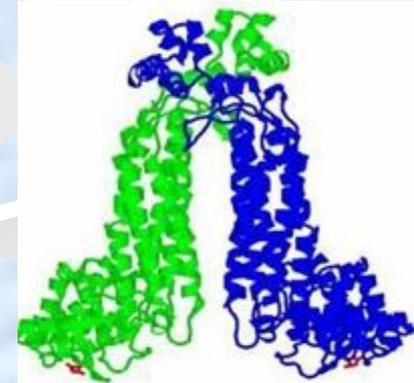
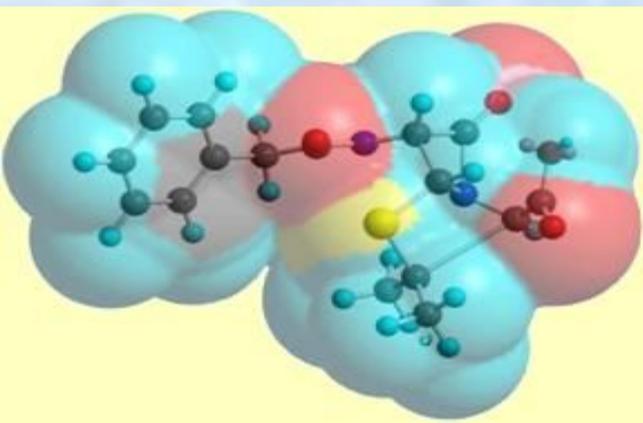


# Структурная организация белковой молекулы



# 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];
```

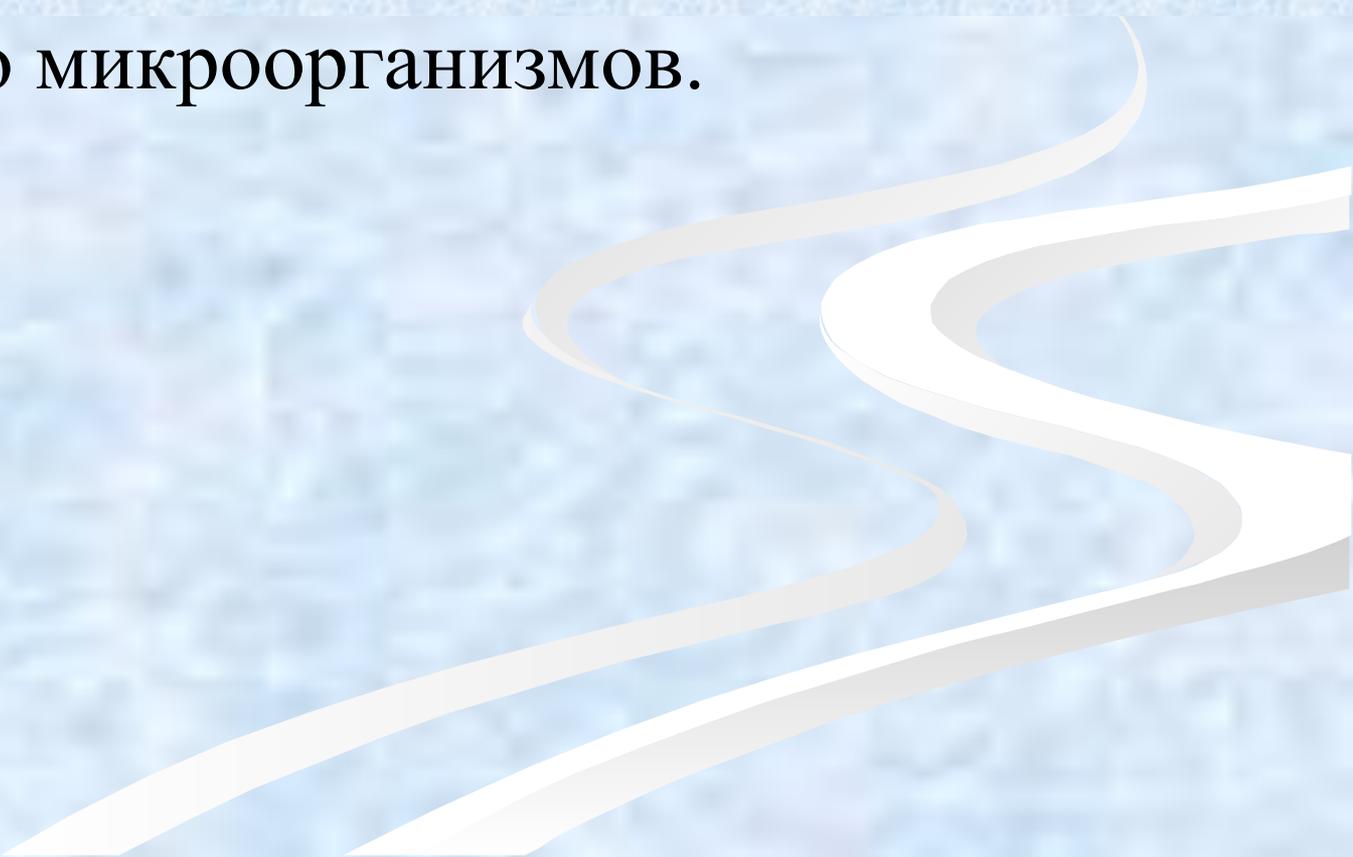
## Статическая биохимия

изучает  
химический  
состав организма.

## Динамическая биохимия

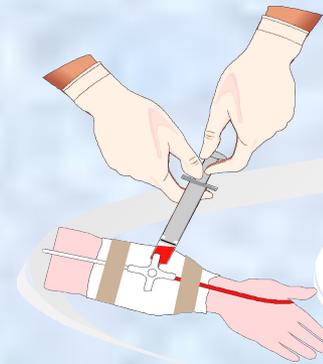
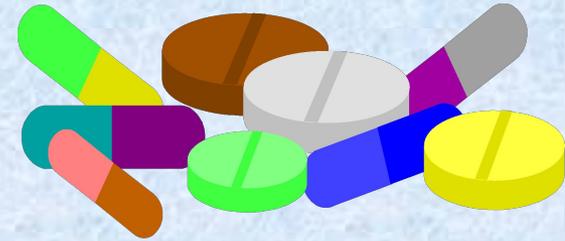
изучает  
совокупность превращений  
веществ и энергии в  
организме.

# 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.



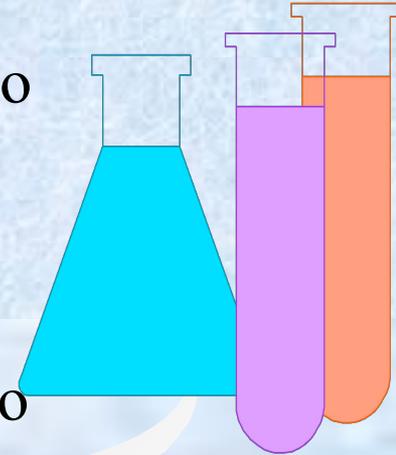
# Клиническая биохимия



- 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.

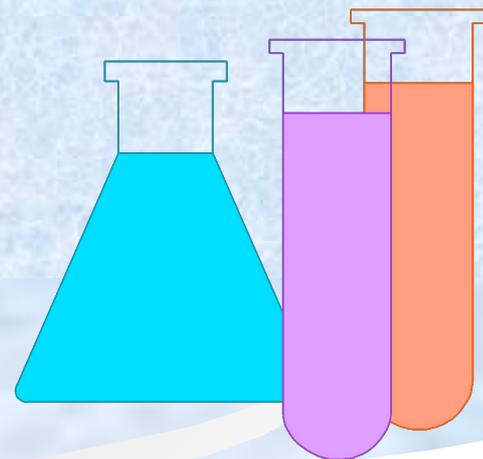
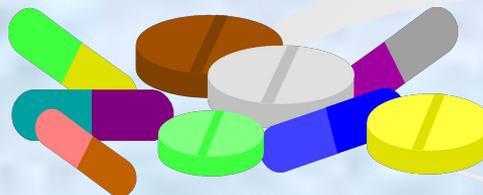
# Значение клинической биохимии

- 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

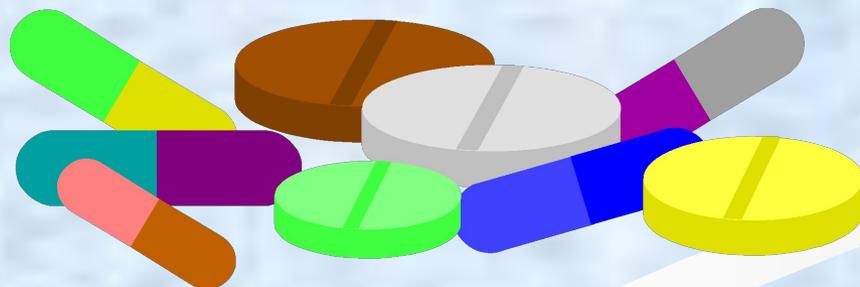
- клиническая энзимология,
- клиническая нейрохимия,
- клиническая витаминология.



# 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

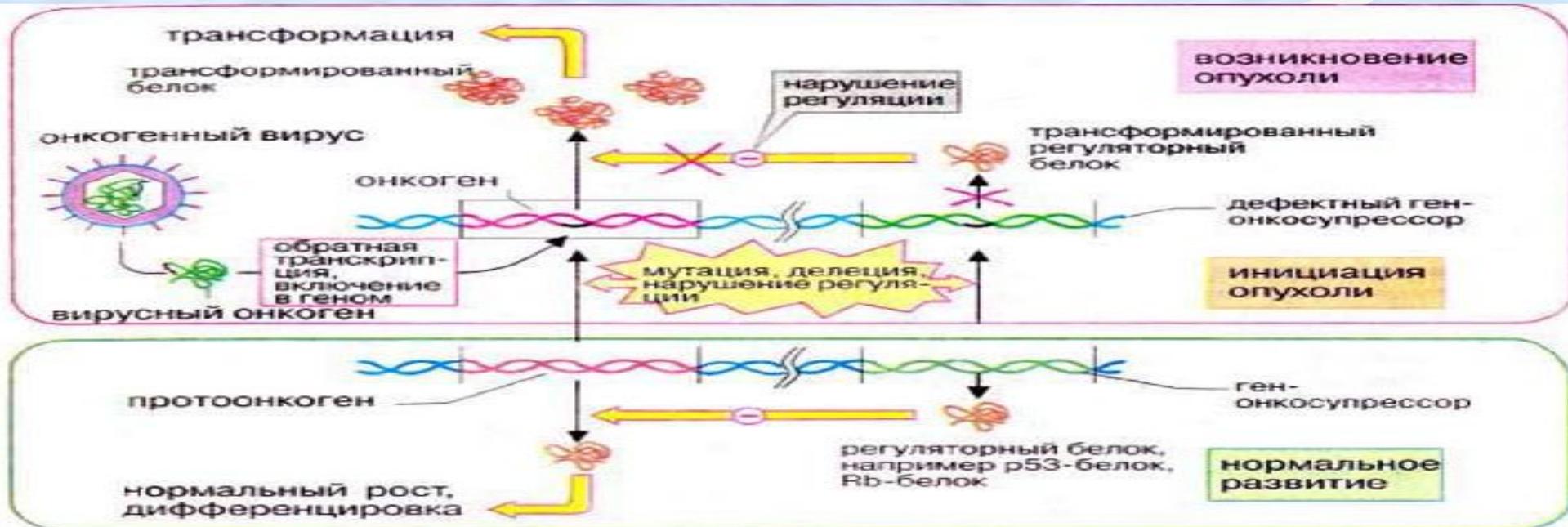
- Дефицит аденозиндезаминазы ведёт к развитию иммунодефицита.  
