

**Биохимия, как наука.
Структурная организация
белка**

Лекция № 1

Статическая биохимия

Изучает структуру и свойства следующих соединений, участвующих в построении и функционировании живых клеток, тканей, органов:

- Белки
- Нуклеиновые кислоты
- Углеводы
- Липиды
- Витамины
- Ферменты
- Гормоны
- Минеральные элементы
- Микроэлементы
- воду

Динамическая биохимия

- Изучает обмен веществ в организме, то есть все превращения различных соединений, начиная с их поступления в организм с пищей и кончая выделением конечных продуктов обмена. Это
- Пищеварение
- Всасывание
- Транспорт в крови
- Промежуточный обмен (метаболизм), включая анаболизм(синтез веществ), катаболизм (распад веществ), превращение одних веществ в другие.
- Выделение конечных продуктов обмена веществ из организма.

Частная биохимия

- Рассматривает особенности химического состава и обменных процессов различных тканей и органов (печень, почки, нервной ткани, крови и др.)
- Функциональная биохимия изучает химические процессы, лежащие в основе определенных функциональных проявлений живых систем (таких как движение, нервная проводимость, транспорт веществ через биологические мембраны и т.д.)

Биохимию делят на:

- Биохимию животных и человека;
- Медицинскую (клиническую биохимию) или патобиохимию
- Биохимию растений
- Биохимию микроорганизмов
- Техническую биохимию
- Квантовую биохимию
- Молекулярную биологию

- Знание биохимии необходимо для успешного развития *двух главных направлений* биомедицинских наук:

- 1) Решение проблем сохранения здоровья
- 2) Выяснение причин различных болезней и изыскание путей их эффективного лечения

- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет – **здоровье** как состояние «полного физического, духовного и социального благополучия, которое не сводится к простому отсутствию болезней и недугований».

С биохимической точки зрения организм можно считать здоровым, если многие тысячи реакций, протекающих внутри клеток и во внеклеточной среде, идут в таких условиях и с такими скоростями, которые обеспечивают максимальную жизнеспособность организма и поддерживают физиологически нормальное состояние.

- Все **болезни** – это проявление каких-то изменений в свойствах молекул и нарушений хода химических реакций и процессов

Вклад биохимических исследований в диагностику и лечение заболеваний

- Выявление причины болезней
- Предложение рационального и эффективного пути лечения
- Разработка методики для массового обследования населения с целью ранней диагностики
- Контроль хода болезни и эффективности проводимого лечения.
(Пример - энзимопатии)

Жизнь есть способ существования белковых тел.

- **Белки** – это высокомолекулярные азотсодержащие органические вещества, молекулы которых построены из остатков аминокислот.
- Жизнь немыслима без обмена веществ, без постоянного обновления составляющих компонентов живого организма, без *анаболизма* и *катаболизма*, в основе которой лежит деятельность кatabолически активных белков - ферментов. Таким образом, белки являются основой структуры и функции живой системы.

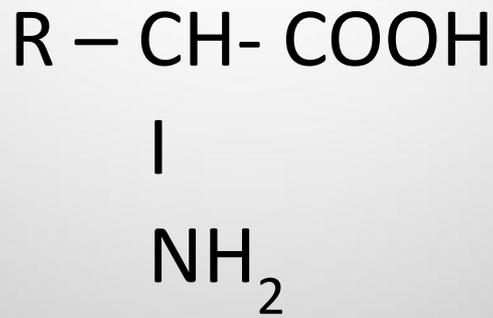
Функции белков

По образному выражению одного из основоположников молекулярной биологии Ф.Крика, белки важны потому, что они могут выполнять самые разнообразные функции:

1. **Структурная (пластическая)** - белки образуют основу протоплазмы живой клетки, в комплексе с липидами они являются основным структурным материалом всех цитоплазматических мембран и органелл.
2. **Каталитическая** – все биохимические реакции катализируются белками-ферментами.
3. **Дыхательная** – белок крови гемоглобин транспортирует кислород от легких и углекислый газ из клеток органов к легким, т.е. органам дыхания.
4. **Транспортная** - в транспорте липидов принимают участие альбумины сыворотки крови. Ряд других сывороточных белков образует комплексы с жирами, медью, железом, тироксином, витамином А и др. соединениями, обеспечивая их доставку в соответствующие органы-мишени.
5. **Защитная** – важнейшие факторы иммунитета – иммуноглобулины и система комплемента являются белками. Процесс свертывания крови, защищающий организм от чрезмерной кровопотери происходит с участием белков свертывающей системы.
6. **Сократительная** – в акте мышечного сокращения и расслабления участвуют специфические белки мышечной ткани- актин и миозин.
7. **Рецепторная** – функция восприятия различных воздействий из вне и из внутренней среды осуществляется гликопротеидами.
8. **Гормональная** – гуморальная регуляция осуществляется белковыми гормонами.

Подсчитано, что в природе существует от 10^{10} до 10^{12} различных белков, обеспечивающих существование $1,2 \times 10^8$ видов живых организмов. По мнению академика Ю.Овчинникова белки являются «законодателями мод» в организме человека.

- Структурной единицей белка является аминокислота.
- Аминокислоты – это карбоновые кислоты у которых атом водорода у альфа углеродного атома замещен на амино-группу.

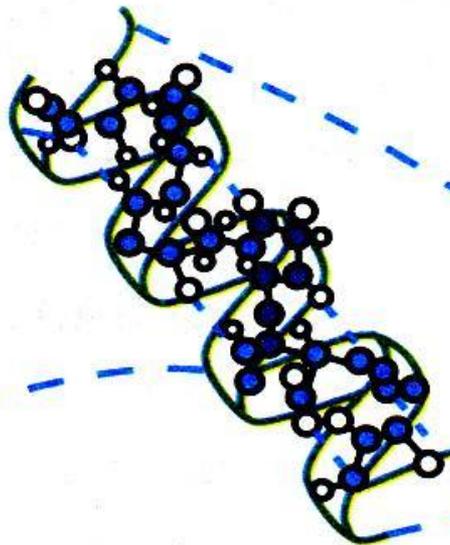
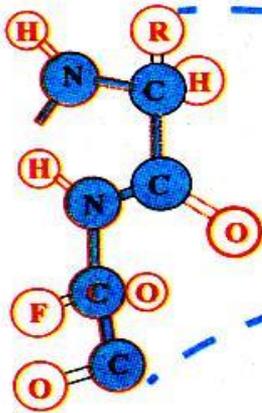


