – комбинированные.

Элементный состав Земли,
по убыванию массовых %

O 50	Si 28	Al 8,8	Fe 5,0	Ca ~3,0	Na 2,5
K 2,5	Mg 2,1	H 1,0	Ti 0,6	Cl 0,2	P 0,1
C 0,1	Mn 0,1	S 0,05	N 0,03	Rb 0,02	Ba 0,02

16 важнейших биогенных элементов:

- Входят в состав всех типов клеток надцарств биоты.
- Легчайшие атомы 1-4 периодов.
- При разных валентностях, имеют min атомные радиусы, т.е. образуют компактные и относительно стабильные молекулы.

Группировка биогенных элементов

Признаки	Органогены	Макроэлементы	Микроэлементы
Символы	C,N,H,O,P,S	Na,K,Ca,Mg,Cl	Fe,Cu,Zn,Mn,Co
Кол-во, %	20 - 1	1 - 0,001	< 0,001
Σ в ор-мах	99 (кг-г)	~ 1 (г - мг)	Следы (мг-мкг)
Свойства	Образуют ковалентные связи	В водных растворах - ионы	Координационные, реже ковалентные связи
Функции	Атомы всех биомолекул	Физ-хим константы растворов	Вспомогательные

Выводы:

1. Содержание биогенных элементов в организме зависит не от их доступности в окружающей среде, а от избирательного поступления с пищей.
2. Замена одних элементов на другие с сохранением свойств и функций – невозможна.
3. Кроме 16 универсальных, в организмах найдено еще ~70 элементов. Но, они, либо избирательны для царств: Si – в растениях, Mo, I – у животных. Либо являются балластом, из-за отсутствия механизмов их выведения.

3 важнейших элемента периодической системы для познания основ биохимии

Углерод

За счет 4 валентности создает объем тетраэдра. Потому и реагирует сам с собой, с электро(+) и электро(-) атомами. Основа органической химии и биохимии, т.к. образует линейные, разветвленные, циклические и объемные молекулы, в т.ч. и с кратными связями = *пластическая функция.*

Трудно растворим, но способен к реакциям ступенчатого окисления с выделением энергии = *энергетическая функция.*

Азот

Тройную связь в молекуле N_2 разрушить крайне трудно. Поэтому его молекулы инертны и в состав соединений неживой природы почти не входят, скапливаясь в атмосфере.

По представлениям конца XVIII в., азот считался несовместимым с жизнью.

Начало всех азотистых соединений и пищевых цепей – металлосодержащие нитрогеназы пробионтов, *Cyanobacter* и других продуцентов, крайне чувствительные к O_2 .

Кислород

Составляя половину массы планеты, имеет настолько высокую реакционную способность, что в абиогенном периоде - встречался лишь в минералах. Появление фотосинтеза ~ 2 млрд. лет назад изменило облик Земли и сейчас, его доли (в % массы) составляют:

Вода	Минералы	Организмы	Атмосфера
89	~ 50	70	23

Описательный этап = статическая биохимия занял ~100 лет

Открытие аминокислот в составе белков

Аминокислота	Год	Источник	Кто впервые выделил
Глицин	1820	Желатина	А. Браконно
Лейцин	1820	Мышечные волокна	А. Браконно
	1839	Фибрин шерсти	Г. Мюльдер
Тирозин	1848	Казеин	Ф. Бопп
Серин	1865	Шелк	Э. Крамер
Глутаминовая кислота	1866	Растительные белки	Г. Риттхаузен
Аспарагиновая кислота	1868	Конглутин, легумин (ростки спаржи)	Г. Риттхаузен
Фенилаланин	1881	Ростки люпина	Э. Шульце, Й. Барбьери
Аланин	1888	Фиброин шелка	Т. Вейль
Лизин	1889	Казеин	Э. Дрексель
Аргинин	1895	Вещество рога	С. Гедин
Гистидин	1896	Стурин, гистоны	А. Кессель, С. Гедин
Цистин	1899	Вещество рога	К. Мёрнер
Валин	1901	Казеин	Э. Фишер
Пролин	1901	Казеин	Э. Фишер
Гидроксипролин	1902	Желатина	Э. Фишер
Триптофан	1902	Казеин	Ф. Гопкинс, Д. Кол
Изолейцин	1904	Фибрин	Ф. Эрлих
Метионин	1922	Казеин	Д. Мёллер
Треонин	1925	Белки овса	С. Шрайвер и др.
Гидроксилизин	1925	Белки рыб	С. Шрайвер и др.

