

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

С УПРАЖНЕНИЯМИ И ЗАДАЧАМИ

**Под редакцией
члена-корреспондента РАН С.Е. Северина**

УЧЕБНИК
3-е издание, стереотипное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» в качестве учебника по дисциплине «Биологическая химия» для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальностям 31.05.01 «Лечебное дело», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело», 33.05.01 «Фармация»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

Модуль 1

СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА
И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

Структура модуля	Темы
Модульная единица 1	1.1. Структурная организация белков. Этапы формирования нативной конформации белков 1.2. Основы функционирования белков. Лекарства как лиганды, влияющие на функцию белков 1.3. Денатурация белков и возможность их спонтанной ренативации
Модульная единица 2	1.4. Особенности строения и функционирования олигомерных белков на примере гемоглобина 1.5. Поддержание нативной конформации белков в условиях клетки 1.6. Многообразие белков. Семейства белков на примере иммуноглобулинов 1.7. Физико-химические свойства белков и методы их разделения

Модульная единица 1
СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
МОНОМЕРНЫХ БЕЛКОВ И ОСНОВЫ
ИХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

Цели изучения

Уметь:

1. Использовать знания об особенностях структуры белков и зависимости функций белков от их структуры для понимания механизмов развития наследственных и приобретенных протеинопатий.
2. Объяснять механизмы лечебного действия некоторых лекарств как лигандов, взаимодействующих с белками и изменяющих их активность.
3. Использовать знания о строении и конформационной лабильности белков для понимания их структурно-функциональной неустойчивости и склонности к денатурации в изменяющихся условиях.
4. Объяснять применение денатурирующих агентов в качестве средств для стерилизации медицинского материала и инструментов, а также в качестве антисептиков.

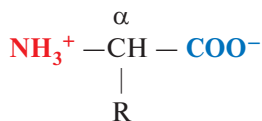
Знать:

1. Уровни структурной организации белков.
2. Значение первичной структуры белков, определяющей их структурное и функциональное многообразие.
3. Механизм формирования в белках активного центра и его специфическое взаимодействие с лигандом, лежащее в основе функционирования белков.
4. Примеры влияния экзогенных лигандов (лекарств, токсинов, ядов) на конформацию и функциональную активность белков.
5. Причины и следствия денатурации белков, факторы, вызывающие денатурацию.
6. Примеры использования денатурирующих факторов в медицине в качестве антисептиков и средств для стерилизации медицинских инструментов.

ТЕМА 1.1. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ БЕЛКОВ. ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАТИВНОЙ КОНФОРМАЦИИ БЕЛКОВ

Белки — это полимерные молекулы, мономерами которых являются всего 20 α -аминокислот. Набор и порядок соединения аминокислот в белке определяется строением генов в ДНК индивидуумов. Каждый белок в соответствии с его специфической структурой выполняет свойственную ему функцию. Набор белков данного организма определяет его фенотипические особенности, а также наличие наследственных болезней или предрасположенность к их развитию.

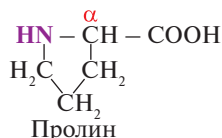
1. Аминокислоты, входящие в состав белков. Пептидная связь. Белки — полимеры, построенные из мономеров — 20 α -аминокислот, общая формула которых



Аминокислоты различаются по строению, размерам, физико-химическим свойствам радикалов, присоединенных к α -углеродному атому. Функциональные группы аминокислот определяют особенности свойств разных α -аминокислот. Встречающиеся в α -аминокислотах радикалы можно разделить на несколько групп:

- анионные группы — COO^- ;
- катионные группы — NH_3^+ , $=\text{NH}_2^+$, $\text{NH}_2 - \text{C} = \text{NH}_2^+$;
- полярные незаряженные группы — OH , $-\text{CONH}_2$, $-\text{SH}$;
- неполярные группы — CH_3 , алифатические цепи, ароматические циклы.

Пролин, в отличие от других 19 мономеров белков, не аминокислота, а иминокислота, радикал в пролине связан как с α -углеродным атомом, так и с иминогруппой

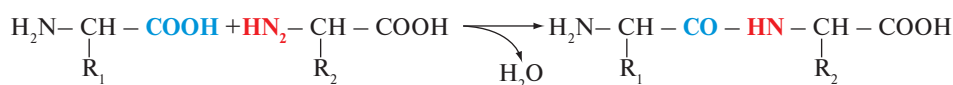


Аминокислоты различаются по растворимости в воде. Это связано со способностью радикалов взаимодействовать с водой (гидратироваться).

К **гидрофильным** относятся радикалы, содержащие анионные, катионные и полярные незаряженные функциональные группы.

К **гидрофобным** относятся радикалы, содержащие метильные группы, алифатические цепи или циклы (табл. 1.4.; стр. 38).

2. Пептидные связи соединяют аминокислоты в пептиды. При синтезе пептида α -карбоксильная группа одной аминокислоты взаимодействует с α -аминогруппой другой аминокислоты с образованием **пептидной связи**:



Белки представляют собой полипептиды, т.е. линейные полимеры α -аминокислот, соединенных пептидной связью (рис. 1.1.)