Уровни организации белка - структуры белка

- первичная
- вторичная
- третичная
- четвертичная

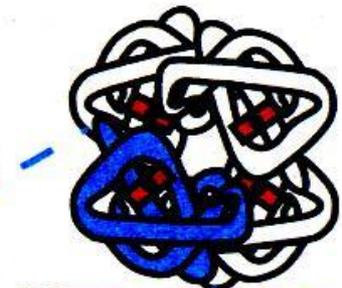
Уровни структурной организации белка

Первичная структура



Вторичная структура

Третичная структура



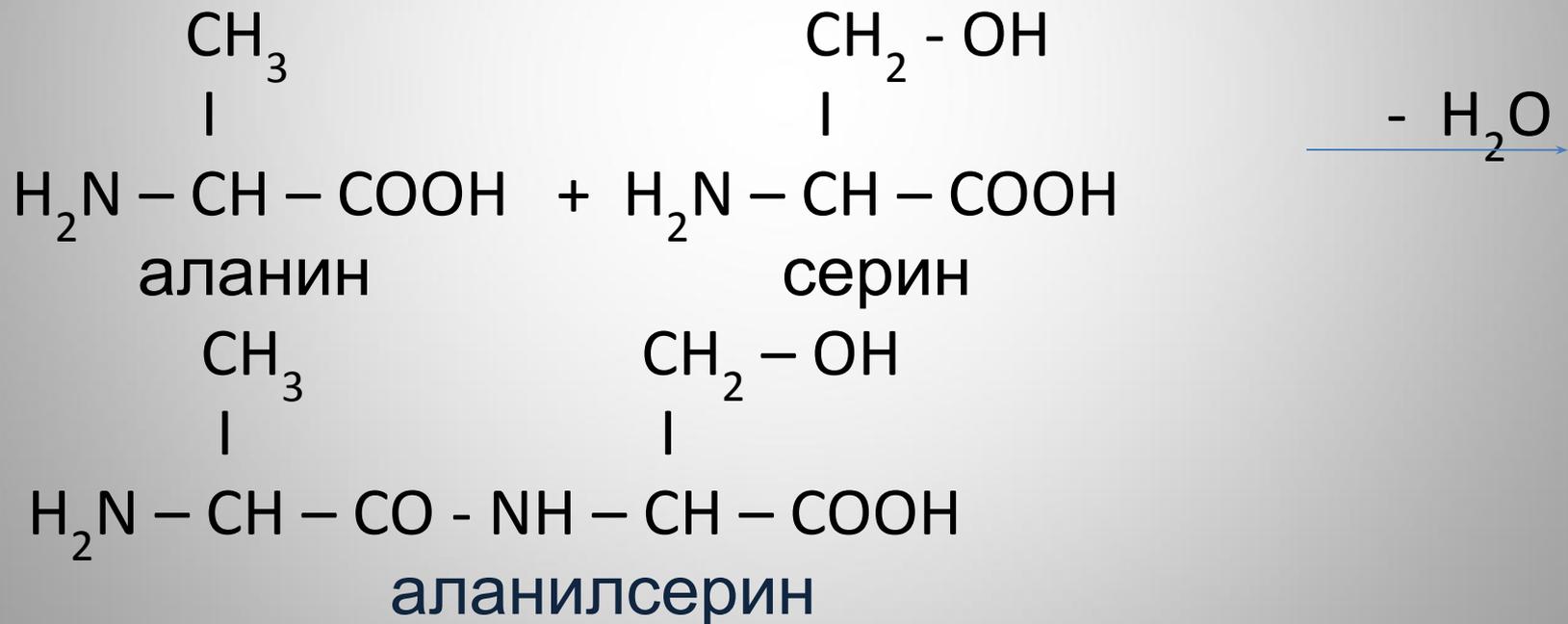
Четверичная структура

Первичная структура белка

- **Первичная структура** – это уникальная аминокислотная последовательность, детерминированная генетически и образованная пептидными или амидными связями. В первичной структуре заложен весь план дальнейшей пространственной укладки белковой молекулы.

Стабилизируется пептидными связями.

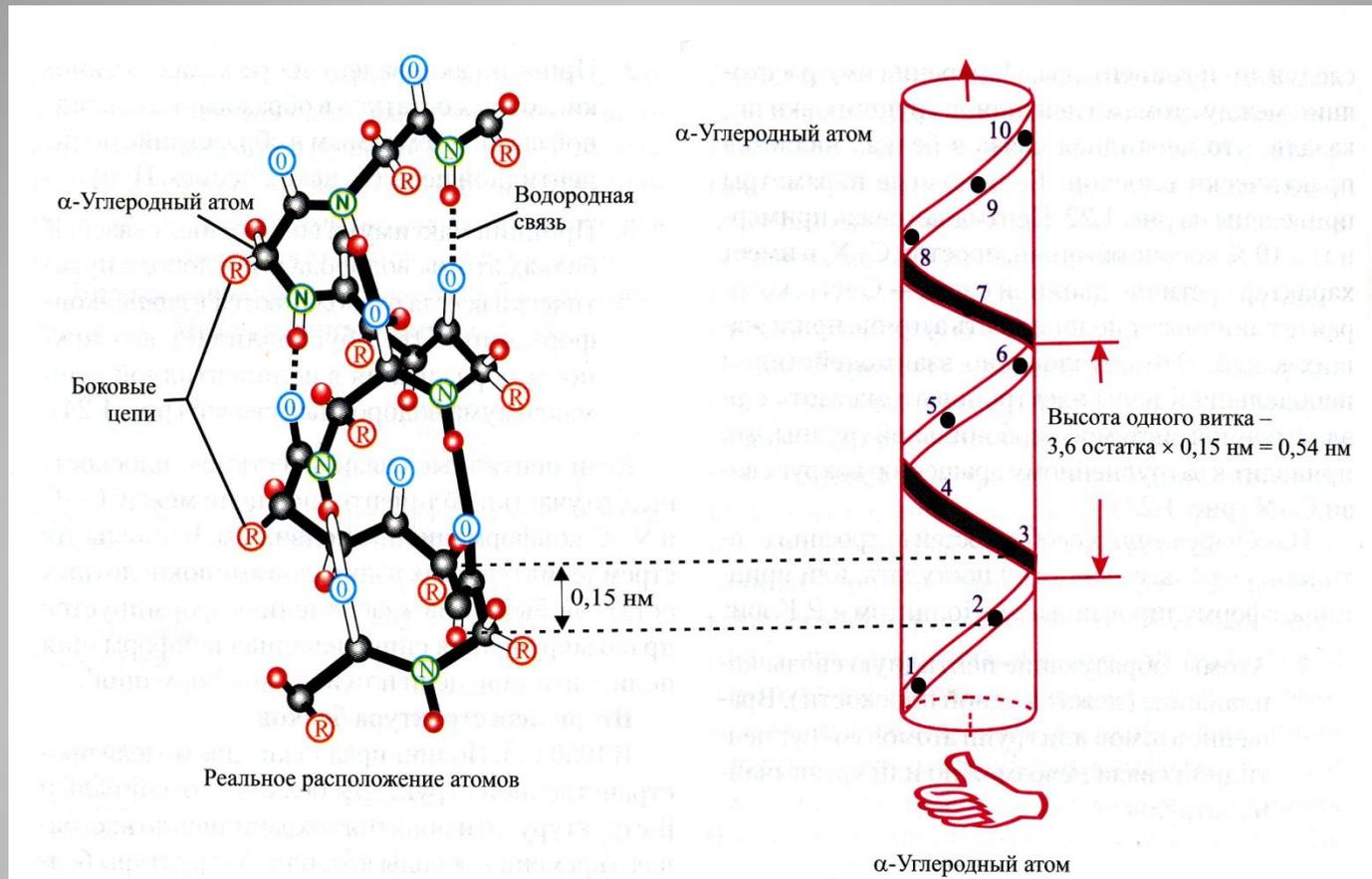
- Пептидная связь – образуется при взаимодействии аминогруппы одной аминокислоты с карбоксильной группой другой аминокислоты с выделением молекулы воды. Это ковалентная связь. Основу цепи составляет повторяющаяся последовательность -CO-NH-CH-



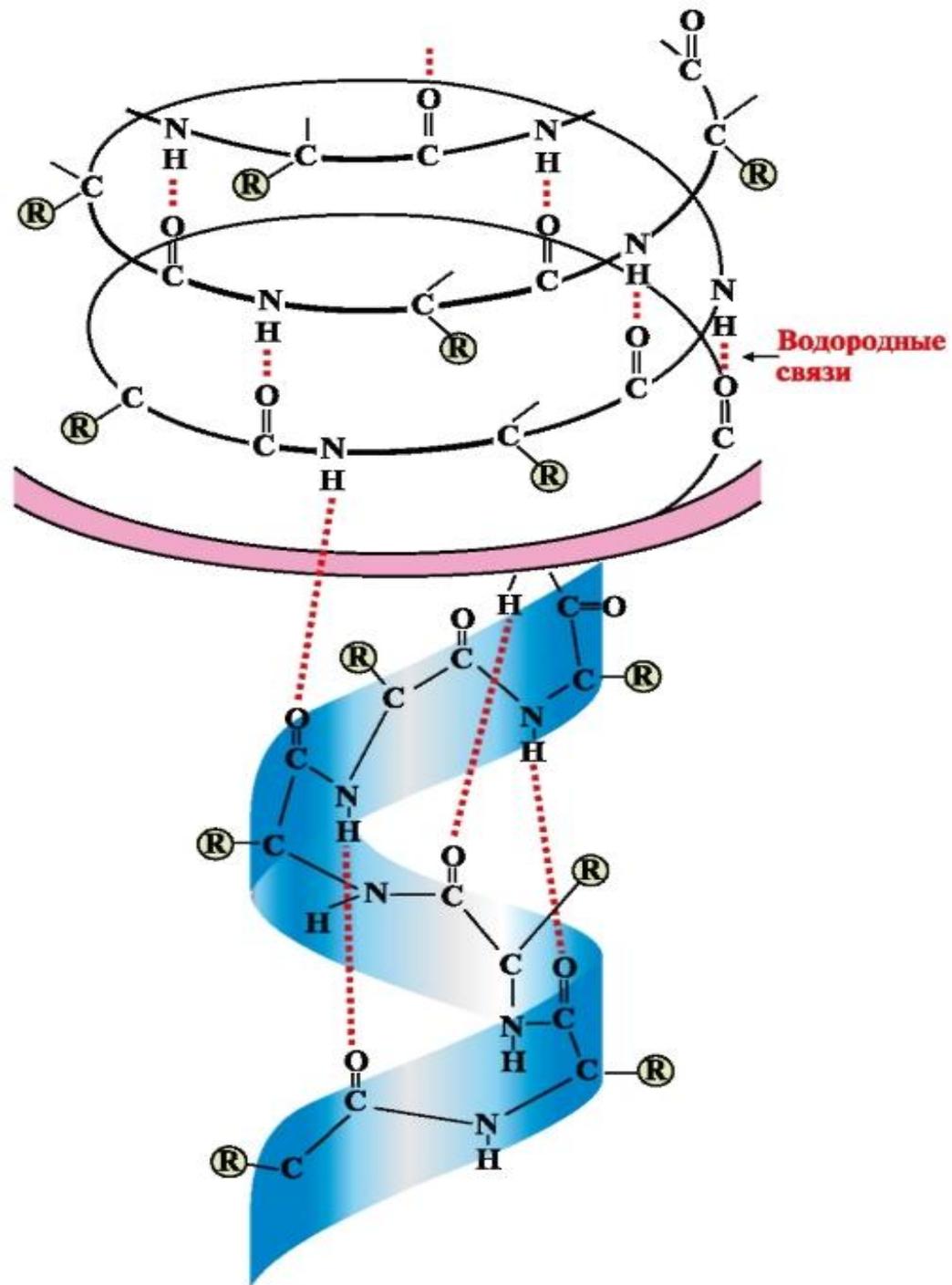
	8	9	10
человек	Тре	Сер	лей
свинья	Тре	Сер	лей
Лошадь	Тре	Глн	Лей
Крупный рогатый скот	Ала	Лей	Вал
Баран	Ала	Глн	Вал

Вторичная структура

- Вторичная структура это пространственная конфигурация полипептидных цепей, которые стремятся уменьшить свободную энергию, то есть способ ориентации полипептидных цепей в пространстве.
- Различаем α -спирализацию и β -структуру, беспорядочный клубок.