Причины этой длительности:

1. Множество объектов исследования – все биоразнообразие.
2. Сложность многоклеточных организмов, проявляющаяся в иерархии структур, их свойств и функций.
3. Методические преграды.

Молекулярный состав клеток и организмов

Классы молекул	% от массы	Средняя М, Да	Типы молекул	Молекул в клетке
Вода	70	18	1	~ 60 млрд.
Соли	1,5-2	45	20	300 млн.
Малые органич.	0,15-0,5	100-400	200	70 тыс.
Биополи-меры	25-27	750-500 тыс.	6-7 тыс.	3,5 млн.

- **Вода** – несжимаемый наполнитель всех клеток (~ 65 %); доступный универсальный растворитель ионов и молекул; среда для протекания реакций и, реже, участник некоторых из них.
- **Соли** = минеральные в-ва или макроэлементы - создатели физико-химических констант гомеостаза. Структуры образуют редко и, чаще внеклеточные.

Малые биомолекулы:

Существует 5-10 типов моноз,

~ 10 высших карбоновых = жирных к-т = ВЖК,

> 20 аминокислот и 5-7 типов мононуклеотидов.

В их состав входит ограниченное число (2-5) функциональных групп.

Но для них характерно полифункциональность.

В процессе эволюции малые биомолекулы стали универсальными источниками энергии, мономеры биополимеров приобрели более узкие и специфические функции.

Биополимеры

Класс	Мономеры	Особенности связей	% от массы клетки	Типов молекул в клетке
Липиды	ВЖК, спирты	Эфирные	5-7	300
Полиозы Полисахариды	Монозы	Гликозидные	0,25 -0,5	200
Белки	Аминокислоты	Пептидные	~ 15	3-5 тыс.
Полинуклеотиды	Нуклеотиды	Фосфодиэфирные	1-5	~ 1 тыс

Преимущества биополимеров:

В их состав входят до 10^7 мономеров. Гибкие и объемные, имеют пространственные конформации D до 10 нм, обратимый вывод мономеров из реакционной среды. Обеспечивают слабые взаимодействия внутри молекул и на ее поверхности. Наличие конформационных сдвигов без энергетических затрат, за счет которых происходит:

1. Передача наследственных свойств в поколениях,
2. Векторный транспорт молекул,
3. Регулируемый катализ реакций,
4. Спонтанная самосборка биоструктур.

Крик (Crick) Фрэнсис Харри Комптон (1916-2004)



- Английский биофизик.
- За расшифровку трехмерной молекулярной структуры ДНК в 1962 г. стал Нобелевским лауреатом по физиологии и медицине.
- Объяснил механизмы репликации и трансляции генетического кода.

Таким образом, начав с расшифровки механизмов хранения, воспроизведения, передачи и реализации наследственной информации, молекулярная биология параллельно изучила структуру, свойства и функции биомембран и органоидов, завершив полвека своего существования расшифровкой генома человека.

Сейчас – решает проблемы сравнительной геномики, протеомики, физиологии, эволюции и экологии.