Ген ADA вносится в клетки больного.
- Вирусы как основной фактор эволюции генома человека.



# Молекулярные основы канцерогенеза

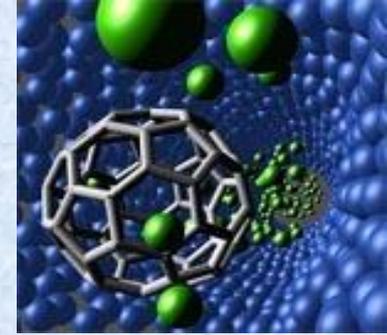
Открыто более 60 онкогенных белков (фактор роста тромбоцитов).

Эти факторы в определённых условиях могут вызывать трансформацию клеток.



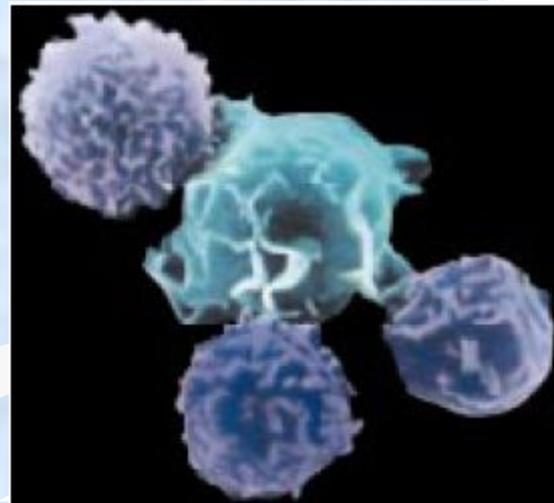
Протоонкогены: биологическая роль

# 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

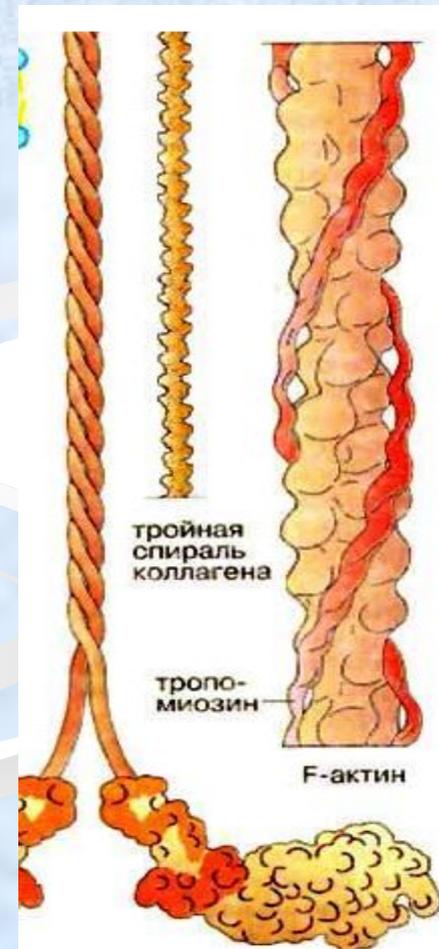
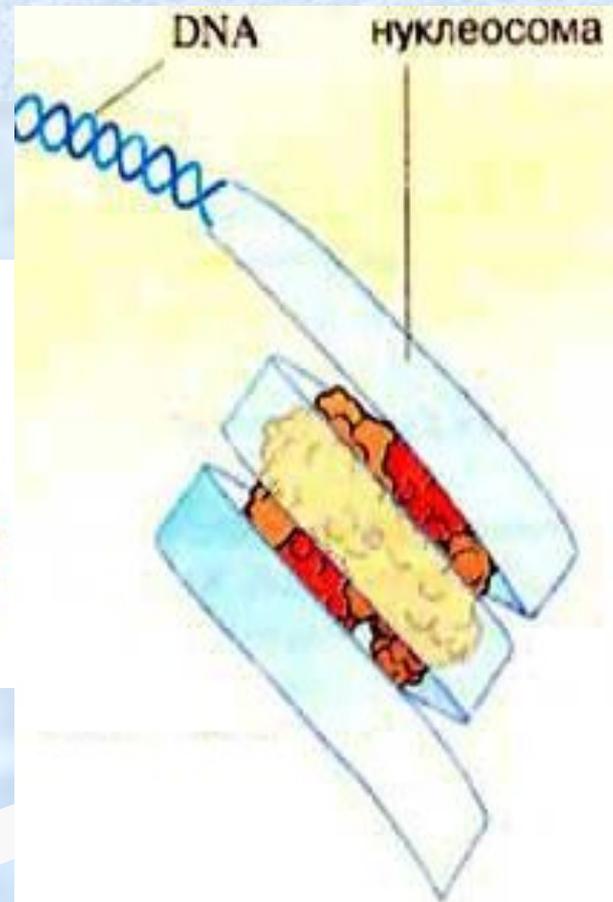
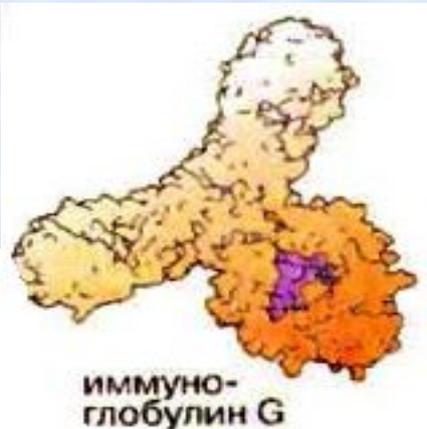
- биологические мембраны и биоэнергетика,
- биосинтез белка,
- молекулярные основы памяти,
- рациональное питание,
- молекулярные основы соматических и наследственных заболеваний,
- молекулярные основы злокачественного роста,
- молекулярные основы иммунитета,
- процессы узнавания на молекулярном уровне,
- 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.

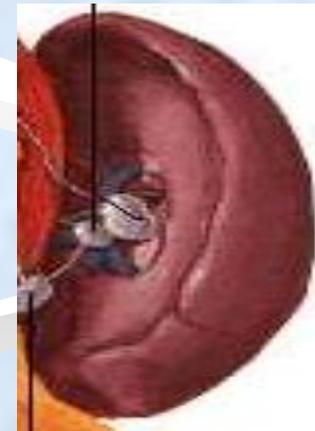
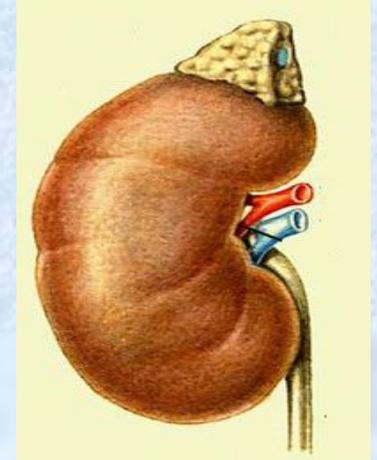
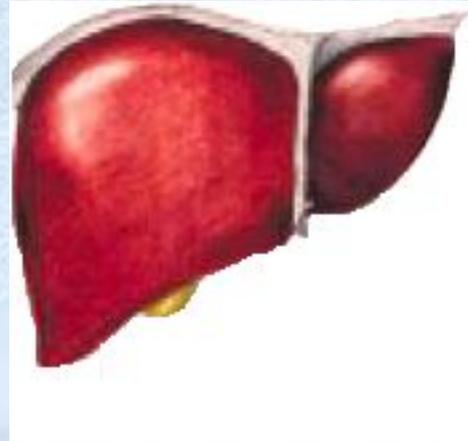


# На долю белков приходится

- 70-80 % в:

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

- 45 % во всём теле человека  
от сухой массы.



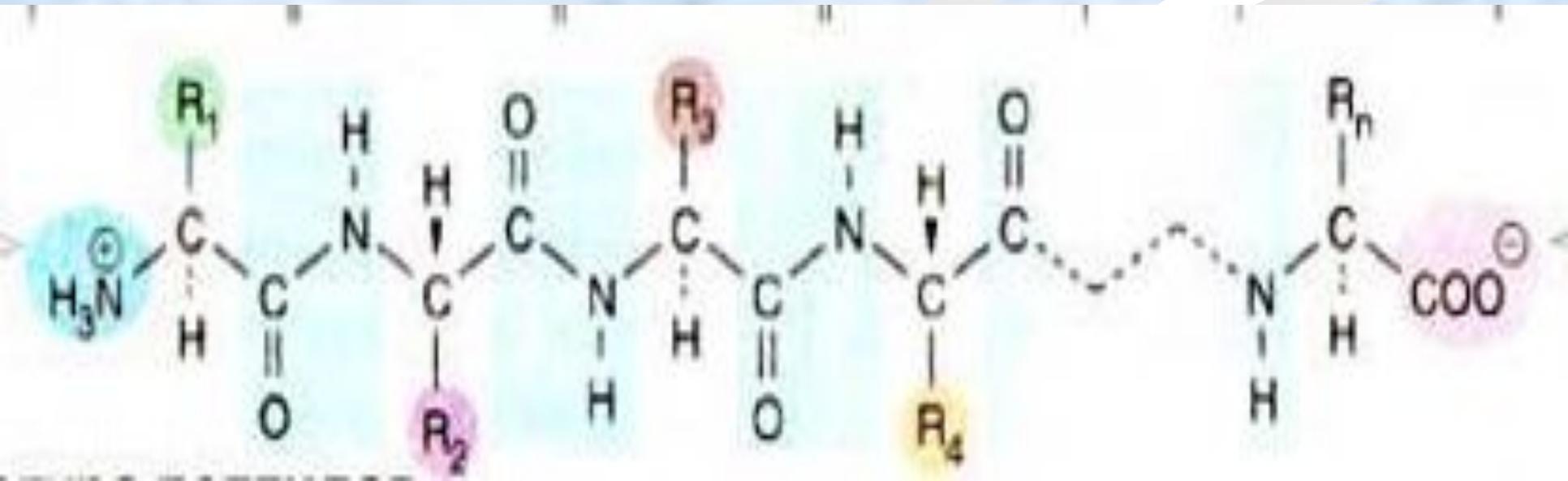
# Состав белков

- 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.