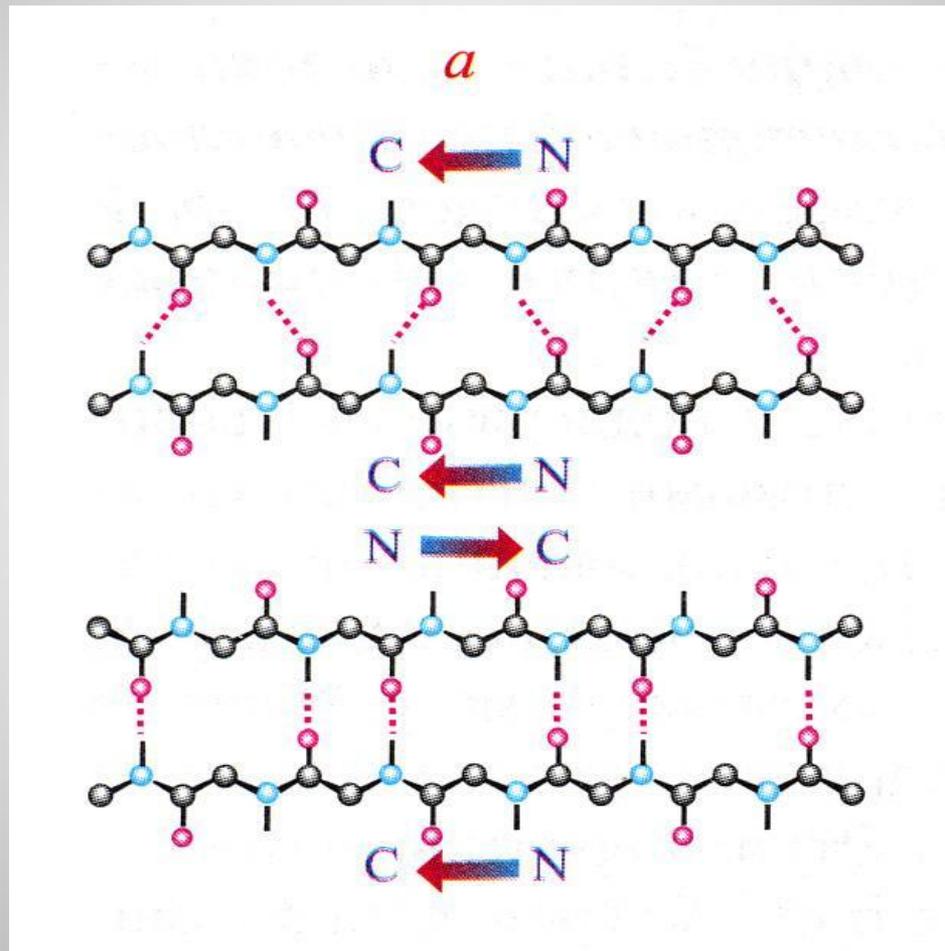


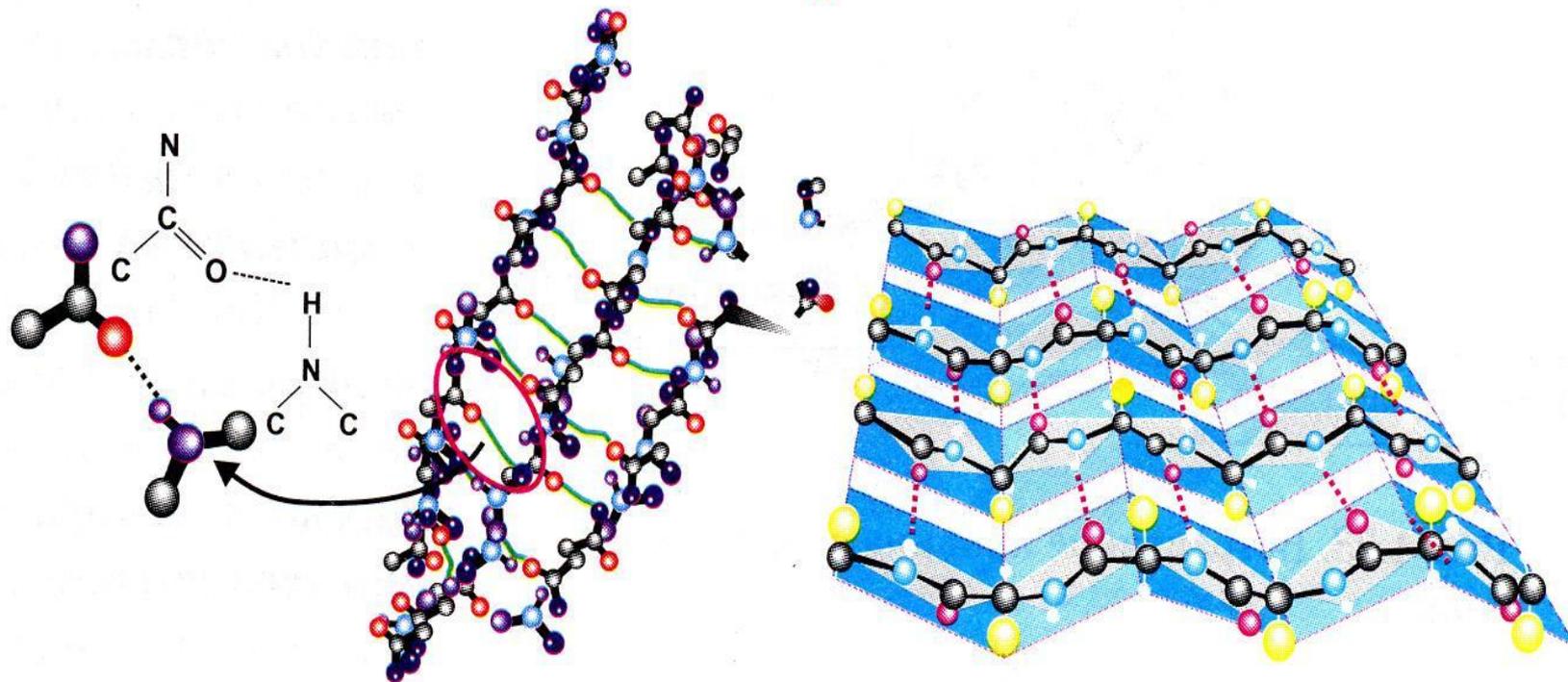
α спирализация – это закручивание полипептидной цепи вокруг мнимого цилиндра по ходу часовой стрелки, поскольку аминокислоты являются L изомерами. Шаг спирали – 5,3 Å на каждом витке располагается 3,6 аминокислотных остатка, то есть происходит взаимодействие между 1 и 4 аминокислотным остатком и образование большого числа водородных связей
 - C=O....H-N-



- Некоторые фибриллярные белки образуют конформацию β – структуры-структуры складчатого листа, то есть, последовательный ряд листков, расположенных под углом друг другу. Она может сформироваться между отдельными полипептидными цепями и может быть параллельной и антипараллельной.