Аминокислоты

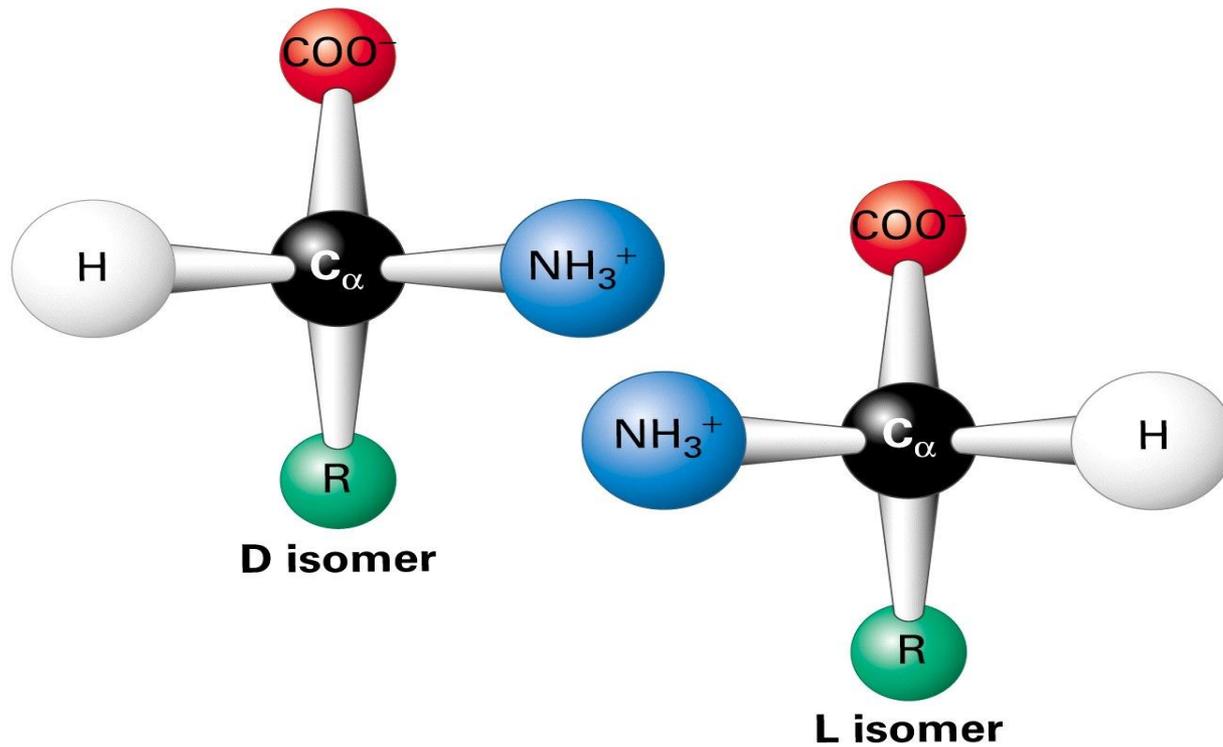
- карбоновые кислоты, содержащие карбоксильную и аминную группы, которые находятся у одного и того же атома углерода.

В организме человека найдено около 70 аминокислот, 20 из них являются незаменимыми, входят в состав белков и называются протеиногенными. Химическим путем удалось синтезировать уже более 600 аминокислот.

Классифицировать аминокислоты можно по полярности их радикалов, о чем ниже. По функциональному значению аминокислоты условно можно разделить на три группы:

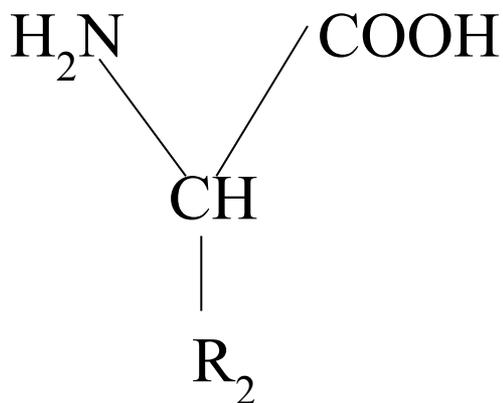
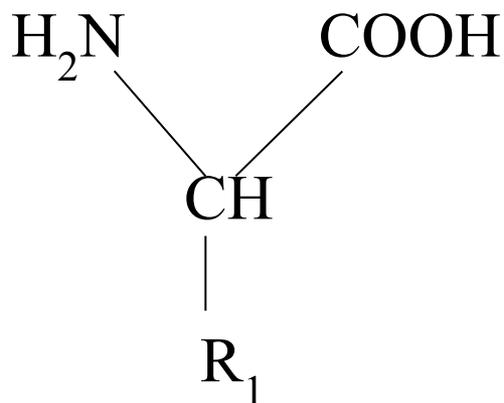
<p>1. Никогда не входят в белки: β-аланин, орнитин, γ- и ω-аминомасляные к-ты и др.</p>	<p>2. Стандартные = протеиногенные = канонические. Это 20 вариантов α-аминокислот, как мономеров полипептида. На них рассчитан генетический код, т.е. способ записи, хранения и воспроизведения наследственной информации.</p>	<p>3. Редкие, минорные - модификации стандартных аминокислот с помощью E, уже после трансляции, при фолдинге полипептидов ~100.</p>
--	--	---

Оптическая изомерия аминокислот.