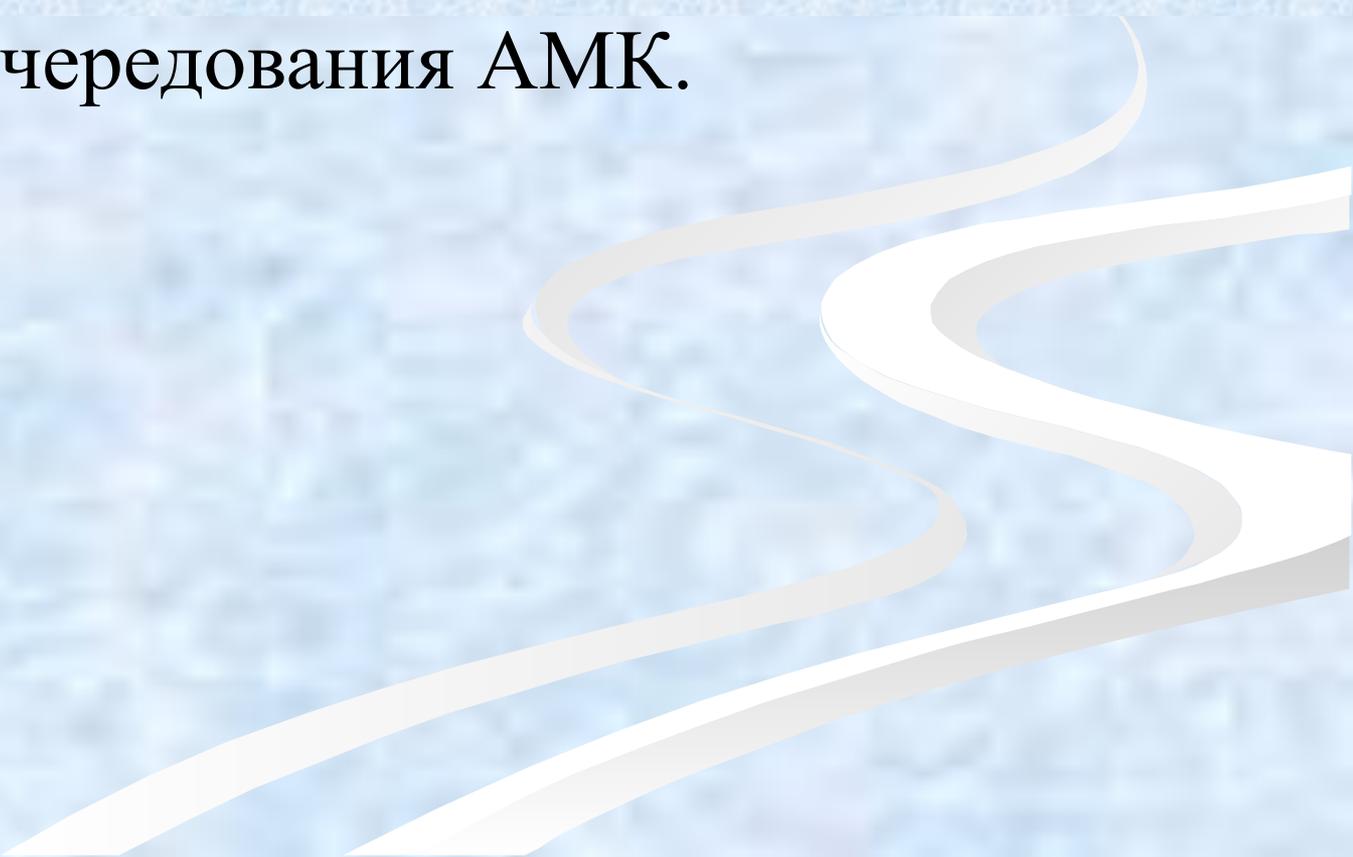
# Белки

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

Пептидные связи – ковалентные, уникальны по размерам.



# Специфические особенности белков определяются

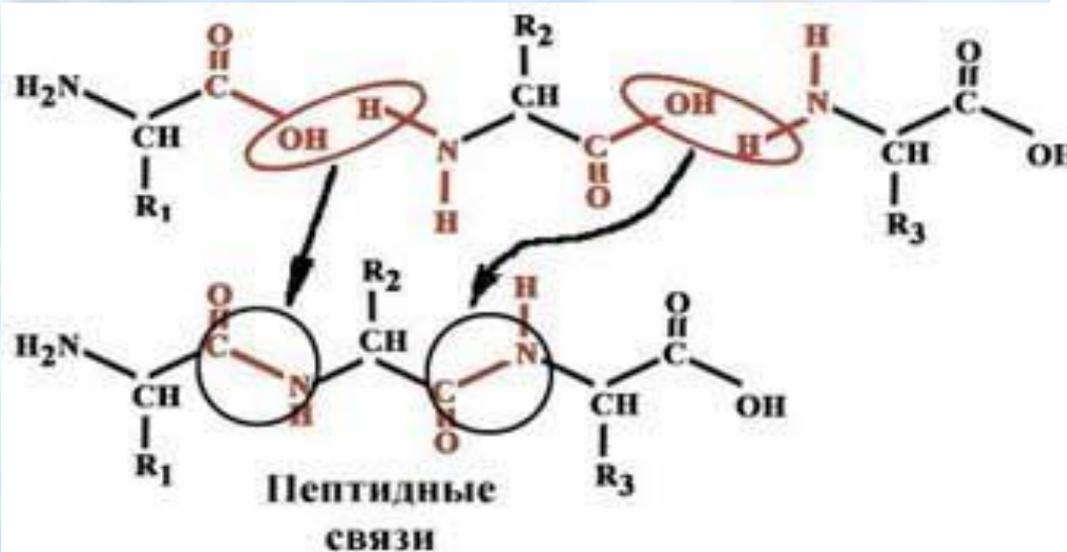
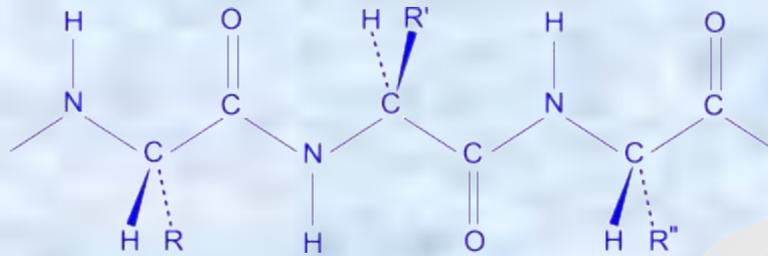
- длиной пептидной цепи,
  - различиями АМК состава,
  - порядком чередования АМК.
- 

# Аминокислотный состав белков

- Помимо 20 АМК в некоторых белках обнаружены и другие АМК, а также их производные:
  - оксипролин, оксилизин в коллагене,
  - диiodтирозин в тироксине,
  - $\gamma$ -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.



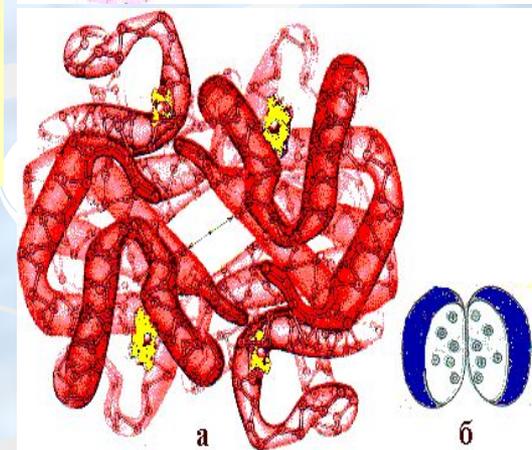
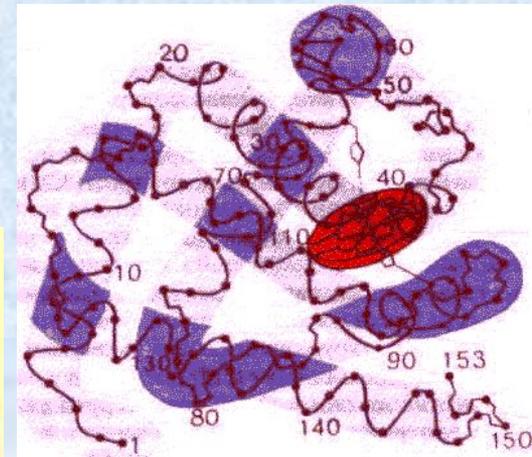
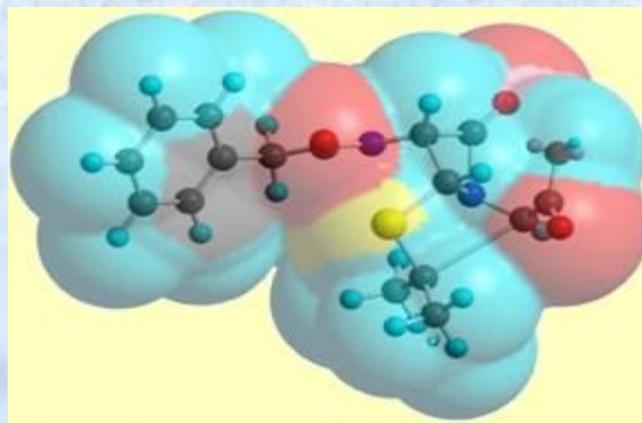
# Для определения АМК состава белки гидролизуют.

Гидролизат:

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

# Изучена первичная структура у 1500 белков

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



# Даже небольшие изменения первичной структуры изменяют свойства белков.

- HbA<sub>1</sub> - у здоровых людей,
- HbS - у больных серповидно-клеточной анемией.

HbS в шестом положении  $\beta$ -цепи вместо глутаминовой кислоты имеет валин.

Отличается по физическим, химическим и биологическим свойствам.