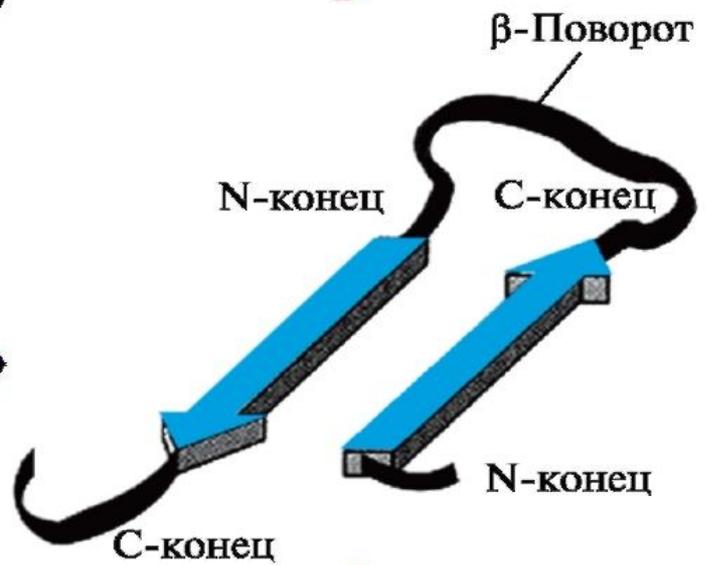
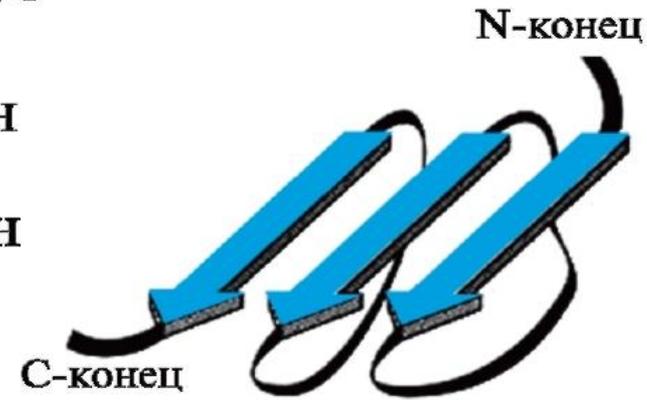
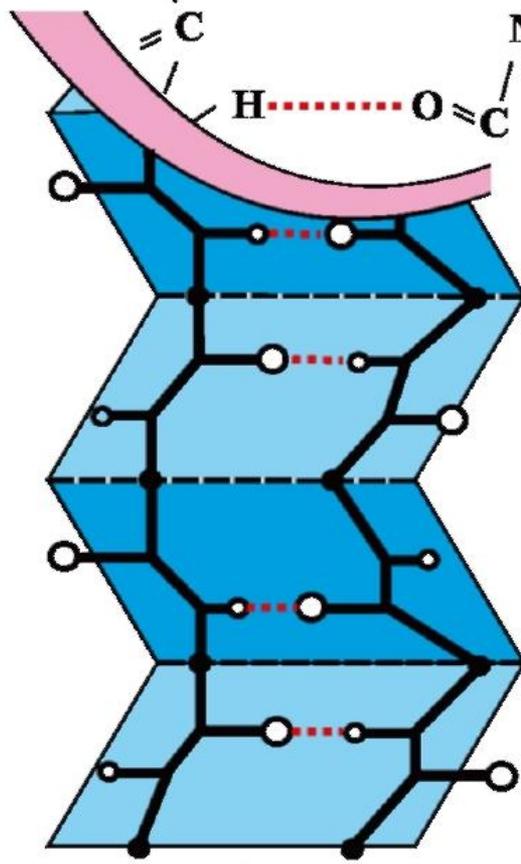
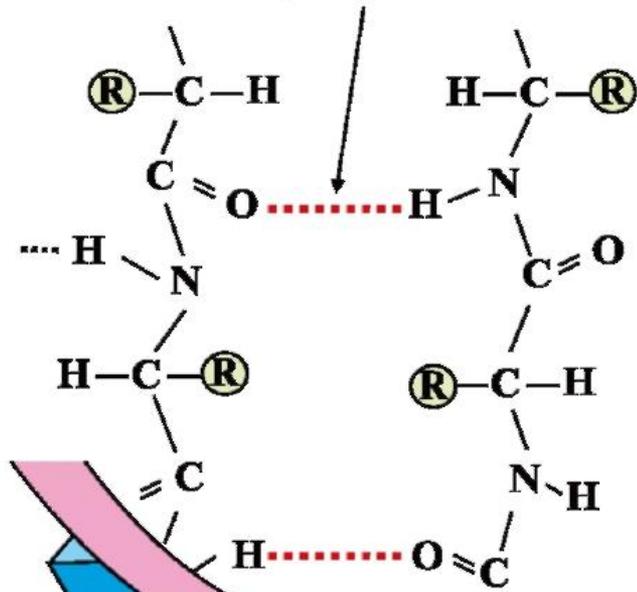
β – структура





Локализация
водородных связей

Водородные связи



A

B

B

Связи, поддерживающие вторичную структуру:

- водородные
- электростатические
- гидрофобные
- ван-дер-ваальсовы

Водородные:

- 1) N - H H - C - R
- R - C - H C=O
- C=O H - N
- H - N H - C - R
-
-
- O
- 2) R - C
- O- H-O
-
-
- H - C - R
- 3) R-CH₂-O-H O=C
- N-H
-
- 4) R-C-O H-O-C-R
- H

Третичная структура-

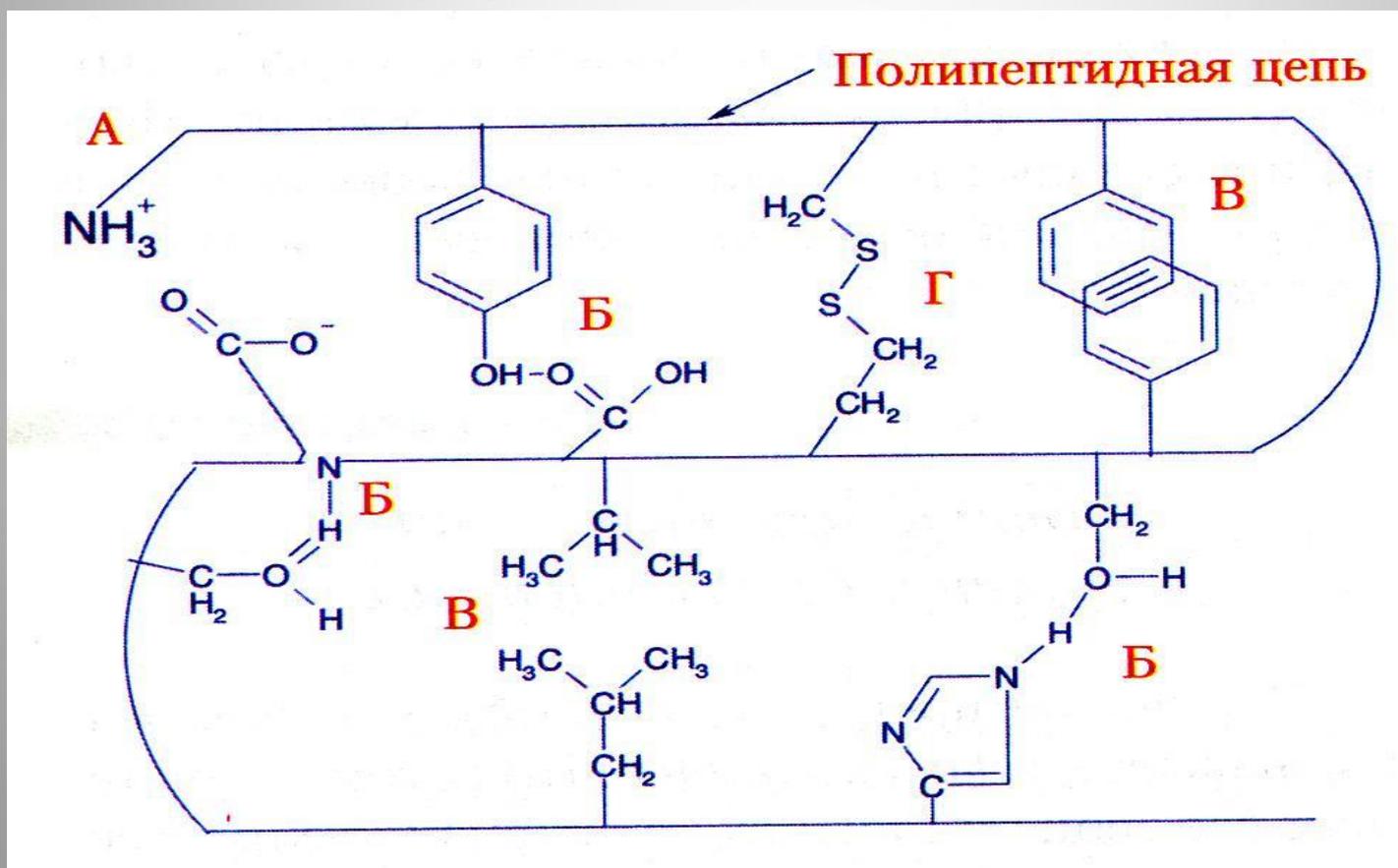
- **Третичная структура-** это способ укладки полипептидной цепи в определенном объеме пространства. Она прежде всего зависит от характера боковых групп аминокислотных остатков - радикалов. Каждая из этих групп стремится к наиболее выгодным энергетическим взаимодействиям с другими группами и атомами. Каждая специфическая последовательность аминокислот в полипептидной цепи всегда занимает определенное негативное положение в пространстве, обеспечивающая максимально выгодного числа связей между атомами полимера и его окружением.
- Силы, которые способствуют формированию – это разновидности слабых связей, но поддерживается третичная структура ковалентными дисульфидными связями. Дисульфидные связи не определяют характер свертывания полипептидной цепи, но несомненно стабилизируют конформацию молекулы , после завершения процесса свертывания.
- Например: фермент рибонуклеаза состоит из одной полипептидной цепи (124 аминокислотных остатка) содержит 4 дисульфидных мостика. В положениях 26-84, 72-65, 40-95, 58-110.
- При формировании третичной структуры гидрофобные группировки располагаются во внутренней области молекулы.