Кроме глицина, у которого вместо R атом H, эти формы зеркально симметричны. Важно, что *в белках всегда L-изомеры!*

Изображение L-аминокислот на плоскости:

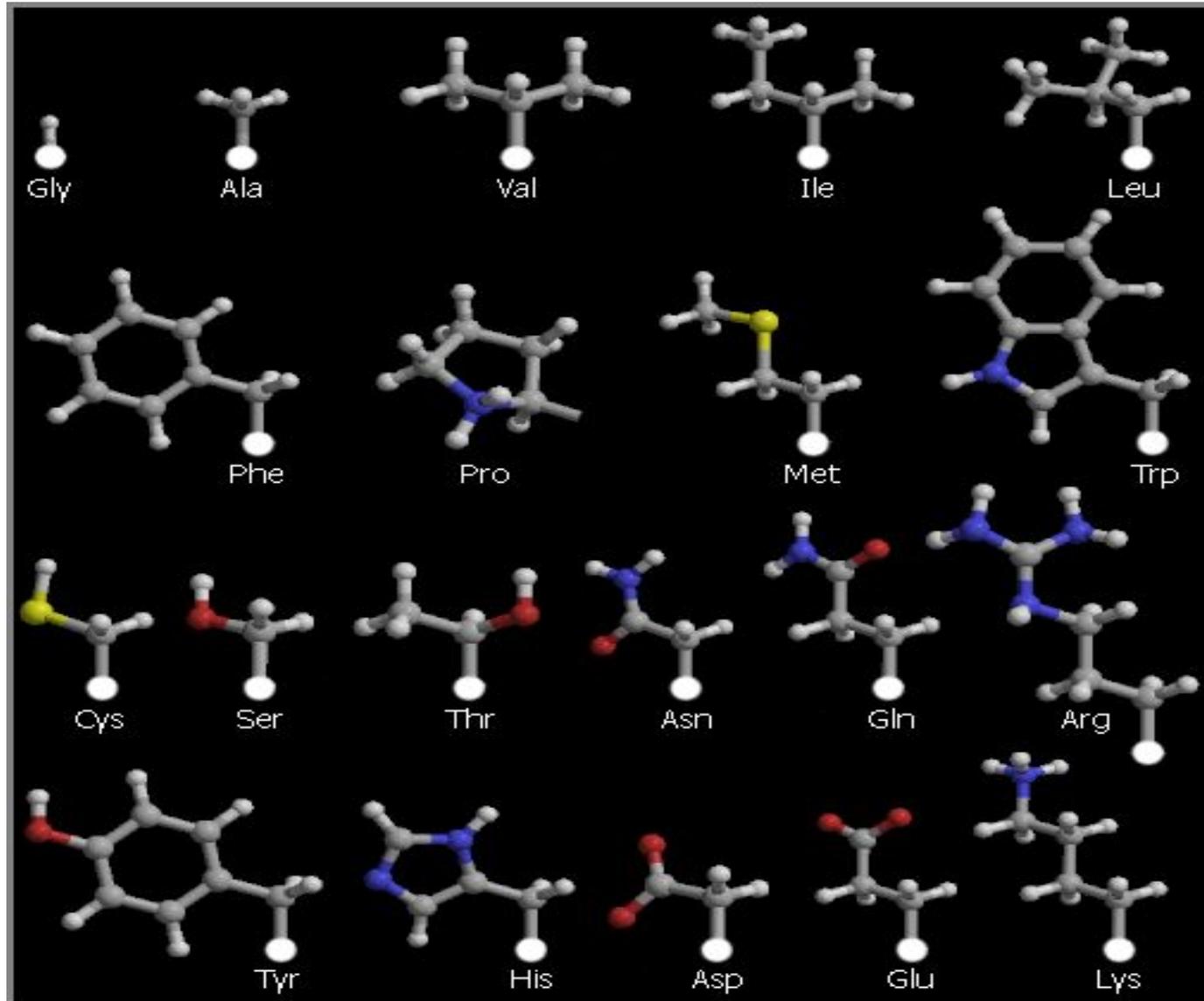


Всегда начинать с амино- и заканчивать карбокси- группой, т.к. это:

1. «Защита от дурака».
2. Сильно облегчает написание пептидов.
3. Универсальная функциональная группировка:



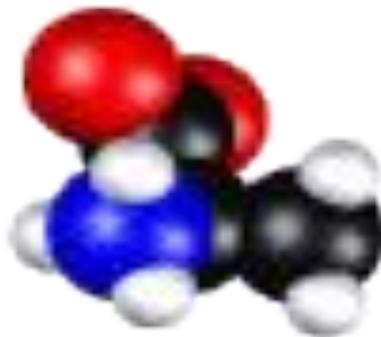
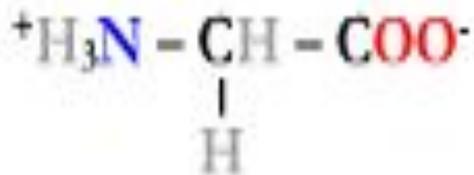
Радикалы стандартных аминокислот



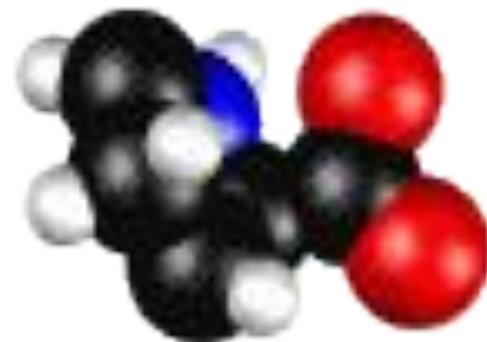
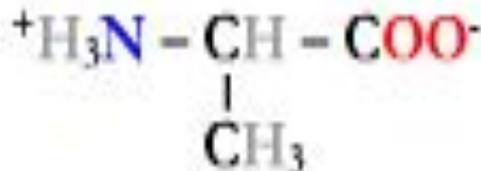
Неполярные малые аминокислоты (по Б.Б. Афанасьеву, 2004)



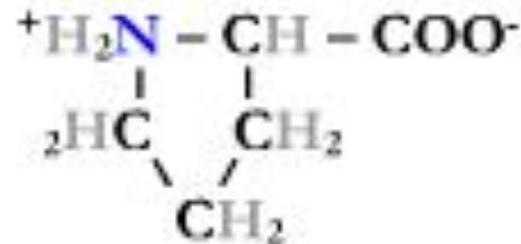
1. Глицин



2. Аланин



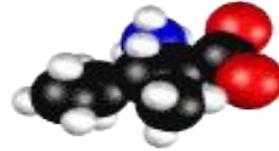
3. Пролин



Неполярные большие аминокислоты



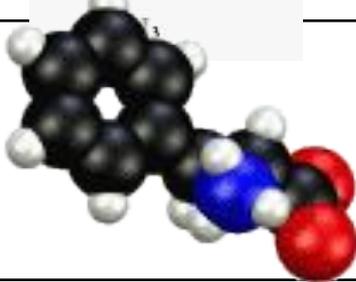
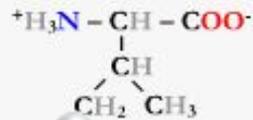
4. Лейцин



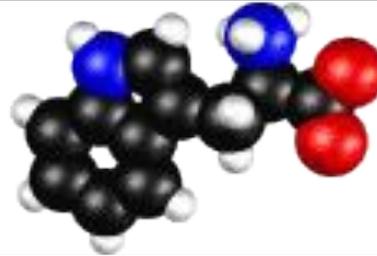
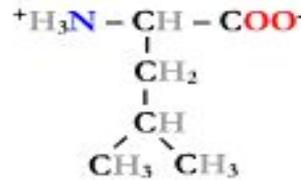
5. Изолейцин



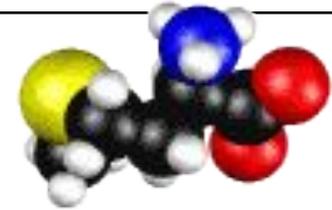
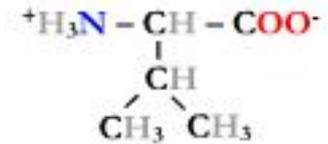
6. Валин