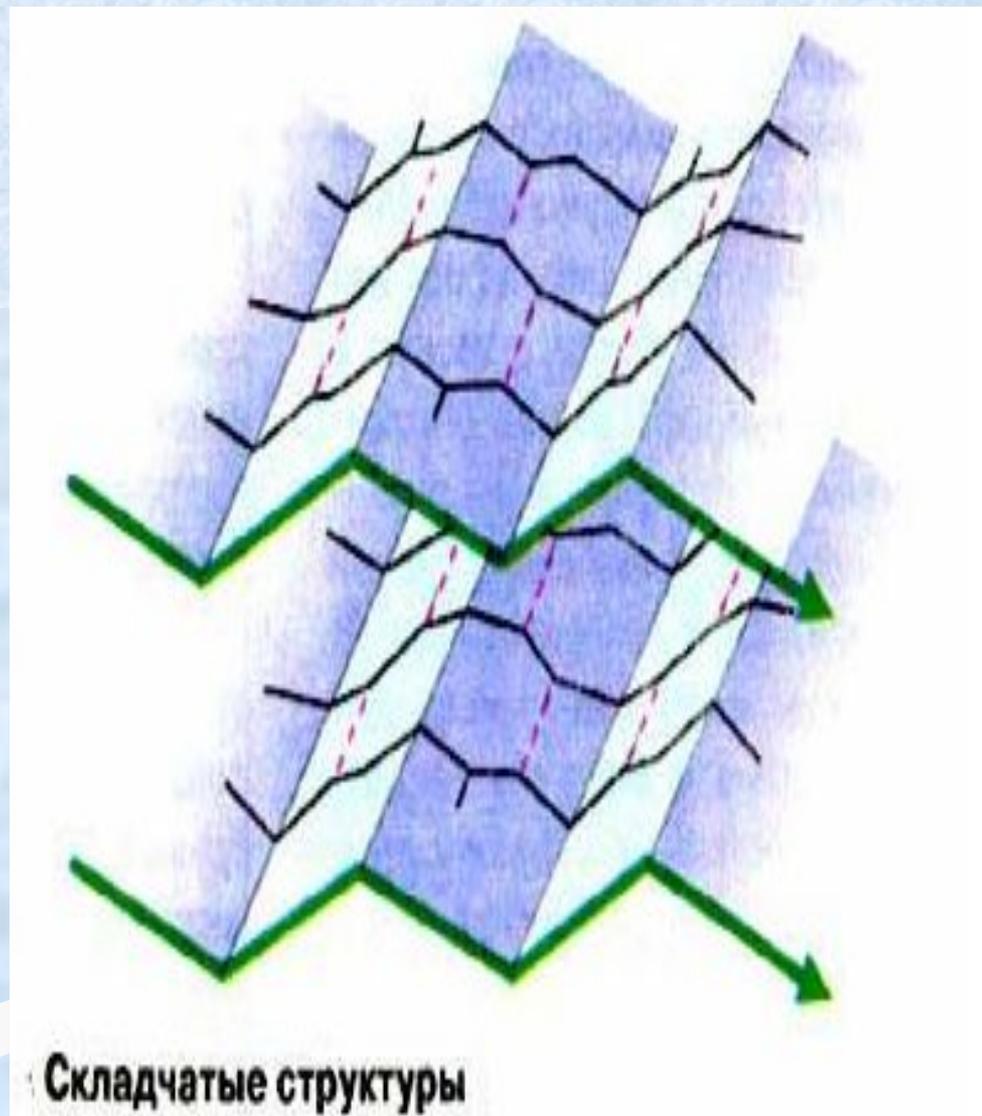
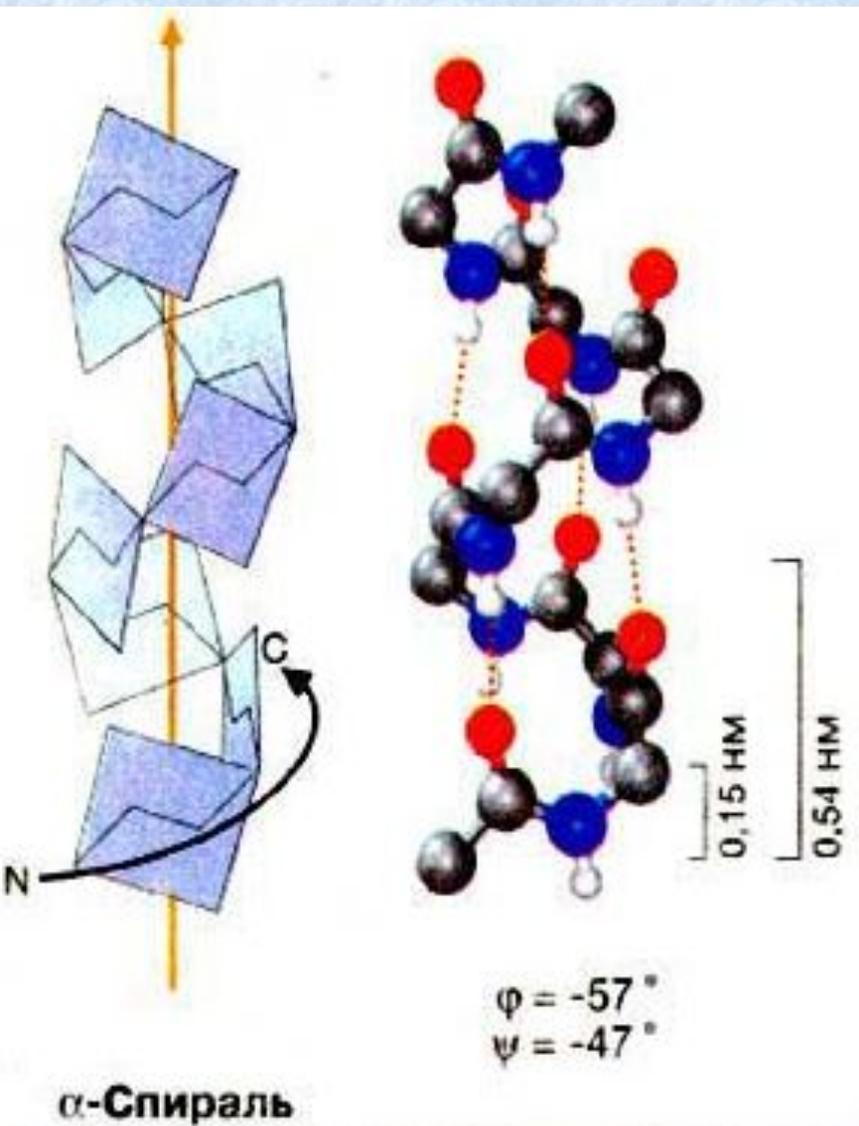


# Вторичная структура

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

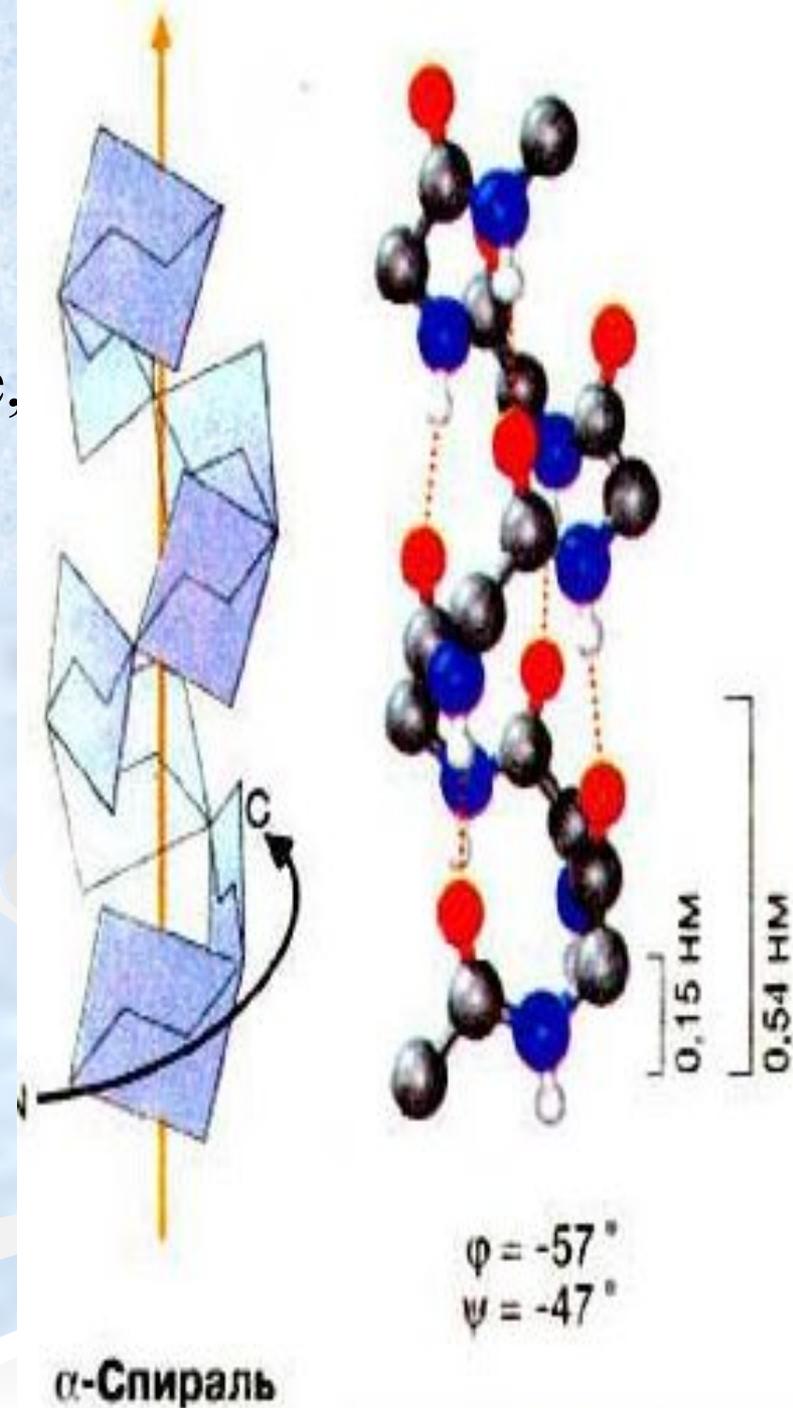
Связи нековалентные, непрочные.

# Типы вторичной структуры



# $\alpha$ -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).

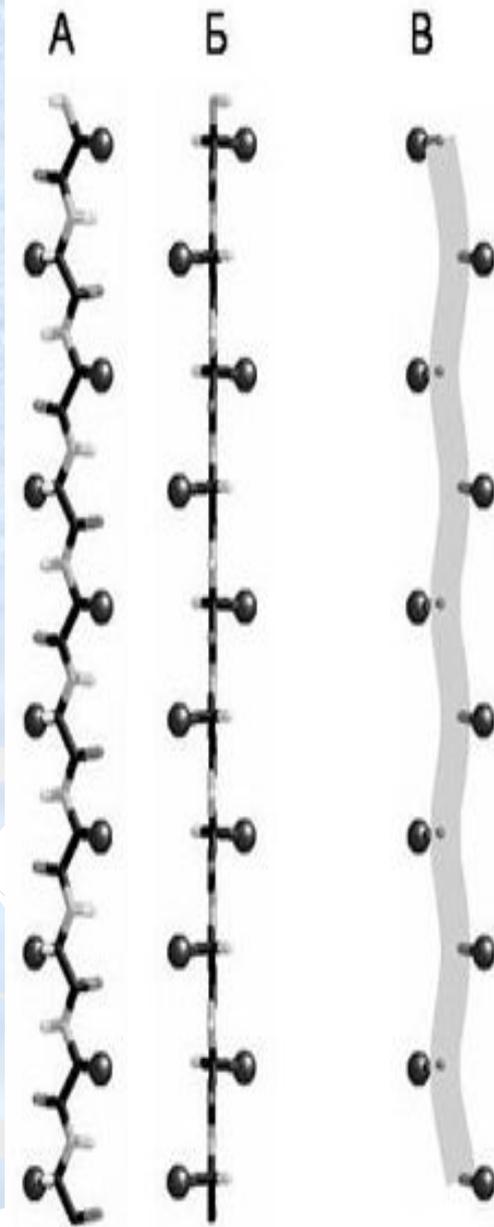


# АМК

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

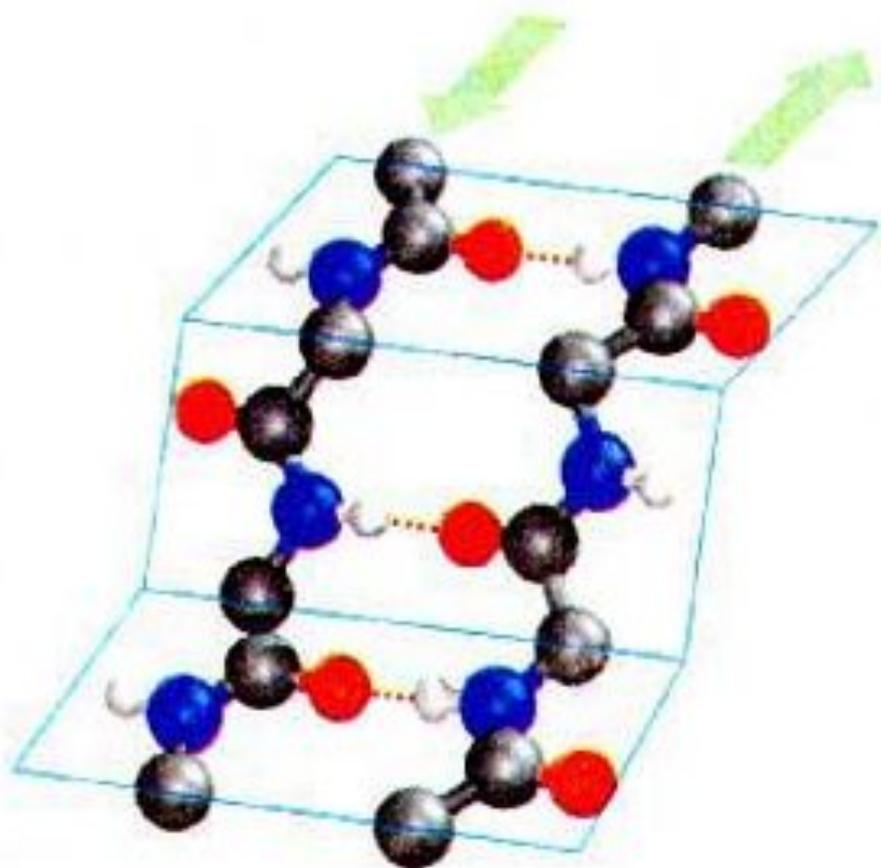
# $\beta$ -складчатость

- 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  $\beta$ -структуры.



