

БИОХИМИЯ

**Под редакцией члена–корреспондента РАН,
профессора Е.С. СЕВЕРИНА**

5-е издание,
исправленное и дополненное

Учебник

Рекомендовано Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию
вузов России в качестве учебника для студентов
медицинских вузов



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2014

Раздел 1

СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

В живых клетках происходит синтез множества органических молекул, среди которых главную роль играют полимерные макромолекулы — белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды.

Особая роль в жизнедеятельности живых организмов принадлежит белкам. От родителей детям передаётся генетическая информация о специфической структуре и функциях всех белков данного организма. Синтезированные белки выполняют многообразные функции: ускоряют химические реакции, выполняют транспортную, структурную, защитную функции, участвуют в передаче сигналов от одних клеток другим и таким образом реализуют наследственную информацию. Поэтому белки называют также протеинами (от греч. *proteos* — первый).

На долю белков внутри клетки приходится более половины их сухого вещества. В организме человека насчитывают около 50 000 индивидуальных белков. Видовая и индивидуальная специфичность набора белков в данном организме определяет особенности его строения и функционирования. Набор белков в дифференцирующихся клетках одного организма определяет морфологические и функциональные особенности каждого типа клеток.

Как и любой полимер, белок состоит из мономерных единиц, или «строительных блоков». В белках организма человека такими мономерами служат 20 из нескольких сотен известных в природе аминокислот. Аминокислоты, находящиеся в белках, связаны друг с другом пептидными связями. Линейная последовательность аминокислот в белке уникальна для каждого индивидуального белка; информация о ней содержится в участке молекулы ДНК, называемой геном.

Полипептидные цепи за счёт внутримолекулярных взаимодействий образуют пространственные структуры — конформации белков. На определённом участке белковой молекулы из радикалов аминокислот формируется активный центр, который может специфично (комплементарно) связываться с молекулами-лигандами.

Взаимодействие белков с лигандами лежит в основе их функционирования. Изменения последовательности аминокислот в белках могут приводить к изменению пространственной структуры и функций данных белков и развитию заболеваний.

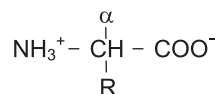
I. СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА АМИНОКИСЛОТ, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ БЕЛКОВ. ПЕПТИДНЫЕ СВЯЗИ, СОЕДИНЯЮЩИЕ АМИНОКИСЛОТЫ В ЦЕПИ

Белки — полимерные молекулы, в которых мономерами служат аминокислоты. В составе белков в организме человека встречаются только 20 α -аминокислот. Одни и те же аминокислоты присутствуют в различных по структуре и функциям белках. Индивидуальность белковых молекул определяется порядком чередования аминокислот в белке. Аминокислоты можно рассматривать как буквы алфавита, при помощи которых, как в слове, записывается информация. Слово несёт информацию, например о предмете или действии, а последовательность аминокислот в белке несёт информацию о построении пространственной структуры и функции данного белка.

A. СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА АМИНОКИСЛОТ

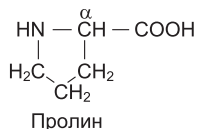
1. Общие структурные особенности аминокислот, входящих в состав белков

Общая структурная особенность аминокислот — наличие amino- и карбоксильной групп, соединённых с одним и тем же α -углеродным атомом. R — радикал аминокислот — в простейшем случае представлен атомом водорода (глицин), но может иметь и более сложное строение.

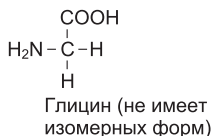
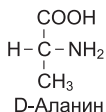
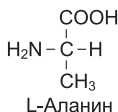


В водных растворах при нейтральном значении pH α -аминокислоты существуют в виде биполярных ионов.

В отличие от 19 остальных α -аминокислот, пролин — иминокислота, радикал которой связан как с α -углеродным атомом, так и с аминогруппой, в результате чего молекула приобретает циклическую структуру.