Третичная структура формируется большим числом слабых связей, энергия которых мала от 1 до 7 кал. Слабые связи: водородные, электростатические, гидрофобные, Ван-дер-ваальсовы. Дисульфидные связи ковалентные стабилизируют структуру.

Связи: а) ионная связь

б) водородная связь

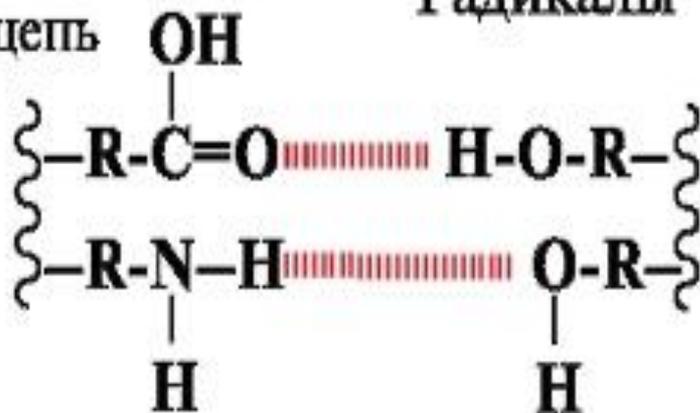
в) гидрофобное взаимодействие



Водородные связи между радикалами аминокислот

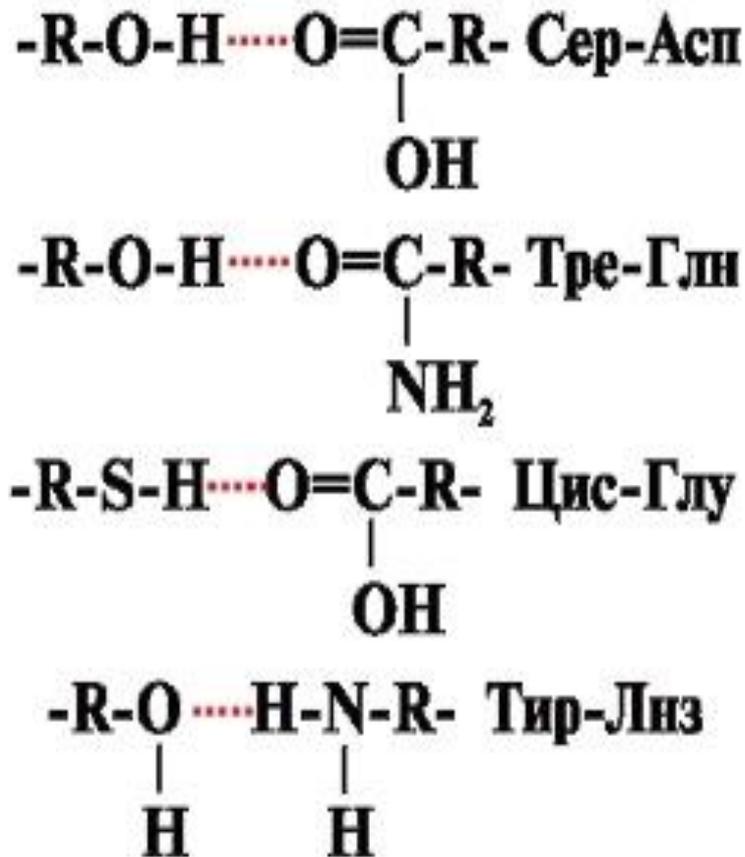
Пептид-

ная
цепь

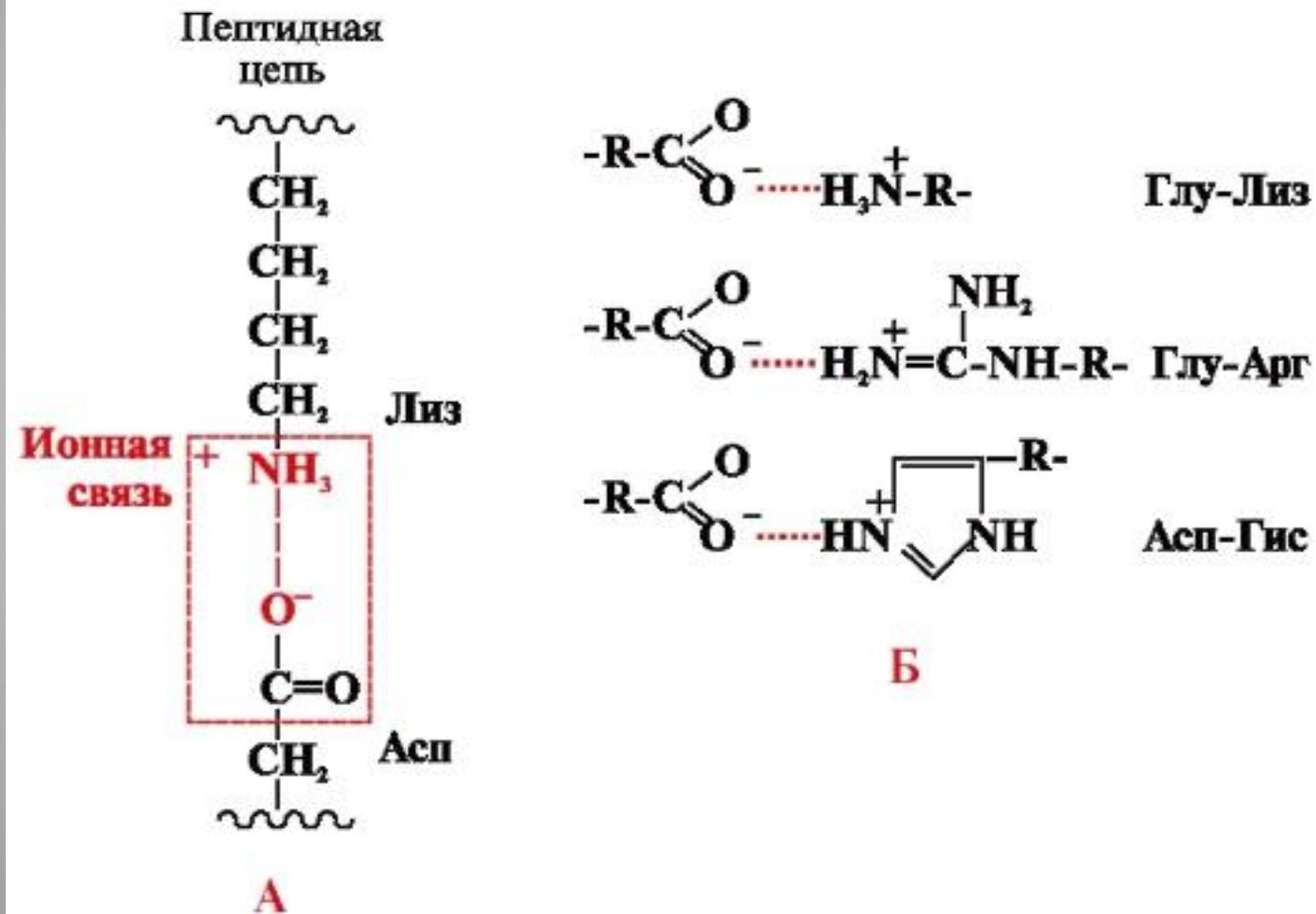


Водородная связь

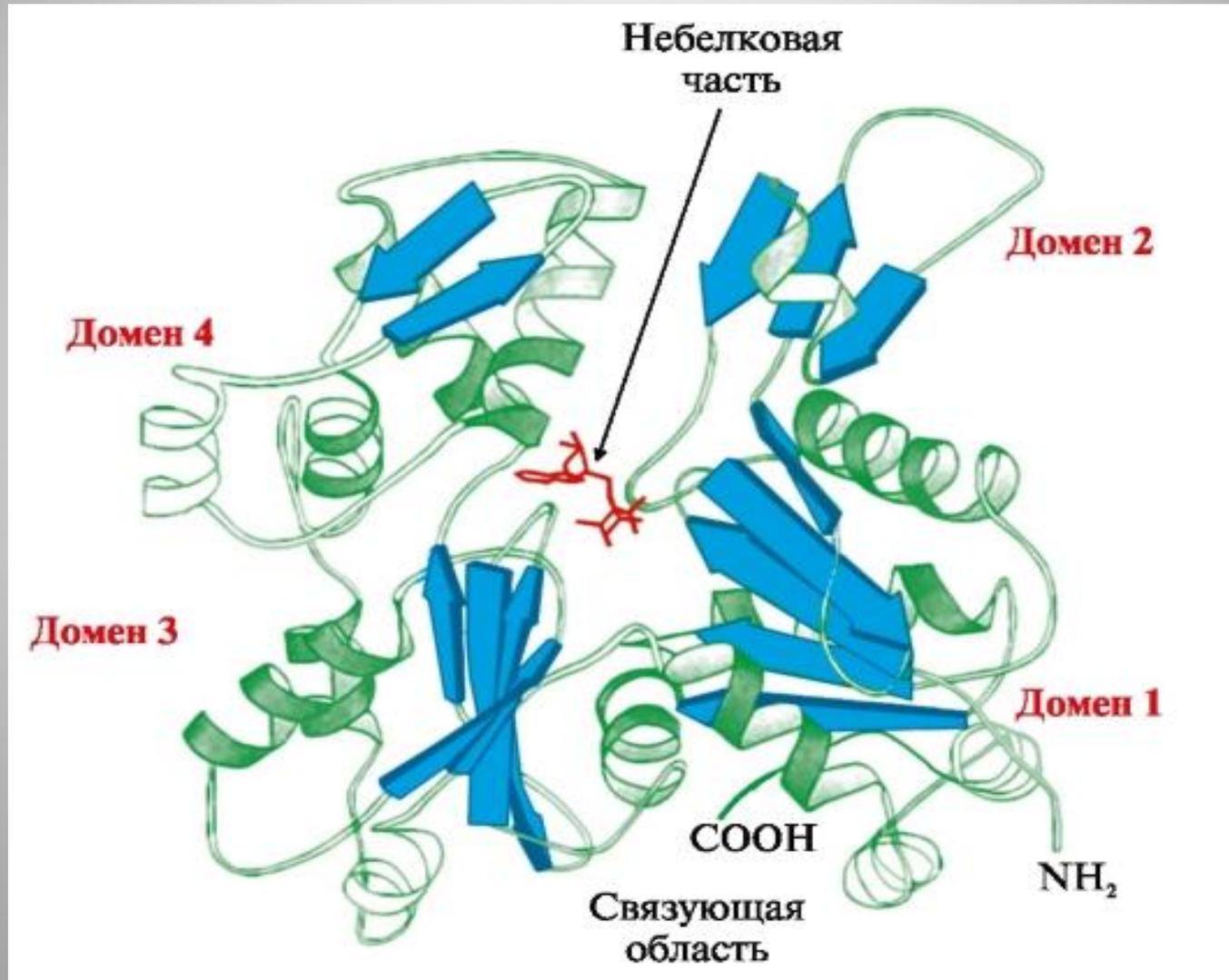