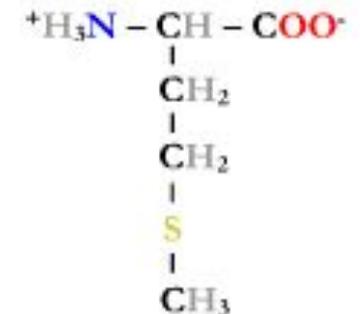
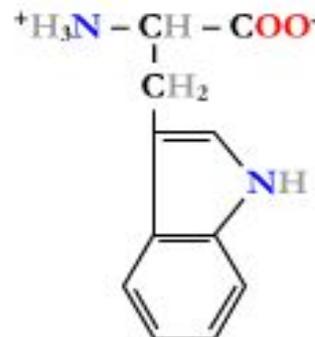
7. Фенилаланин



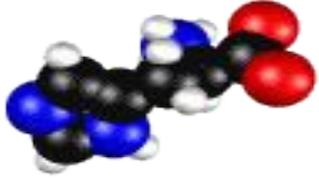
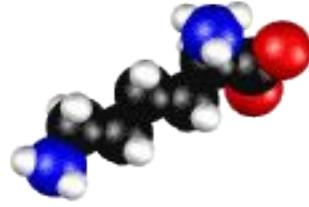
8. Триптофан



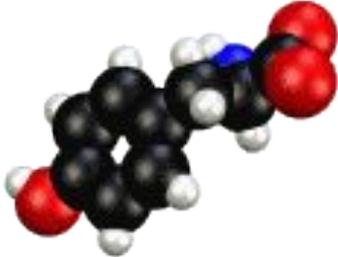
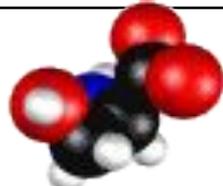
9. Метионин



Полярные аминокислоты

Кислые	Основные		
			
<p>10. Аспарагиновая кислота</p>			
$ \begin{array}{c} {}^+\text{H}_3\text{N} - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COO}^- \end{array} $	<p>12. Аргинин</p>	<p>13. Гистидин</p>	<p>14. Лизин</p>
	$ \begin{array}{c} {}^+\text{H}_3\text{N} - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{NH}_2 \quad \text{NH}_2^+ \end{array} $	$ \begin{array}{c} {}^+\text{H}_3\text{N} - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} \quad \text{NH}^+ \\ // \quad \backslash \\ \text{HC} \quad \text{CH} \\ \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \text{NH} \end{array} $	$ \begin{array}{c} {}^+\text{H}_3\text{N} - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ {}^+\text{NH}_3 \end{array} $
<p>11. Глутаминовая кислота</p> $ \begin{array}{c} {}^+\text{H}_3\text{N} - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COO}^- \end{array} $			

Полярные нейтральные аминокислоты

Серосодержащие	Амидные	Содержащие ОН-группу	
			
	16. Аспарагин		19. Серин
15. Цистеин	$ \begin{array}{c} ^+\text{H}_3\text{N} - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{NH}_2 \quad \text{O} \end{array} $	18. Тирозин	$ \begin{array}{c} ^+\text{H}_3\text{N} - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $
$ \begin{array}{c} ^+\text{H}_3\text{N} - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array} $		$ \begin{array}{c} ^+\text{H}_3\text{N} - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	
	17. Глутамин		20. Треонин
	$ \begin{array}{c} ^+\text{H}_3\text{N} - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{NH}_2 \quad \text{O} \end{array} $		$ \begin{array}{c} ^+\text{H}_3\text{N} - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}(\text{OH}) \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $

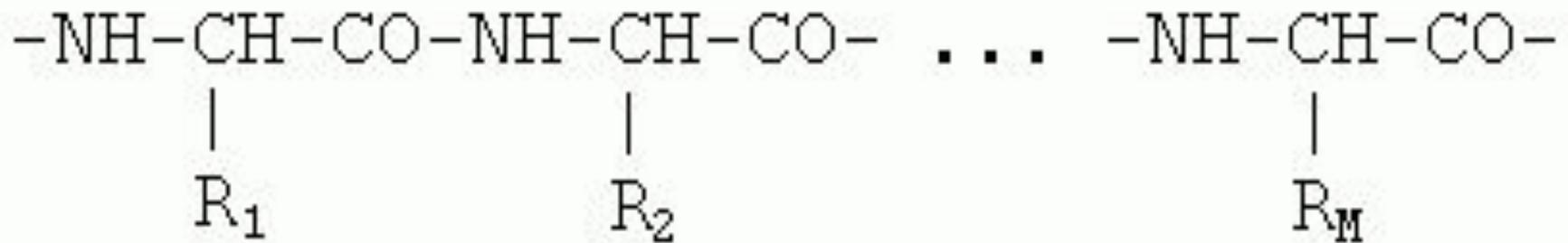
Пример описания «стандартных» аминокислот