19 из 20 аминокислот содержат в α -положении асимметричный атом углерода, с которым связаны 4 разные замещающие группы. В результате эти аминокислоты в природе могут находиться в двух разных изомерных формах — L и D. Исключение составляет глицин, который не имеет асимметричного α -углеродного атома, так как его радикал представлен только атомом водорода. В составе белков присутствуют только L-изомеры аминокислот.



Чистые L- или D-стереоизомеры могут за длительный срок самопроизвольно и неферментативно превращаться в эквимольную смесь L- и D-изомеров. Этот процесс называют рацемизацией. Рацемизация каждой L-аминокислоты при данной температуре идёт с определённой скоростью. Это обстоятельство можно использовать для установления возраста людей и животных. Так, в твёрдой эмали зубов имеется белок дентин, в котором L-аспартат переходит в D-изомер при температуре тела человека со скоростью 0,01% в год. В период формирования зубов в дентине содержится только L-изомер, поэтому по содержанию D-аспартата можно рассчитать возраст обследуемого.

Все 20 аминокислот в организме человека различаются по строению, размерам и физико-химическим свойствам радикалов, присоединённых к α -углеродному атому.

2. Классификация аминокислот по химическому строению радикалов

По химическому строению аминокислоты можно разделить на алифатические, ароматические и гетероциклические (табл. 1-1).

В составе алифатических радикалов могут находиться функциональные группы, придающие им специфические свойства: карбоксильная ($-\text{COOH}$), амина ($-\text{NH}_2$), тиольная ($-\text{SH}$), амидная ($-\text{CO}-\text{NH}_2$), гидроксильная ($-\text{OH}$) и гуанидиновая ($-\text{NH}-\text{C}=\text{NH}$) группы.



Названия аминокислот можно построить по заместительной номенклатуре, но обычно используют тривиальные названия (табл. 1-2).

Для записи аминокислотных остатков в молекулах пептидов и белков используют трёхбуквенные сокращения их тривиальных названий, а в некоторых случаях и однобуквенные символы (см. табл. 1-1).

Тривиальные названия часто происходят от названия источника, из которого они впервые были выделены, или от свойств данной аминокислоты. Так, серин впервые был выделен из фиброина шёлка (от лат. *sericum* — шелковистый), а глицин получил свое название из-за сладкого вкуса (от греч. *glykos* — сладкий).

3. Классификация аминокислот по растворимости их радикалов в воде

Все 20 аминокислот в белках организма человека можно сгруппировать по способности их радикалов растворяться в воде. Радикалы можно выстроить в непрерывный ряд, начинающийся полностью гидрофобными и заканчивающийся сильно гидрофильными.

Растворимость радикалов аминокислот определяется полярностью функциональных групп, входящих в состав молекулы (полярные группы притягивают воду, неполярные её отталкивают).

Аминокислоты с неполярными радикалами

К неполярным (гидрофобным) относят радикалы, имеющие алифатические углеводородные цепи (радикалы аланина, валина, лейцина, изолейцина, пролина и метионина) и ароматические кольца (радикалы фенилаланина и триптофана). Радикалы таких аминокислот в воде стремятся друг к другу или к другим гидрофоб-

Таблица 1-1. Классификация основных аминокислот белков по их химическому строению