Радикалы



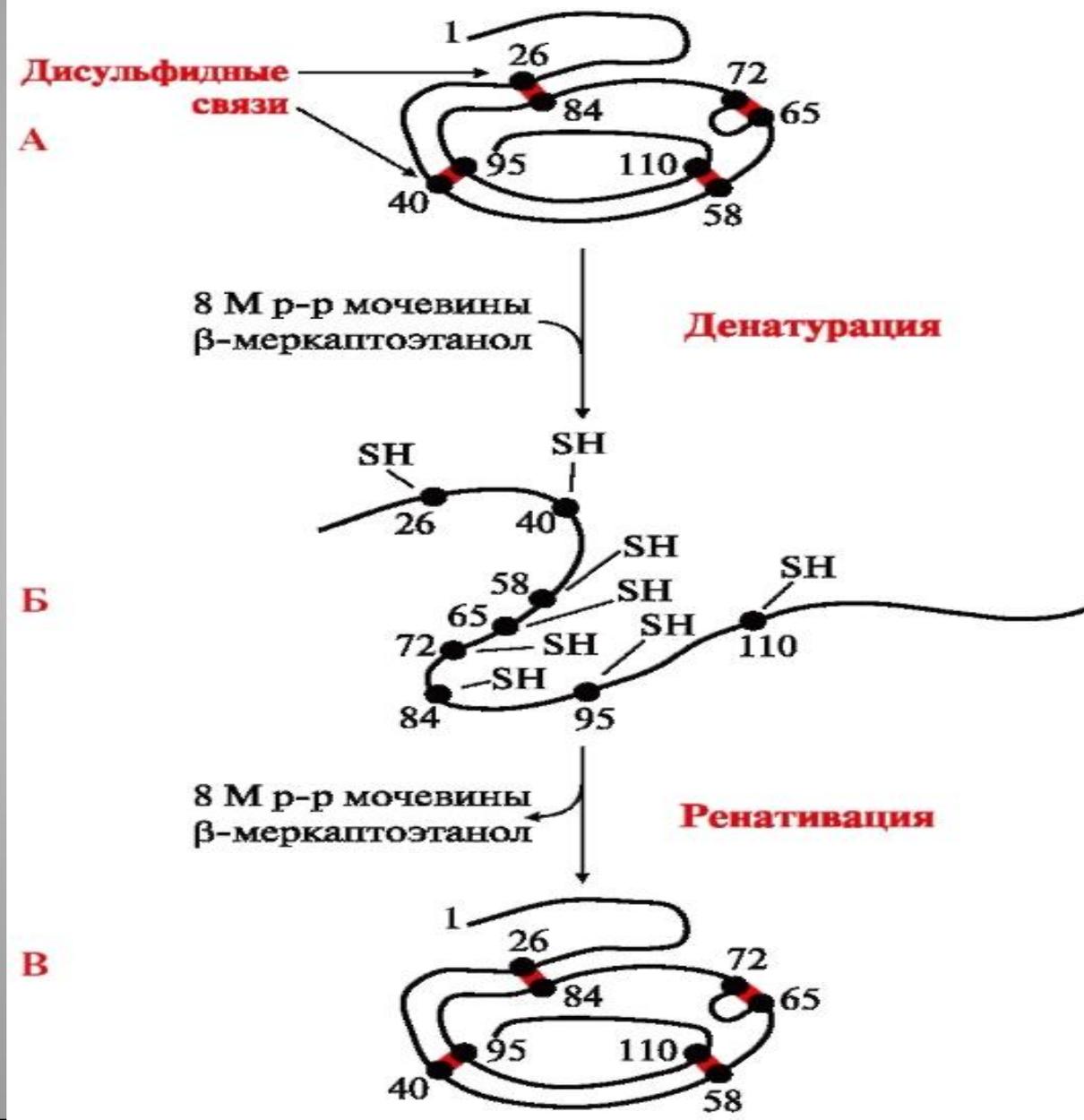
Ионные взаимодействия



Доменная структура белка актина

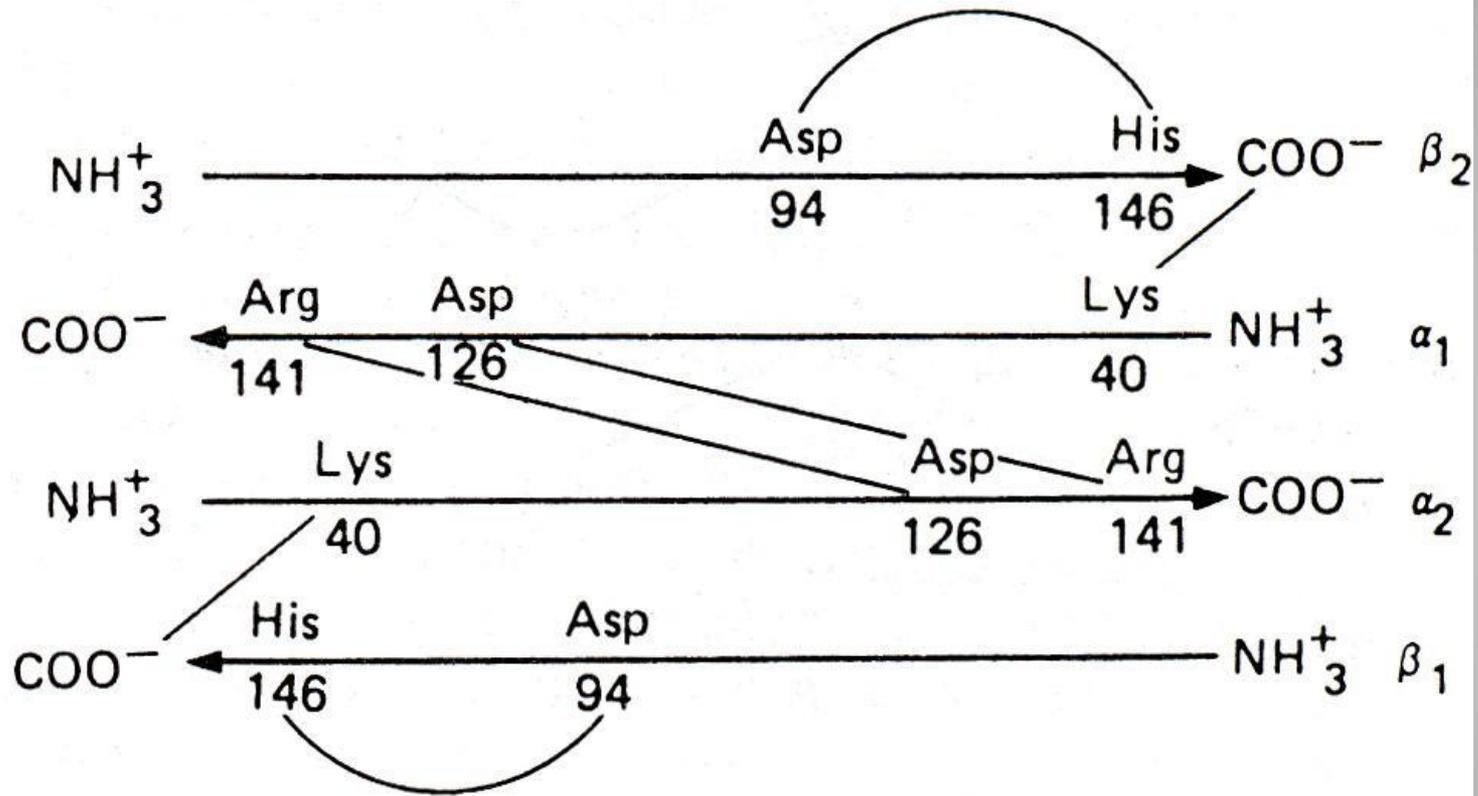


Денатурация и ренативация рибонуклеазы

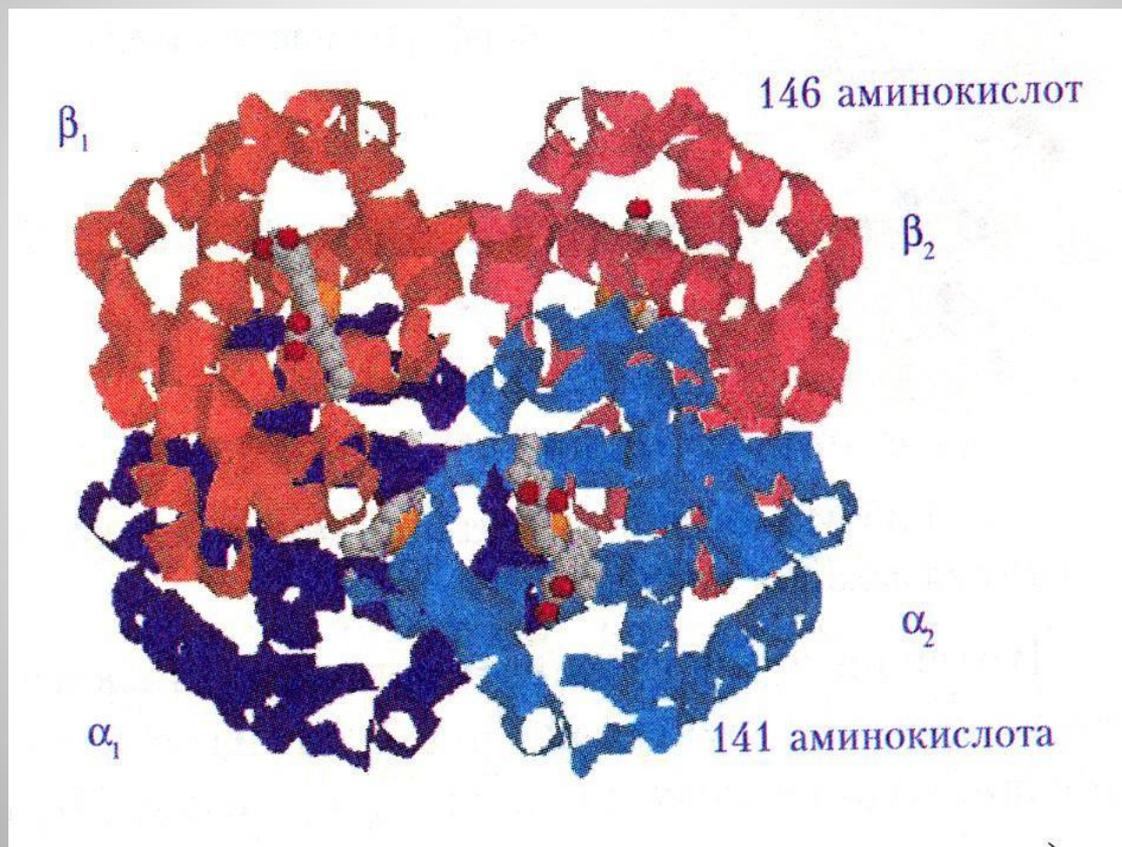


Четвертичная структура

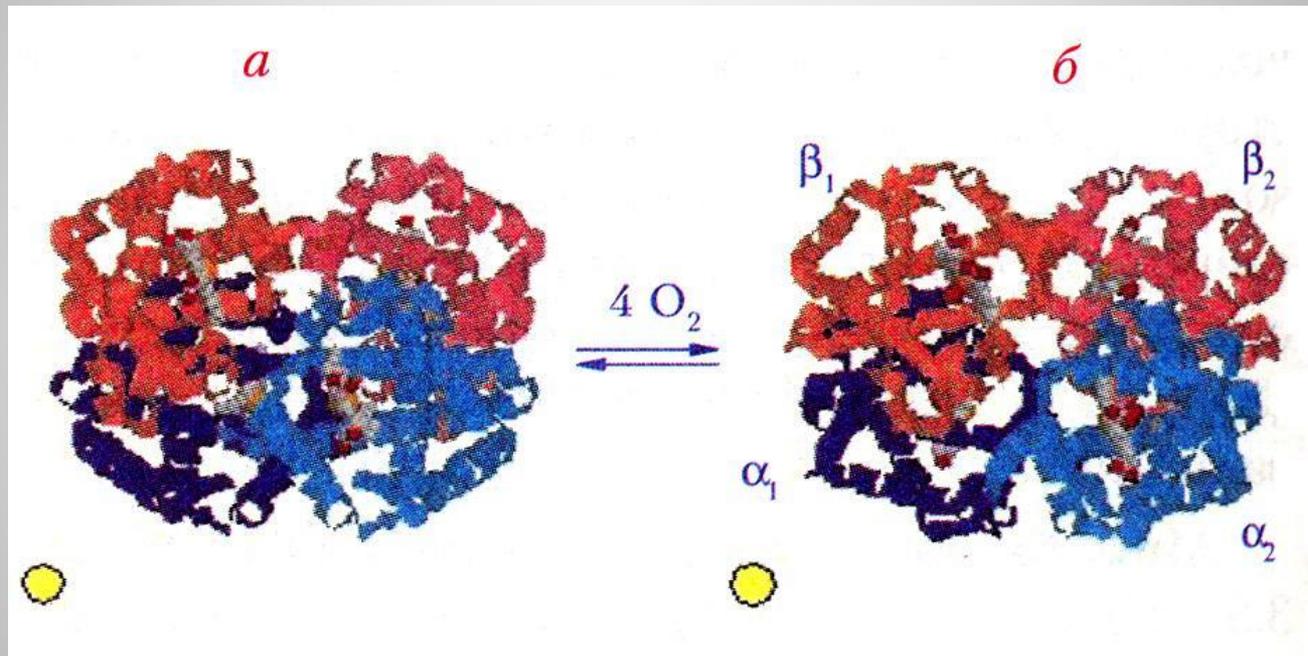
- Четвертичная структура – это способ укладки в пространстве отдельных полипептидных цепей, обладающих одинаковой или разной первичной, вторичной, третичной структурой и формирующих единое макромолекулярное образование в структурном и функциональном отношении.
- Эту способность белок приобретает при определенном способе пространственного объединения входящих в его состав протомеров образующую молекулу называемая мультимером, (построены из четного числа протомеров от 2 до 4, реже от 6 до 10,12...).
- Субъединица – функционально активная часть молекулы мультимерного белка. Молекула гемоглобина состоит из α -, и β – субчастиц, каждая из которых состоит из 2-х одинаковых α -, и β – полипептидных цепей т.е. молекула гемоглобина состоит из 4-х полипептидных цепей, каждая из которых окружает группу гема.