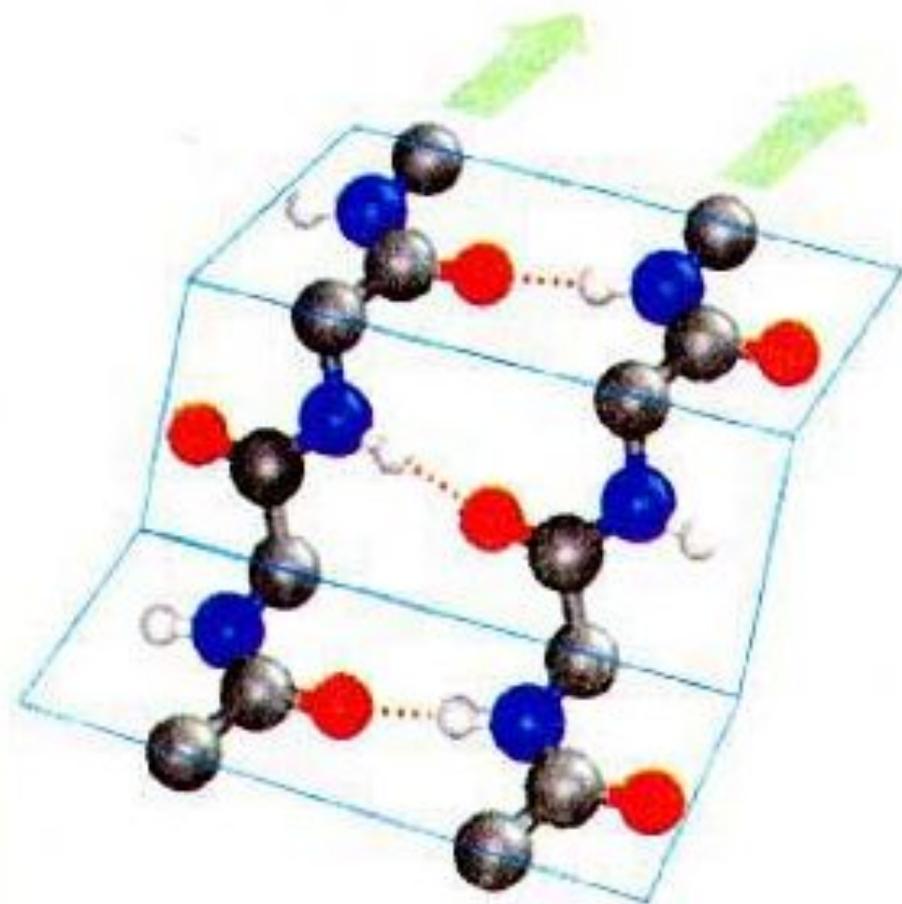
$\beta$ - структура

# Складчатые структуры



1. Антипараллельный складчатый лист

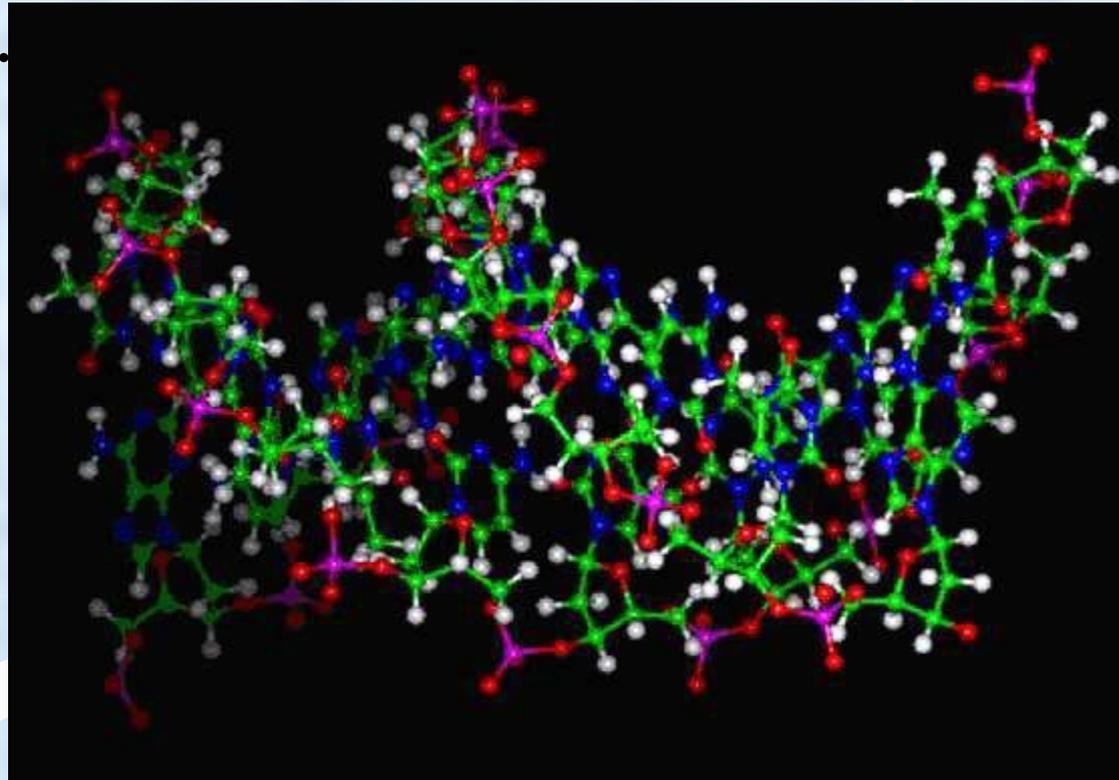
$$\varphi = -139^\circ$$
$$\psi = +135^\circ$$



2. Параллельный складчатый лист

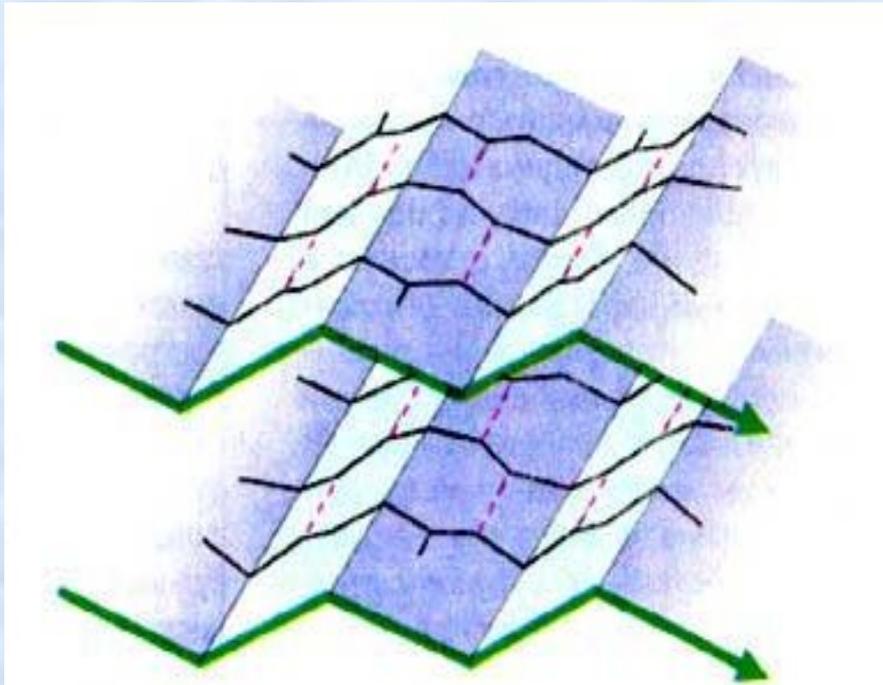
$$\varphi = -119^\circ$$
$$\psi = +113^\circ$$

- В белках встречаются области с нерегулярной вторичной структурой, которые называются беспорядочными клубками.
- Во многих белках присутствует и  $\alpha$ -спираль и  $\beta$ -складчатость.

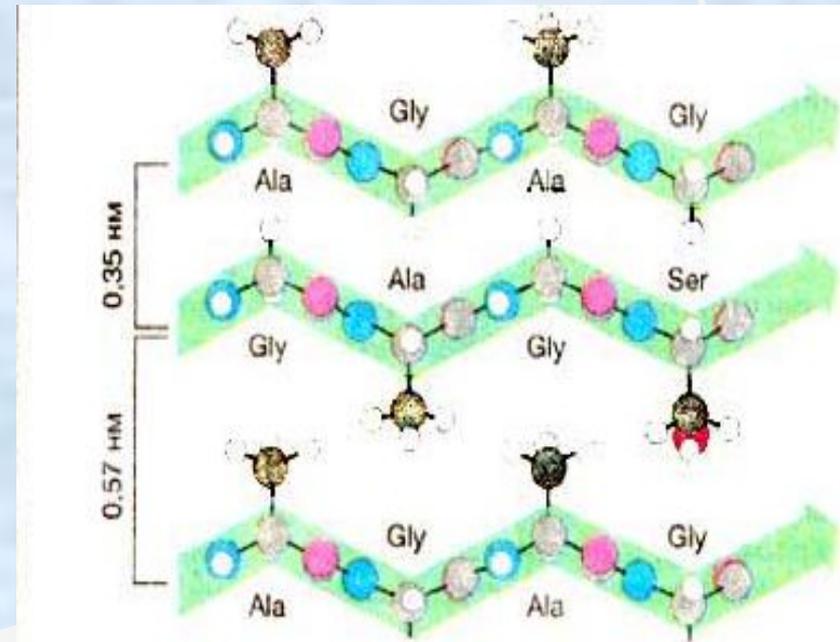


# Белки с $\beta$ -складчатостью

- $\beta$ -кератины (фиброин шёлка),
- фибриллярные белки волос, шёлка.



1. Объемное изображение



2. Схематическое изображение

Фиброин шелка

# Метод для расшифровки вторичной структуры

- рентгеноструктурный анализ.