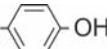
Тривиальные названия аминокислот	Сокращённые названия		Строение радикалов
	русские	латинские	
I. Аминокислоты с алифатическими радикалами			
1. Глицин	Гли	Gly G	-H
2. Аланин	Ала	Ala A	-CH ₃
3. Валин	Вал	Val V	$\text{-CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
4. Лейцин	Лей	Leu L	$\text{-CH}_2\text{-CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
5. Изолейцин	Иле	Ile I	$\begin{matrix} \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
II. Аминокислоты, содержащие в алифатическом радикале дополнительную функциональную группу			
Гидроксильную группу			
6. Серин	Сер	Ser S	-CH ₂ -OH
7. Треонин	Тре	Thr T	$\begin{matrix} \text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{matrix}$
Карбоксильную группу			
8. Аспарагиновая кислота	Асп	Asp D	-CH ₂ -COOH
9. Глутаминовая кислота	Глу	Glu E	-CH ₂ -CH ₂ -COOH
Амидную группу			
10. Аспарагин	Асн	Asn N	-CH ₂ -CO-NH ₂
11. Глутамин	Глн	Gln Q	-CH ₂ -CH ₂ -CO-NH ₂
Аминогруппу			
12. Лизин	Лиз	Lys K	-(CH ₂) ₄ -NH ₂
Гуанидиновую группу			
13. Аргинин	Арг	Arg R	$\begin{matrix} \text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-C-NH}_2 \\ \\ \text{NH} \end{matrix}$
Серу			
14. Цистеин	Цис	Cys C	-CH ₂ -SH
15. Метионин	Мет	Met M	-CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃
III. Аминокислоты, содержащие ароматический радикал			
16. Фенилаланин	Фен	Phe F	-CH ₂ - 
17. Тирозин	Тир	Tyr Y	-CH ₂ - 
IV. Аминокислоты с гетероциклическими радикалами			
18. Триптофан	Три	Trp W	-CH ₂ - 
19. Гистидин	Гис	His H	-CH ₂ - 
V. Иминокислота			
20. Пролин	Про	Pro P	 -COOH Дана полная формула

Таблица 1-2. Примеры названий аминокислот по заместительной номенклатуре и соответствующее тривиальное название

Название аминокислоты по заместительной номенклатуре	Формула аминокислоты	Тривиальное название
2-амино-3-гидроксипропановая кислота	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Серин
2-амино-4-метилтиобутановая кислота	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Метионин

ным молекулам, в результате чего поверхность соприкосновения их с водой уменьшается.

Аминокислоты с полярными незаряженными радикалами

Радикалы этих аминокислот лучше, чем гидрофобные радикалы, растворяются в воде, так как в их состав входят полярные функциональные группы, образующие водородные связи с водой. К ним относят серин, треонин и тирозин, имеющие гидроксильные группы, аспарагин и глутамин, содержащие амидные группы, и цистеин с его тиольной группой.

Цистеин и тирозин содержат соответственно тиольную и гидроксильную группы, способные к диссоциации с образованием H^+ , но при pH около 7,0, поддерживаемого в клетках, эти группы практически не диссоциируют.

Аминокислоты с полярными отрицательно заряженными радикалами

К этой группе относят аспарагиновую и глутаминовую аминокислоты, имеющие в радикале дополнительную карбоксильную группу, при pH около 7,0 диссоциирующую с образованием COO^- и H^+ . Следовательно, радикалы данных аминокислот — анионы. Ионизированные формы глутаминовой и аспарагиновой кислот называют соответственно глутаматом и аспартатом.

Аминокислоты с полярными положительно заряженными радикалами

Дополнительную положительно заряженную группу в радикале имеют лизин и аргинин. У

лизина вторая аминогруппа, способная присоединять H^+ , располагается в ϵ -положении алифатической цепи, а у аргинина положительный заряд приобретает гуанидиновая группа. Кроме того, гистидин содержит слабо ионизированную имидазольную группу, поэтому при физиологических колебаниях значений pH (от 6,9 до 7,4) гистидин заряжен либо нейтрально, либо положительно. При увеличении количества протонов в среде имидазольная группа гистидина способна присоединять протон, приобретая положительный заряд, а при увеличении концентрации гидроксильных групп — отдавать протон, теряя положительный заряд радикала. Положительно заряженные радикалы — катионы (см. схему на стр. 13).

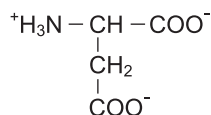
Наибольшей растворимостью в воде обладают полярные заряженные радикалы аминокислот.

4. Изменение суммарного заряда аминокислот в зависимости от pH среды

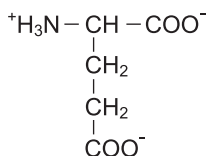
При нейтральных значениях pH все кислотные (способные отдавать H^+) и все основные (способные присоединять H^+) функциональные группы находятся в диссоциированном состоянии.