Гемоглобин

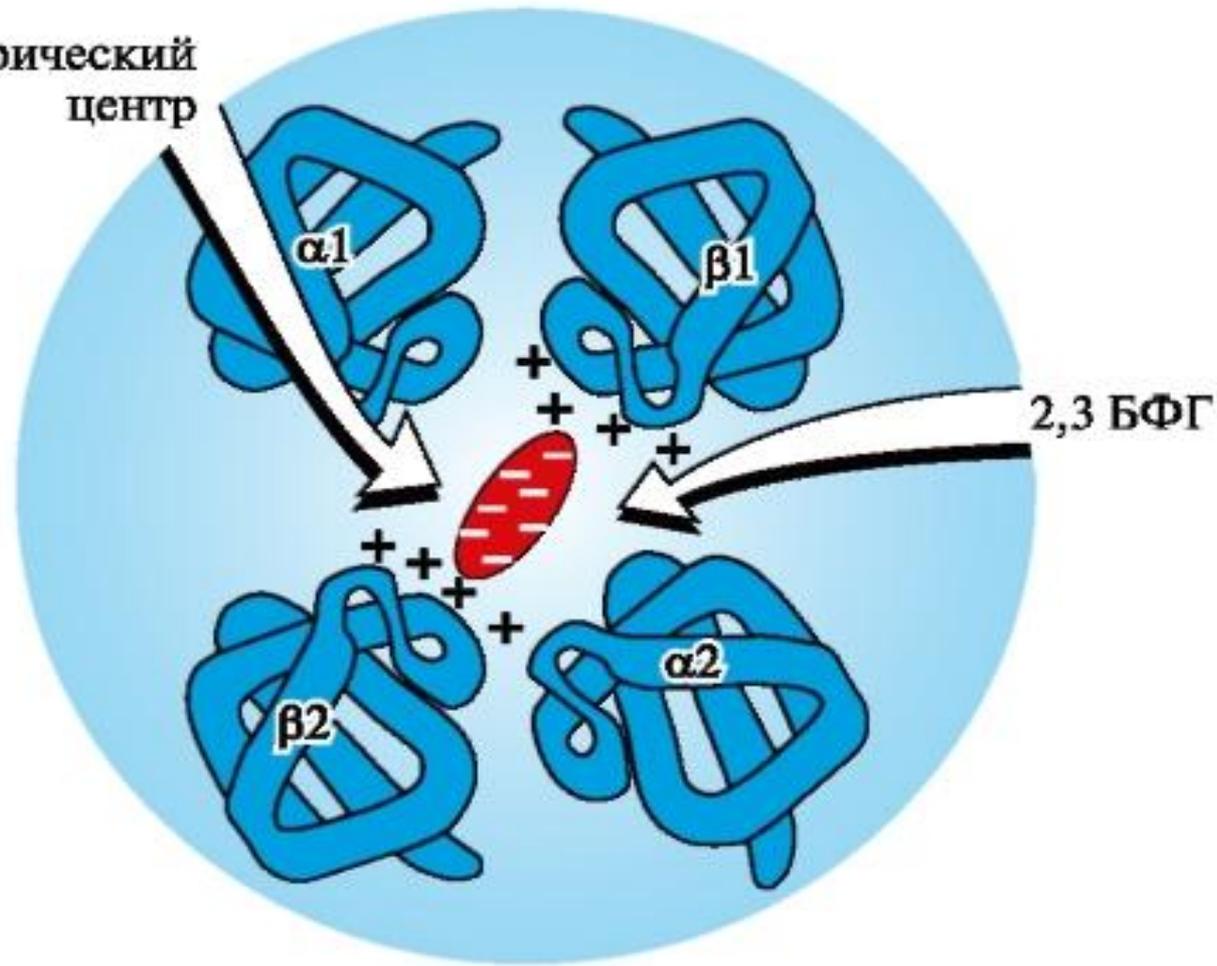


Изменение конформации гемоглобина в результате связывания с кислородом



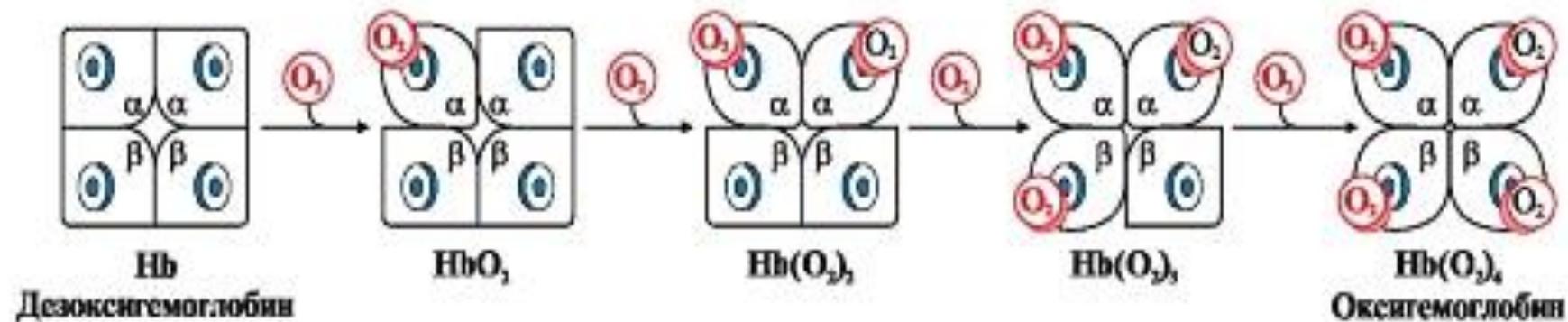
Связывание БФГ с дезоксигемоглобином

Аллостерический центр

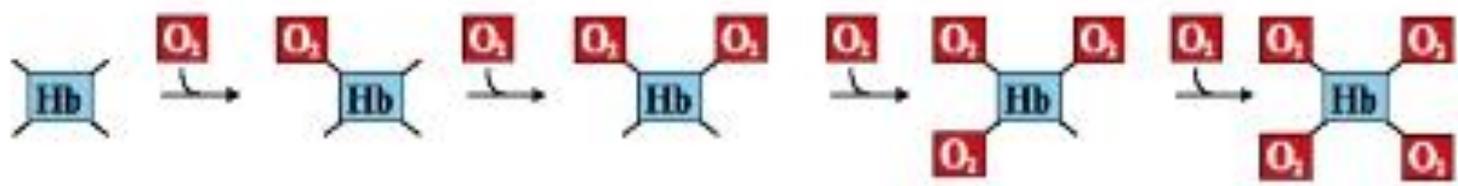


Кооперативные изменения конформации молекулы гемоглобина при взаимодействии с кислородом

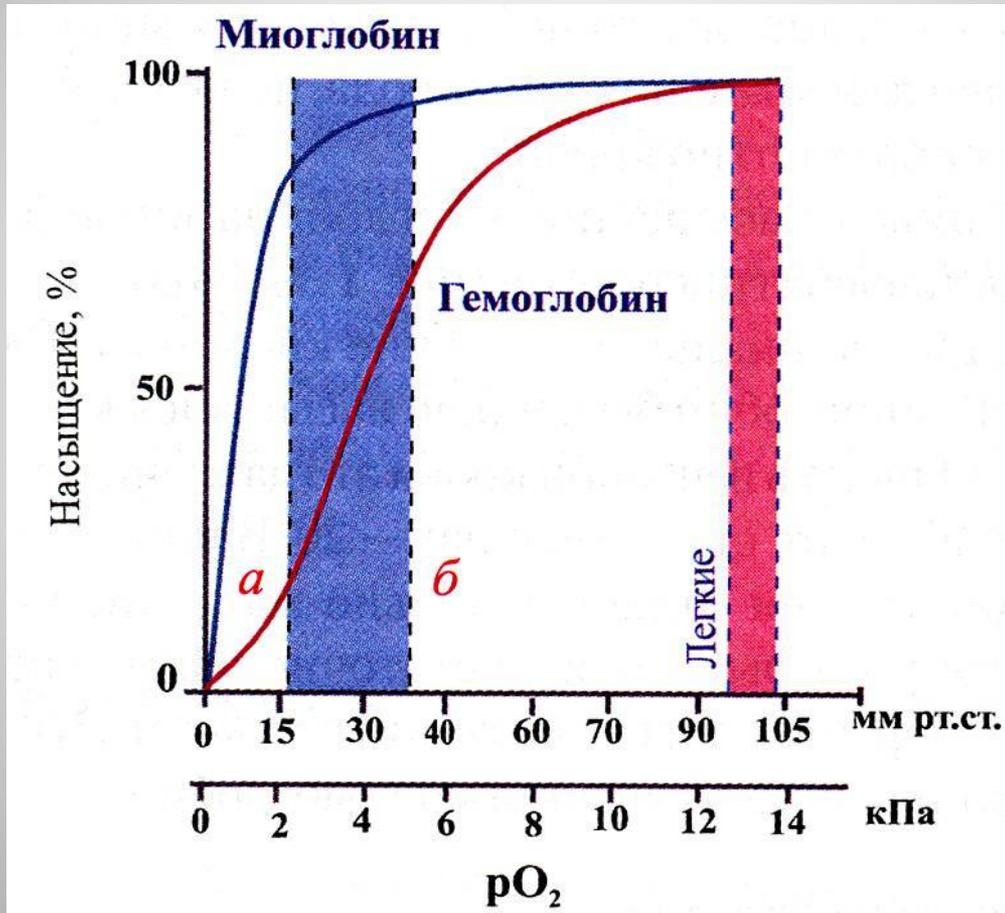
А



Б



Кривая насыщения гемоглобина кислородом



Виды гемоглобина человека

- Гемоглобин А (HbA) - $\alpha_2\beta_2$ - основной тип гемоглобина у взрослых
- Гемоглобин A₂ (HbA₂) - $\alpha_2\delta_2$ - минорный тип гемоглобина у взрослых
- Гемоглобин F (HbF) - $\alpha_2\gamma_2$ - основной тип гемоглобина у плода

A wide-angle photograph of a mountain valley. In the foreground, a rocky riverbed with some water flows through a valley. The middle ground shows steep, dark mountainsides with patches of snow. In the background, majestic snow-capped mountain peaks rise against a clear blue sky. The overall scene is bright and clear, suggesting a sunny day.

Благодарю за внимание!

15/2/2009 9:56