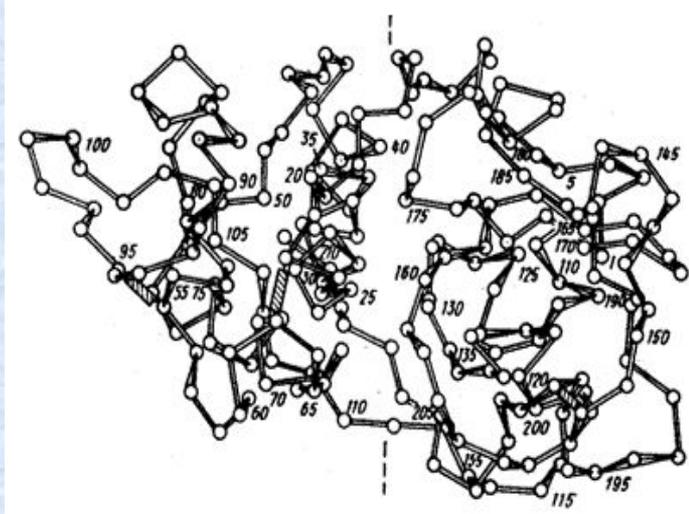
Этим методом доказано существование ещё двух уровней структурной организации белковой молекулы, оказавшихся промежуточными между вторичной и третичной.

# Надвторичные структуры

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

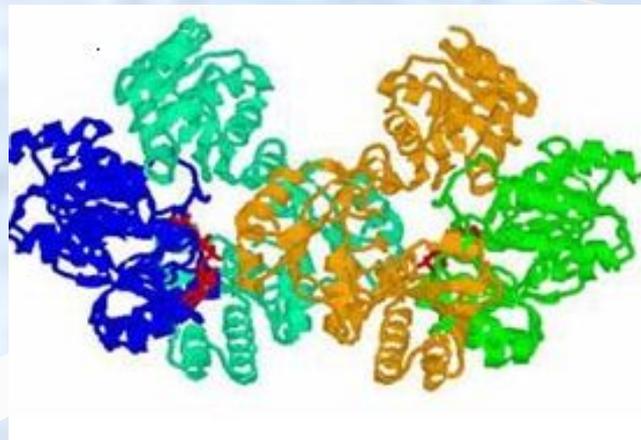
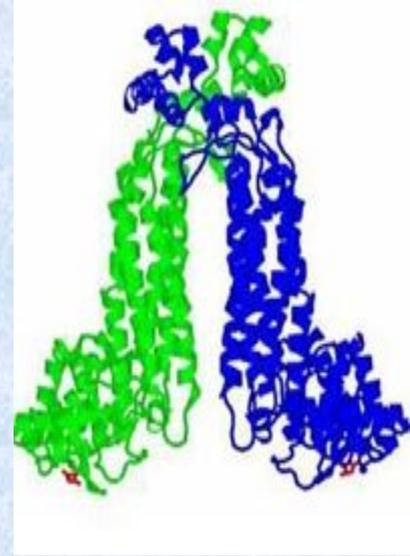
# Домен

- компактная глобулярная структурная единица внутри полипептидных цепей.
- Домены создаются объединением и чередованием  $\alpha$ -цепей и  $\beta$ -слоёв, между которыми находятся рыхлые структуры.
- Домены могут выполнять разные функции.
- Центры связывания белка с лигандом часто располагаются между доменами.
- Активный центр гексокиназы расположен в расщелине между двумя доменами.



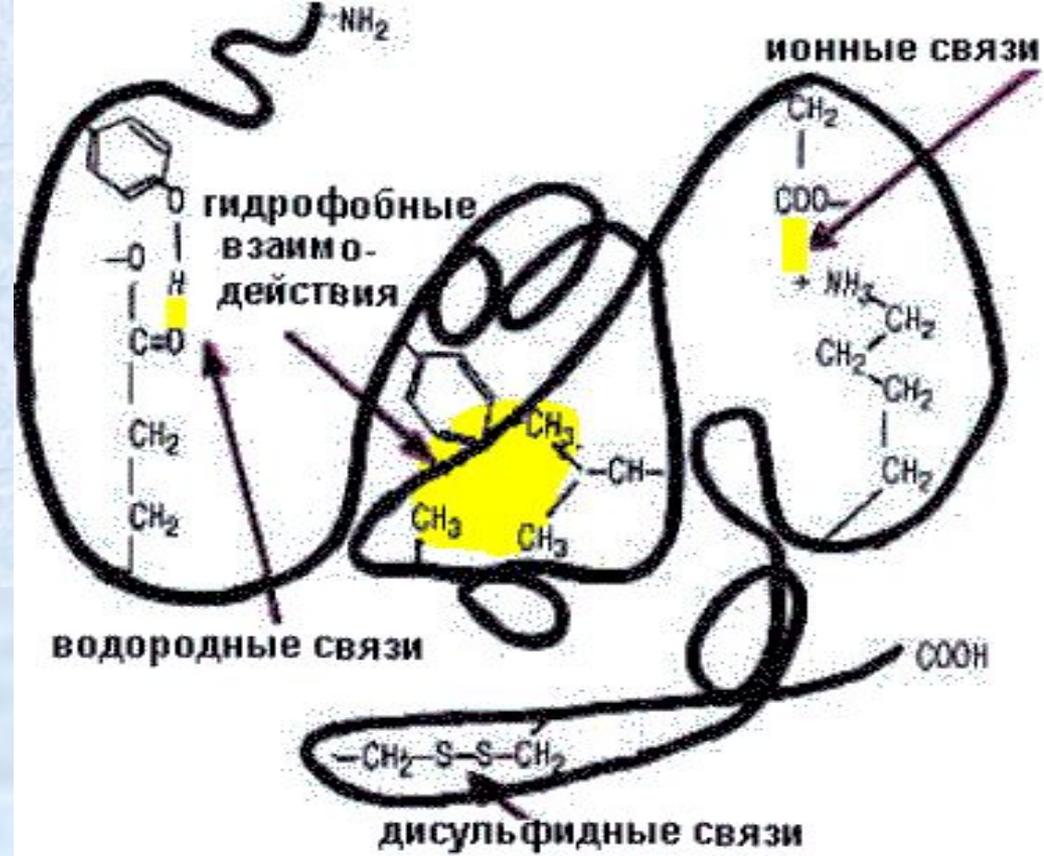
# Третичная структура

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



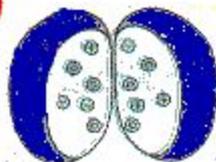
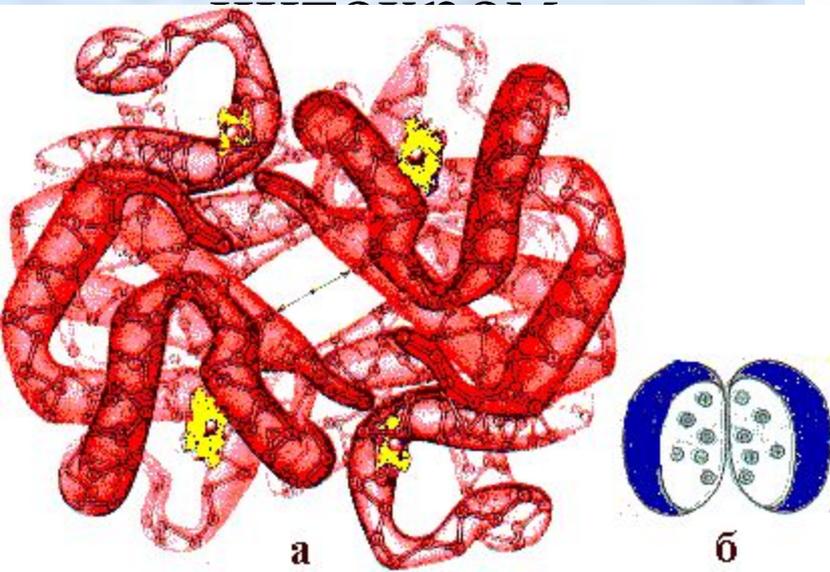
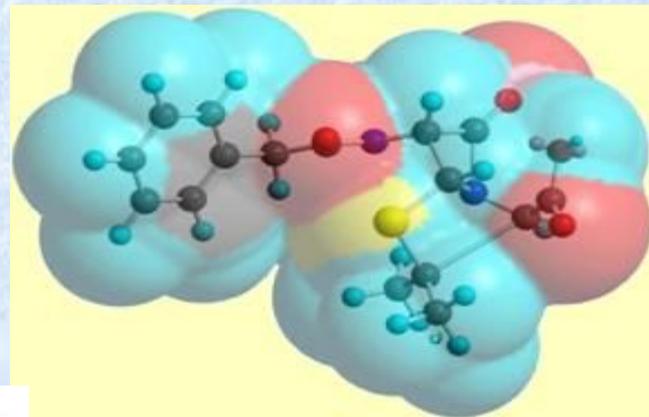
# СВЯЗИ

- дисульфидная – ковалентная,  
Все остальные связи нековалентны:
- гидрофобные – между аминокетонами с неполярными радикалами (вал, мет, ала, фен, иле),
- водородные между полярными радикалами (ОН, NH<sub>2</sub>, 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.



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

# Формы конформаций

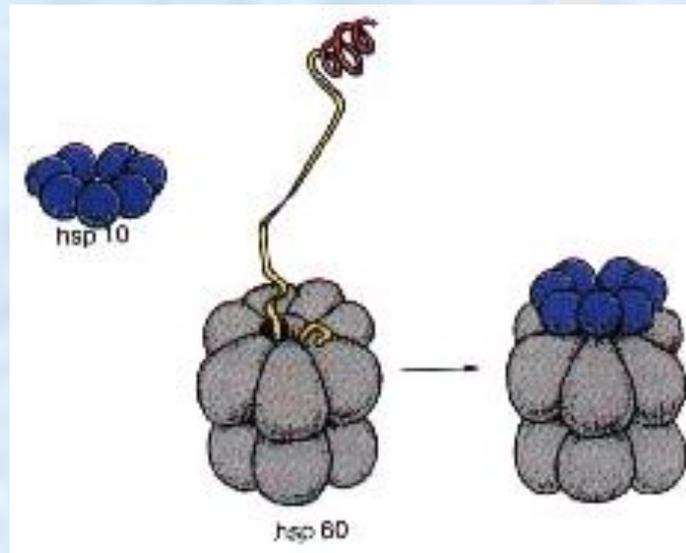
- Т-форма,
- R-форма.

Фолдинг – процесс укладки синтезированной полипептидной цепи.