Поэтому в нейтральной среде аминокислоты, содержащие недиссоциирующий радикал, имеют суммарный нулевой заряд. Аминокислоты, содержащие кислотные функциональные группы, имеют суммарный отрицательный заряд, а аминокислоты, содержащие основные функциональные группы, — положительный заряд (табл. 1-3).

Аминокислоты с анионными радикалами

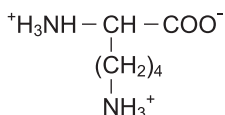


Аспартат

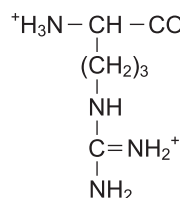


Глутамат

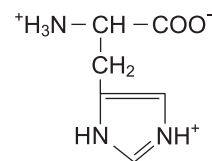
Аминокислоты с катионными радикалами



Лизин



Аргинин



Гистидин

Схема. Структура полярных заряженных аминокислот в диссоциированной форме

Таблица 1-3. Изменение суммарного заряда аминокислот в зависимости от pH среды

Сильно кислая среда	Нейтральная среда	Сильно щелочная среда
1. Аминокислоты с недиссоциирующими радикалами		
$\text{NH}_3^+-\underset{\text{R}}{\underset{\text{CH}}{\text{COOH}}}$	$\xleftarrow{+\text{H}^+}$ $\text{NH}_3^+-\underset{\text{R}}{\underset{\text{CH}}{\text{COO}^-}}$	$\xrightarrow{+\text{OH}^-}$ $\text{NH}_2-\underset{\text{R}}{\underset{\text{CH}}{\text{COO}^-}}$
Суммарный заряд = +1	Суммарный заряд = 0	Суммарный заряд = -1
2. Аминокислоты с анионными группами в радикале		
$\text{NH}_3^+-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}}-\text{COOH}$	$\xleftarrow{+\text{H}^+}$ $\text{NH}_3^+-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{COO}^-}{\text{CH}}}-\text{COO}^-$	$\xrightarrow{+\text{OH}^-}$ $\text{NH}_2-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{COO}^-}{\text{CH}}}-\text{COO}^-$
Суммарный заряд = +1	Суммарный заряд = -1	Суммарный заряд = -2
3. Аминокислоты с катионными группами в радикале		
$\text{NH}_3^+-\underset{(\text{CH}_2)_4}{\underset{\text{NH}_3^+}{\text{CH}}}-\text{COOH}$	$\xleftarrow{+\text{H}^+}$ $\text{NH}_3^+-\underset{(\text{CH}_2)_4}{\underset{\text{NH}_3^+}{\text{CH}}}-\text{COO}^-$	$\xrightarrow{+\text{OH}^-}$ $\text{NH}_2-\underset{(\text{CH}_2)_4}{\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}}-\text{COO}^-$
Суммарный заряд = +2	Суммарный заряд = +1	Суммарный заряд = -1

Изменение pH в кислую сторону (т.е. повышение в среде концентрации H^+) приводит к подавлению диссоциации кислотных групп. В сильно кислой среде все аминокислоты приобретают положительный заряд.

Напротив, увеличение концентрации OH^- групп вызывает отщепление H^+ от основных функциональных групп, что приводит к уменьшению положительного заряда. В сильно щелочной среде все аминокислоты имеют суммарный отрицательный заряд.

5. Модифицированные аминокислоты, присутствующие в белках

Непосредственно в синтезе белков организма человека принимают участие только 20 перечис-

ленных аминокислот. Однако в некоторых белках имеются нестандартные модифицированные аминокислоты — производные одной из этих 20 аминокислот. Например, в молекуле коллагена (фибрилярного белка межклеточного матрикса) присутствуют гидроксипроизводные лизина и пролина — 5-гидроксилизин и 4-гидроксипролин.

Модификации аминокислотных остатков осуществляются уже в составе белков, т.е. только после окончания их синтеза. Введение дополнительных функциональных групп в структуру аминокислот придаёт белкам свойства, необходимые для выполнения ими специфических функций. Так, γ -карбоксиглутаминовая кислота входит в состав белков, участвующих в свёртывании крови, и две близко лежащие карбок-