1.Название	2 и 3 - коды		4. М, Да	5. % в белках E. coli	6. $\Delta G R$ при 25°C, ккал/моль
	3 букв.	1 букв.			
1. Глицин	Gly	G	57	8	0
2. Аланин	Ala	A	71	13	-0.4
3. Пролин	Pro	P	97	5	-1.0
4. Глутаминовая к-та	Glu	E	128	≈6	+0.9
5. Глутамин	Gln	Q	128	≈5	+0.03
6. Аспарагиновая к-та	Asp	D	114	≈5	+1.1
7. Аспарагин	Asn	N	114	≈5	+0.8
8. Лизин	Lys	K	129	7	+1.5
9. Аргинин	Arg	R	157	5	+1.5

*В нейтральных растворах все
аминокислоты ионизованы*

- Термин «**заряженные аминокислоты**» относится исключительно к боковому радикалу аминокислоты и отражает тот факт, что в боковом радикале содержится функциональная группа, которая либо теряет протон при рН, близком к 7, (отрицательно заряженные аминокислоты), либо, наоборот, присоединяет (положительно заряженные аминокислоты).

В самом конце XIX в. немецкий химик-органик Э.Г. Фишер доказал, что α -аминокислоты могут реагировать между собой, образуя *пептидные связи*.



Полимерный продукт таких реакций – полипептид, состоит из чередующихся аминокислотных остатков = АКО. Допустил, что он и лежит в основе структуры белков.

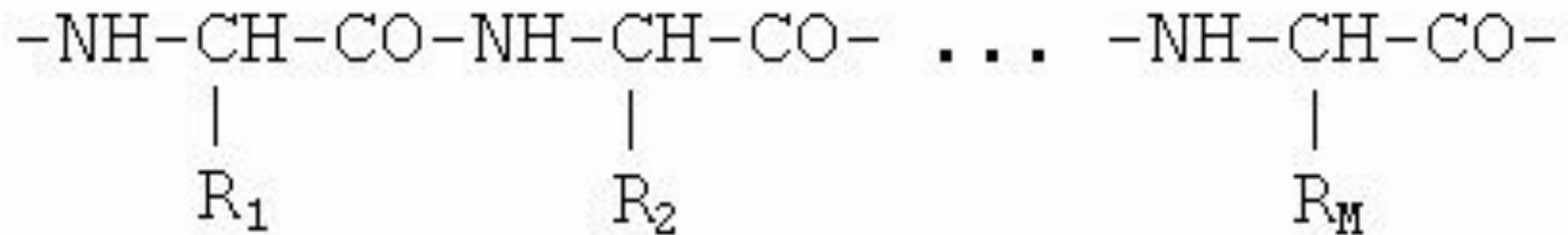
ФИШЕР ЭМИЛЬ ГЕРМАН

(1852-1919)



- Основатель химии природных соединений = биоорганической химии. Изучил строение и синтезировал ряд производных пурина: аденин, гуанин, кофеин и др.
- Синтезировал многие углеводы, ввел номенклатуру и создал их рациональную классификацию.
- Основатель полипептидной теории строения белков. Нобелевская премия (1902).
- Обнаружил специфичность действия ферментов.
«Субстрат = S подходит к E, как ключ к замку».

Регулярный остов полипептида:



- Но это - понятие химии, его можно разместить на плоскости, а говоря о белках – подразумевают объемную структуру с биологической функцией.

По "жизненным условиям" и общему типу строения белки делят на 3 класса:

1. Высоко регулярную структуру **фибриллярных белков** держат в основном взаимодействия между разными цепями, в связи с чем они образуют огромные, часто внеклеточные агрегаты.
2. **Мембранные белки** «существуют» в безводной липидной среде, но их части выступают во внешнюю и внутреннюю водную фазу. Их высоко регулярные трансмембранные части ограничены толщиной мембраны - 7-8 нм, и, как и у фибриллярных белков прошиты Н-связями α -спиральных «столбов» или «колонн».
3. **Глобулярные белки** существуют в воде и наименее регулярны, особенно небольшие. Их структуру держат взаимодействия белковой цепи с кофактором и отдаленных ее участков, особенно углеводородных = гидрофобных групп.