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

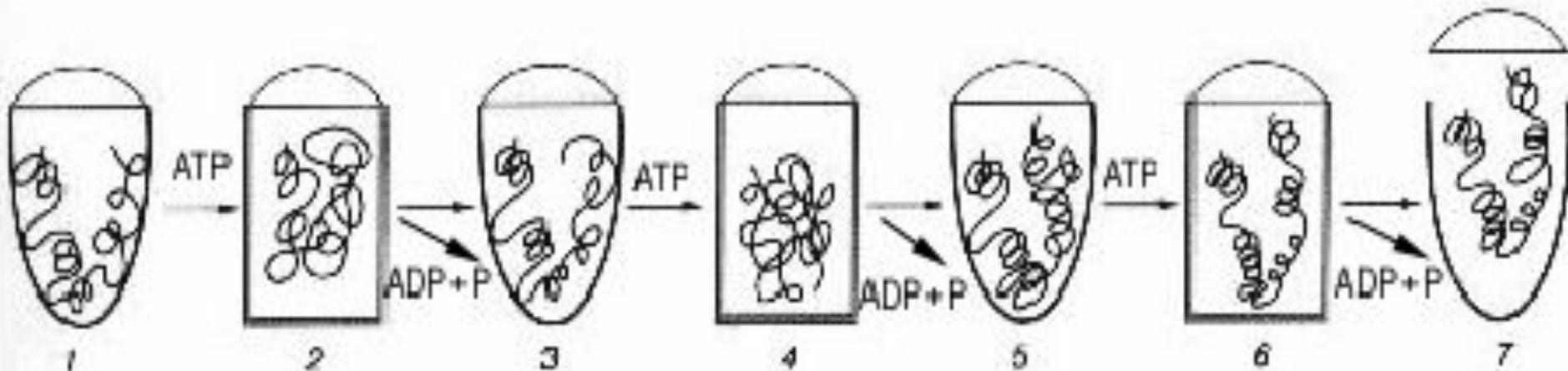
# Белки теплового шока (шапероны)

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

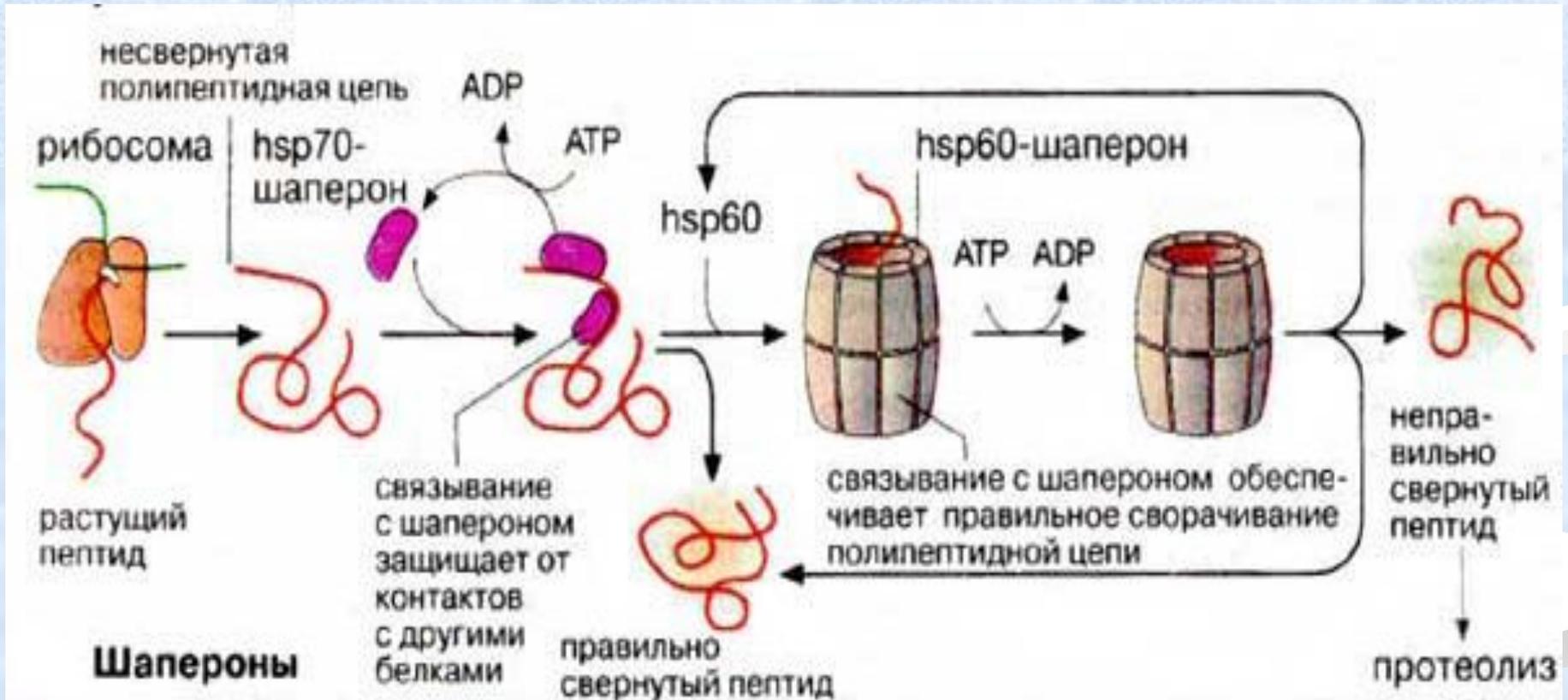


# Функции шаперонов

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

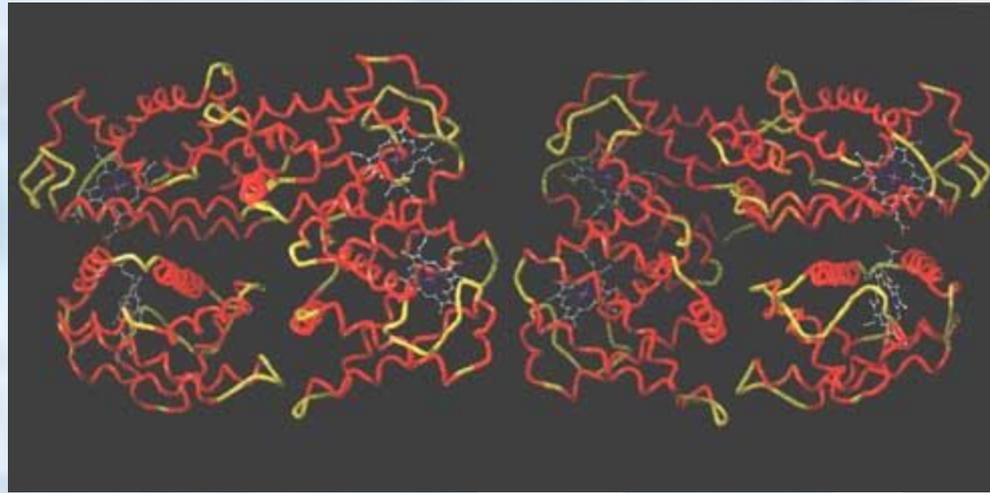


# Шапероны



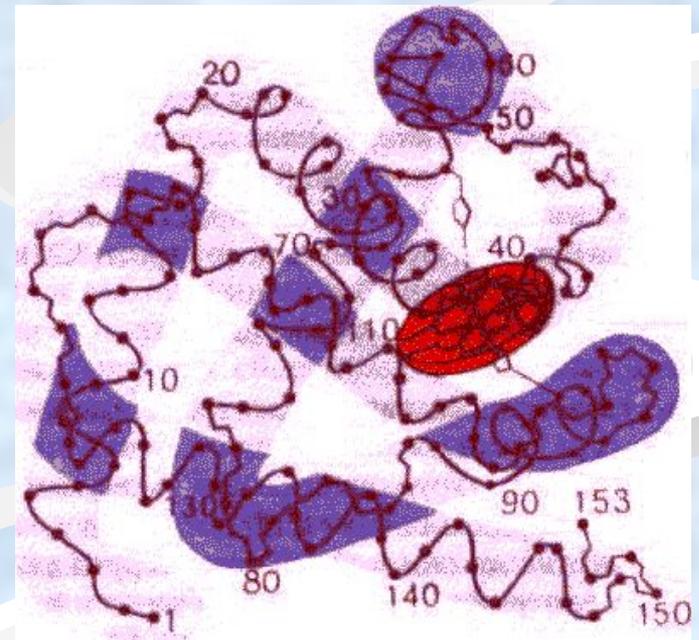
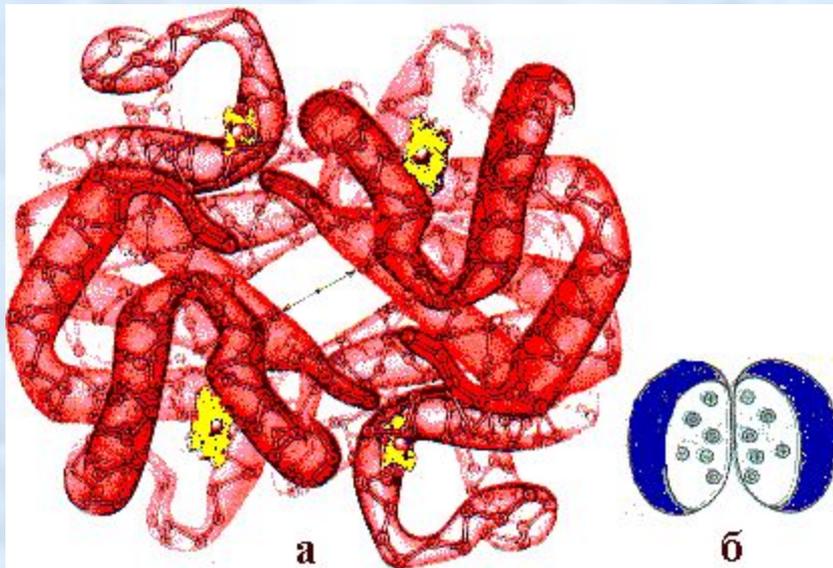
# Белок Р53

- проапоптозный фактор,
- страж генома.



# Четвертичная структура

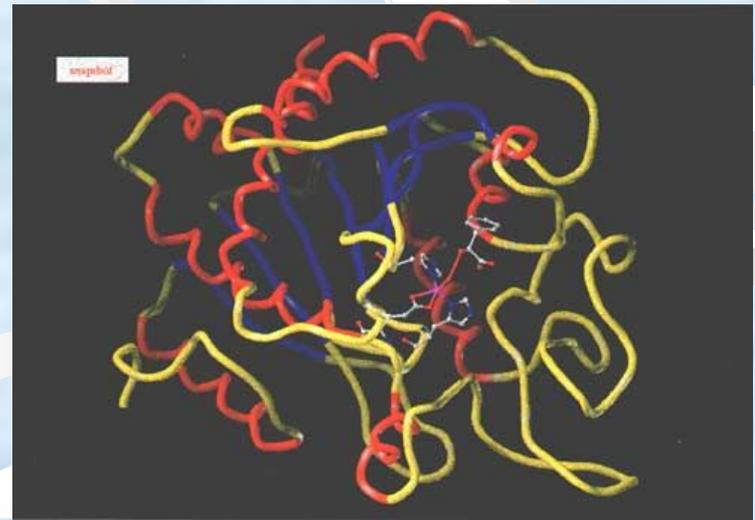
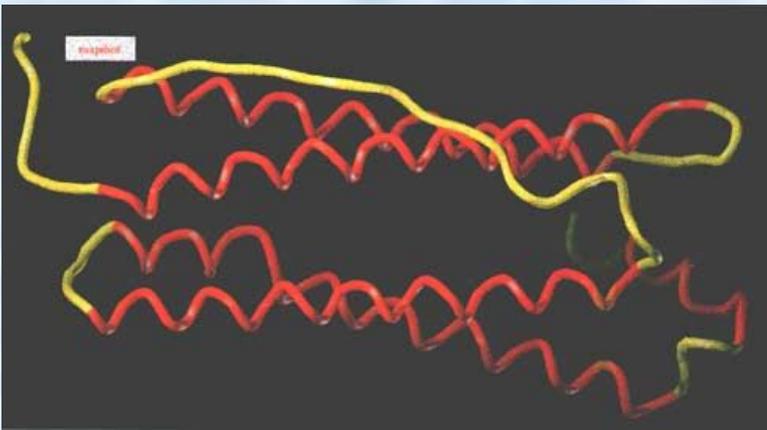
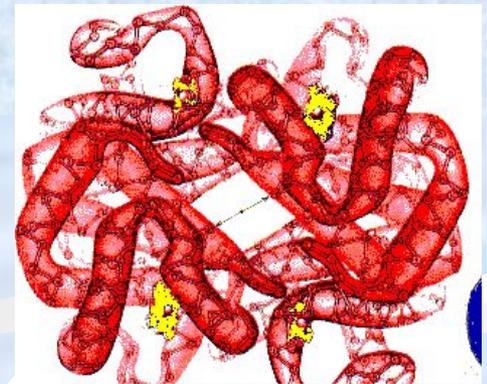
- белок может состоять из нескольких цепей, число и взаиморасположение в пространстве которых различно.