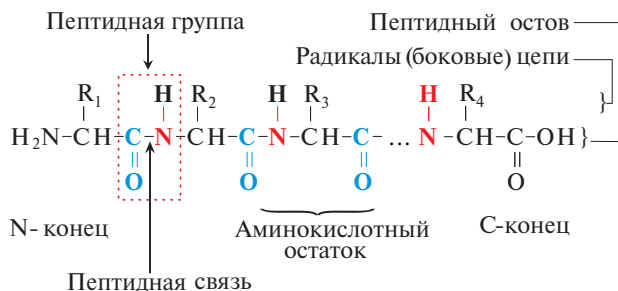
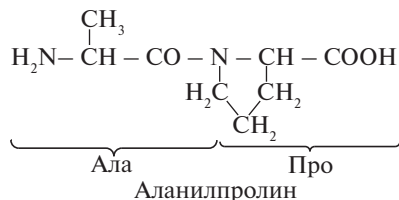


Рис. 1.1. Термины, используемые при описании строения пептидов

Мономеры аминокислот, входящих в состав полипептидов, называются **аминокислотными остатками**. Цепь повторяющихся групп $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$ образует **пептидный остов**. Аминокислотный остаток, имеющий свободную α -аминогруппу, называется **N-концевым**, а имеющий свободную α -карбоксильную группу — **C-концевым**. Пептиды записывают и читают с N-конца к C-концу.

Пептидная связь, образуемая иминогруппой пролина, отличается от других пептидных связей: у атома азота пептидной группы отсутствует водород,

вместо него имеется связь с радикалом, в результате одна сторона цикла включается в пептидный остов:



Пептиды различаются аминокислотным составом, количеством аминокислот и порядком соединения аминокислот, например, Сер-Ала-Глу-Гис и Гис-Глу-Ала-Сер — два разных пептида.

Пептидные связи очень прочные, и для их химического неферментативного гидролиза требуются жесткие условия: анализируемый белок гидролизуют в концентрированной соляной кислоте при температуре около 110° в течение 24 часов. В живой клетке пептидные связи могут разрываться с помощью **протеолитических ферментов**, называемых **протеазами** или **пептид-гидролазами**.

3. Первичная структура белков. Аминокислотные остатки в пептидных цепях разных белков чередуются не случайным образом, а расположены в определенном порядке. Линейная последовательность или порядок чередования аминокислотных остатков в полипептидной цепи называется **первичной структурой белка**.

Первичная структура каждого индивидуального белка закодирована в молекуле ДНК (в участке, называемом геном) и реализуется в ходе транскрипции (переписывания информации на мРНК) и трансляции (синтез первичной структуры белка). Следовательно, первичная структура белков индивидуального человека — наследственно передаваемая от родителей детям информация, определяющая особенности строения белков данного организма, от которых зависит функция имеющихся белков (рис. 1.2.).

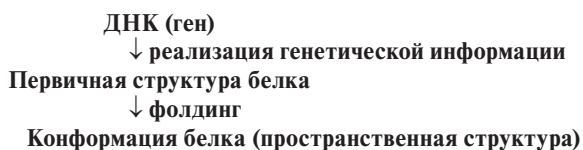


Рис. 1.2. Взаимосвязь между генотипом и конформацией белков, синтезирующихся в организме индивидуума

Каждый из примерно 100 000 индивидуальных белков в организме человека имеет **уникальную** первичную структуру. В молекулах одного типа белка (например, альбумина) одинаковое чередование аминокислотных остатков, что отличает альбумин от любого другого индивидуального белка.

Последовательность аминокислотных остатков в пептидной цепи можно рассматривать как форму записи информации. Эта информация определяет пространственную укладку линейной пептидной цепи в более компактную трехмерную структуру, называемую **конформацией** белка. Процесс формирования функционально активной конформации белка носит название **фолдинг**.

4. Конформация белков. Свободное вращение в пептидном остове возможно между атомом азота пептидной группы и соседним α -углеродным атомом, а также между α -углеродным атомом и углеродом карбонильной группы. Вследствие взаимодействия функциональных групп аминокислотных остатков первичная структура белков может приобретать более сложные пространственные структуры. В глобулярных белках различают два основных уровня укладки конформации пептидных цепей: **вторичную и третичную структуры**.

Вторичная структура белков — это пространственная структура, формирующаяся в результате образования водородных связей между функциональными группами $-C=O$ и $-NH-$ пептидного остова. При этом пептидная цепь может приобретать регулярные структуры двух типов: **α -спирали** и **β -структуры**.

В **α -спирали** водородные связи образуются между атомом кислорода карбонильной группы и водородом амидного азота 4-й от него аминокислоты; боковые цепи аминокислотных остатков располагаются по периферии спирали, не участвуя в образовании второй структуры (рис. 1.3.).

Объемные радикалы или радикалы, несущие одинаковые заряды, препятствуют формированию α -спирали. Остаток пролина, имеющий кольцевую структуру, прерывает α -спираль, так как из-за отсутствия водорода у атома азота в пептидной цепи невозможно образовать водородную связь. Связь между азотом и α -углеродным атомом входит в состав цикла пролина, поэтому пептидный остов в этом месте приобретает изгиб.

β -Структура формируется между линейными областями пептидного остова одной полипептидной цепи, образуя при этом складчатые структуры. Полипептидные цепи или их части могут формировать **параллельные** или **антипараллельные β -структуры**. В первом случае N- и C-концы взаимодействующих пептидных цепей совпадают, а во втором — имеют противоположное направление (рис. 1.4).

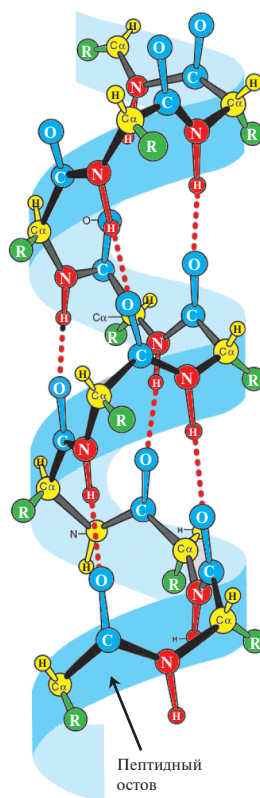


Рис. 1.3. Вторичная структура белка — α -спираль