Ясно, что это довольно грубое деление, т.к. белок может состоять из фибриллярного "хвоста" и глобулярной «головки», как миозин или белок оболочки вируса.

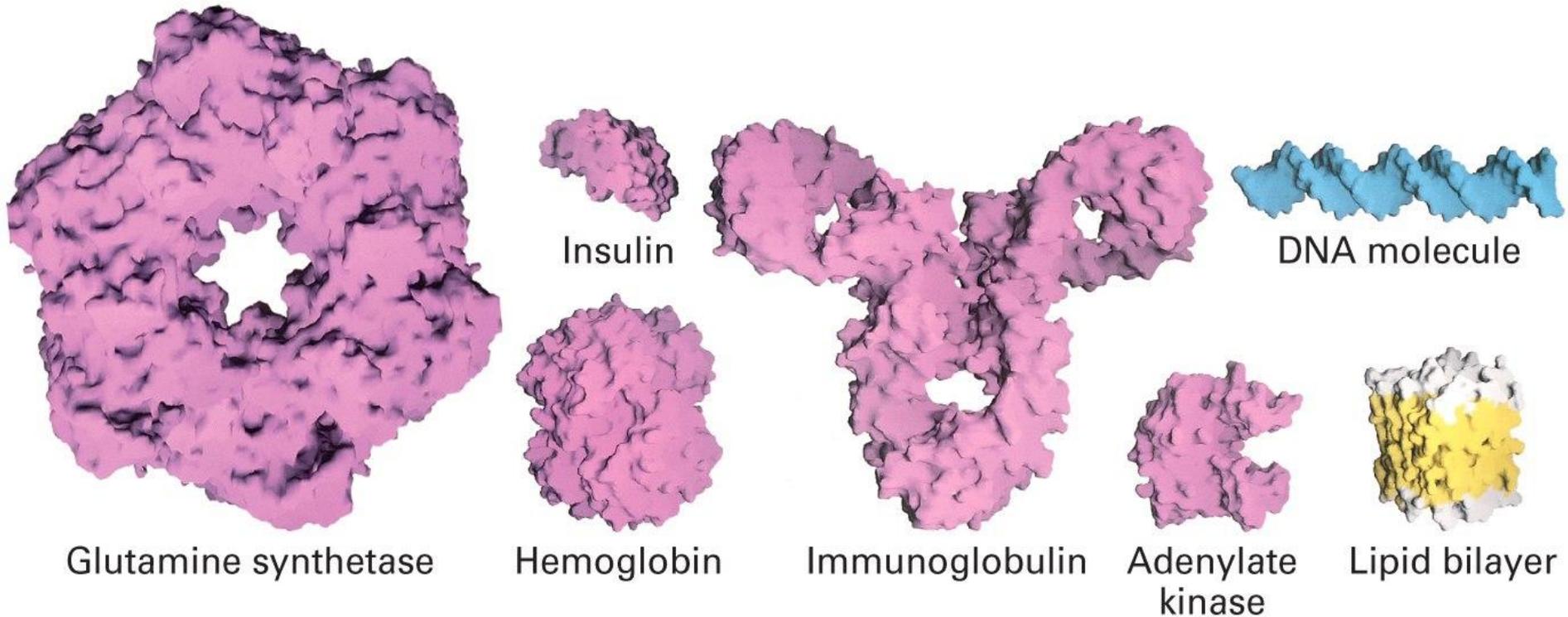
Белки классифицируют на простые и сложные:

К простым белкам относят макромолекулы состоящие только из аминокислотных остатков.

Например, альбумин, глобулин, гистоны.

Сложные белки=составные классифицируют по их небелковой части: липопротеины, гликопротеины, фосфопротеины, хромопротеины (гем)

Масштабы молекул белков и др. биополимеров (По Н. Lodish et al., 2004)



Функциональная классификация белков:

- Каталитические – ферменты;
- Транспортные – альбумины;
- Регуляторные – гормон инсулин;
- Защитные – антитела и иммуноглобулины;
- Сократительные – коллаген и ретикулин;
- Рецепторные ;
- Запасные и питательные – глютеин, проламин, овальбумин;
- Токсические.