# Олигомерные белки

СОСТОЯТ ИЗ НЕСКОЛЬКИХ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ЦЕПЕЙ:

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

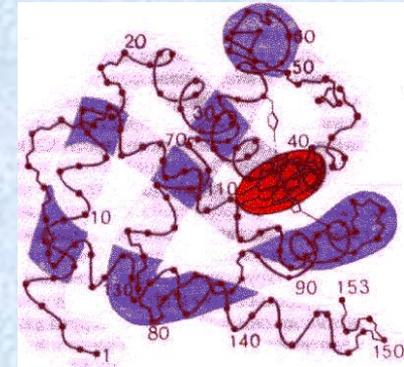


# Связи, поддерживающие четвертичную структуру

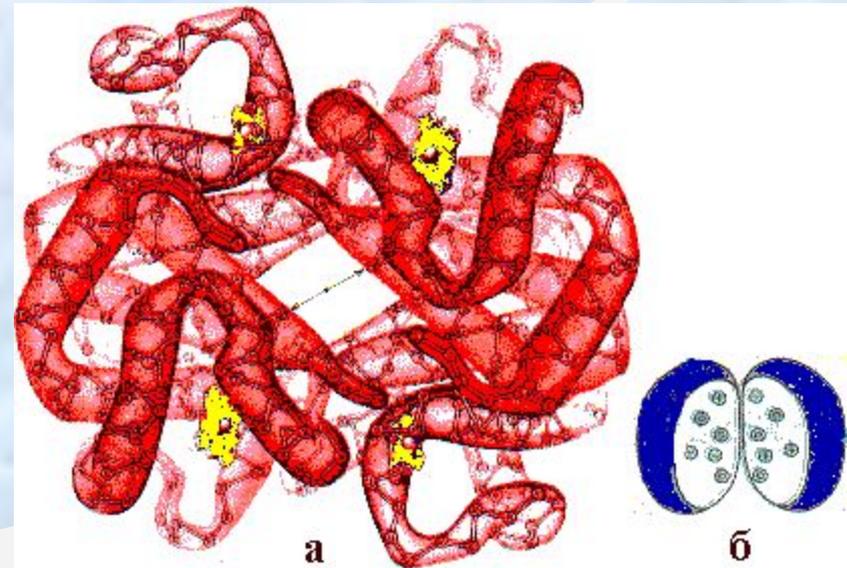
- гидрофобные,
  - ионные,
  - водородные.
- 

# Белки с известной четвертичной структурой

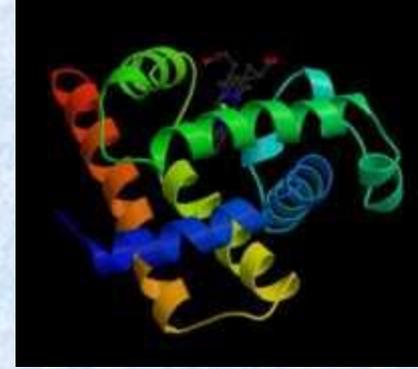
- гемоглобин,
- ГЛДГ,
- МИОГЛОБИН,
- ГК.



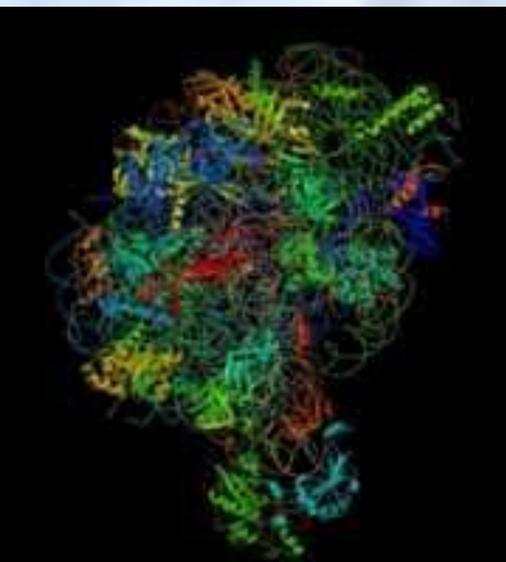
МИОГЛОБИН



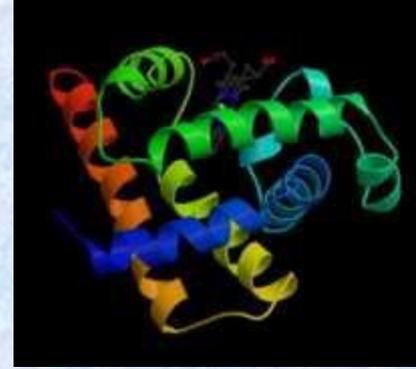
ГЕМОГЛОБИН



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



# Пептиды

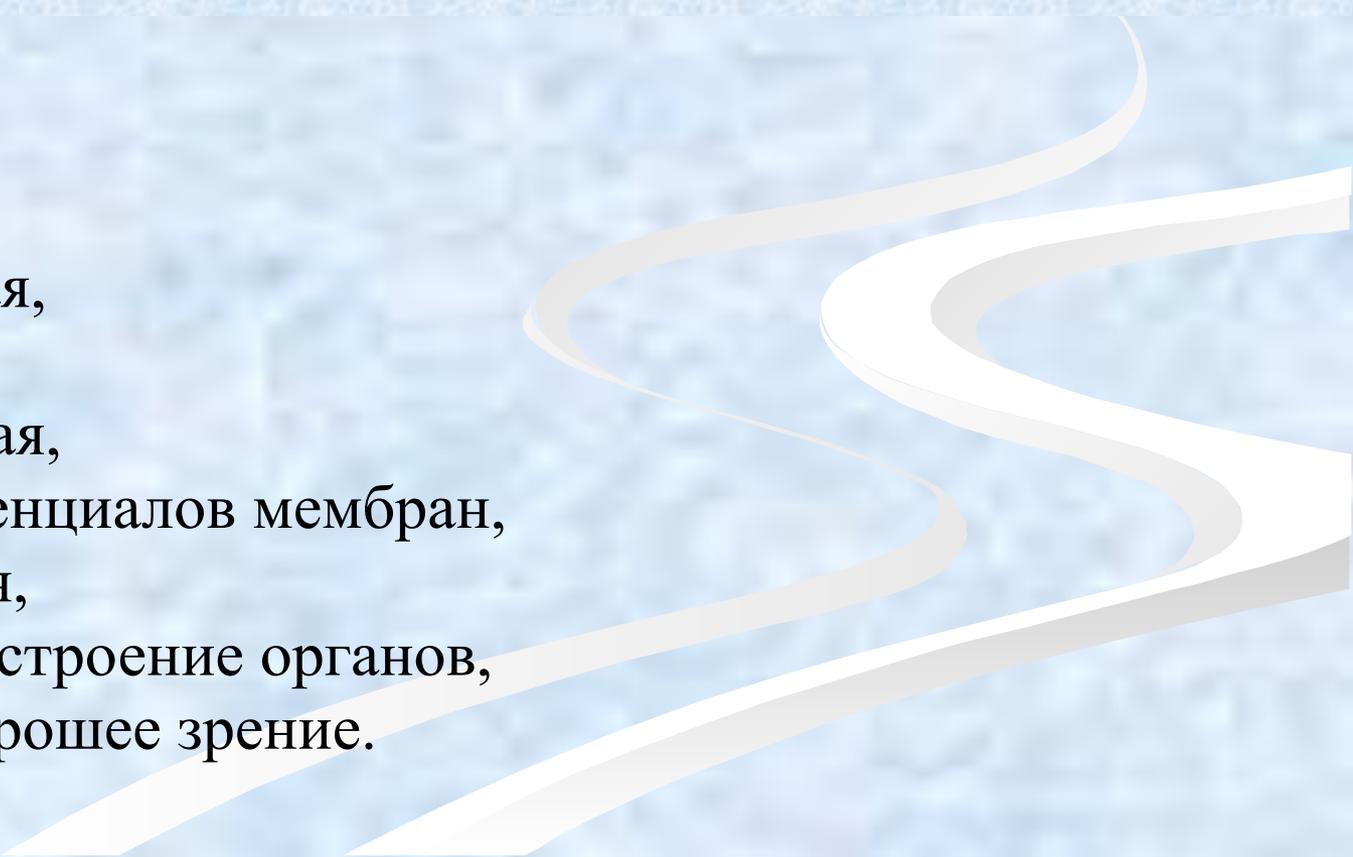


- органические молекулы, в состав которых входит несколько (до 30) остатков АМК, связанных пептидной связью,
- низкомолекулярные пептиды содержат от 2 до 10 АМК (трипептиды),
- пептиды со средней молекулярной массой – от 500 до 5000 Д, так называемые, «средние» молекулы,
- высокомолекулярные пептиды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

# Различают

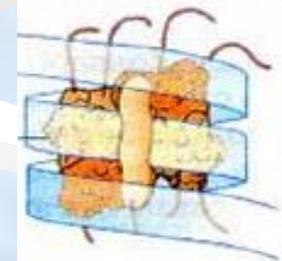
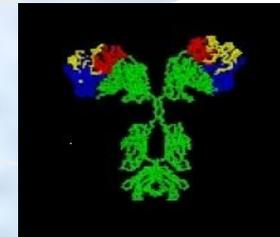
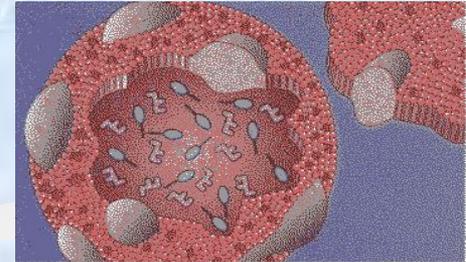
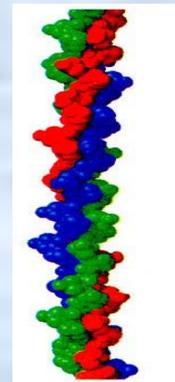
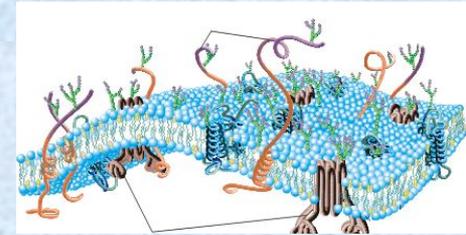
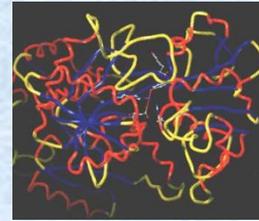
- пептиды – гормоны: вазопрессин, окситоцин, глюкагон,
- пептиды, участвующие в регуляции пищеварения: гастрин, секретин,
- пептиды крови: глутатион, каллидин,
- нейропептиды: пептиды памяти, сна, эндорфины, энкефалины,
- пептиды, участвующие в сокращении мышц,
- пептиды –внутренние эндотоксины («средние» 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.
- 
- A decorative graphic consisting of several overlapping, wavy, ribbon-like shapes in shades of white and light gray, flowing from the bottom right towards the center of the slide.

# 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

