

АМИНОКИСЛОТЫ

Аминокислоты – это строительные блоки макромолекул – белков. По строению они являются органическими карбоновыми кислотами, у которых, как минимум, один атом водорода замещен на аминогруппу.

КЛАССИФИКАЦИЯ

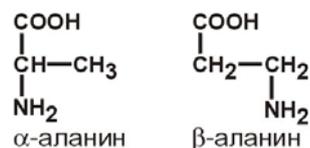
1. В зависимости от положения аминогруппы

Выделяют α , β , γ и другие аминокислоты. Для организма млекопитающих наиболее характерны α -аминокислоты.

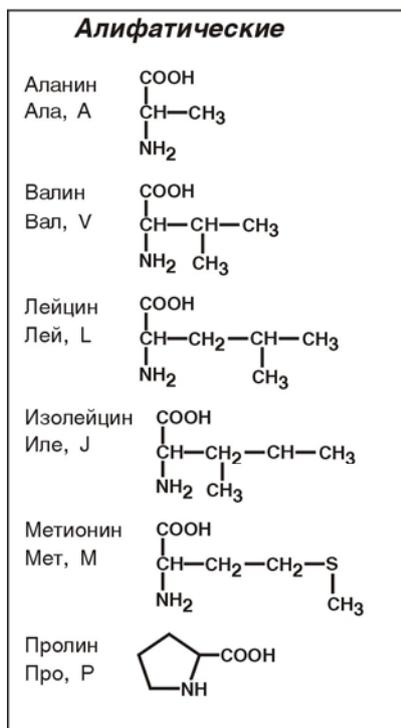
2. Для медиков наиболее интересна классификация по участию аминокислот в синтезе белков: протеиногенные (20 АК) и непротеиногенные (около 40 АК).

На примере протеиногенных аминокислот можно показать дополнительные способы классификации:

- **по строению бокового радикала** – неполярные (алифатические, ароматические) и полярные (незаряженные, отрицательно и положительно заряженные);
- **электрохимическая** – по кислотно-основным свойствам подразделяют нейтральные (большинство), кислые (Асп, Глу) и основные (Лиз, Арг, Гис) аминокислоты.



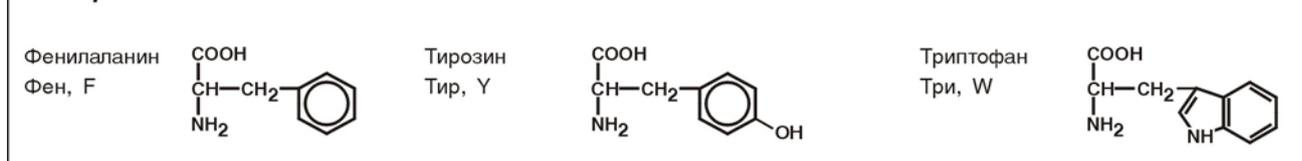
Неполярные



Полярные



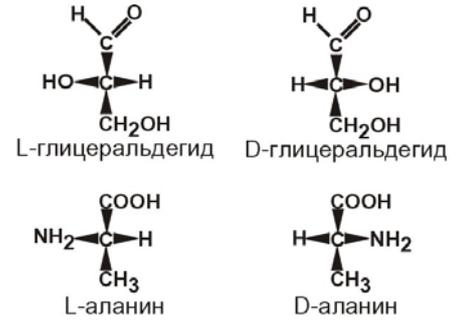
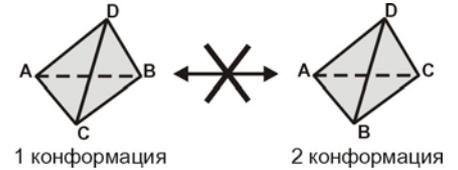
Ароматические



- **физиологическая классификация** – по необходимости для организма выделяют незаменимые (Лей, Иле, Вал, Фен, Три, Тре, Лиз, Мет) и заменимые. Две аминокислоты являются условно незаменимыми (Арг. Гис)

3. По абсолютной конфигурации молекулы – D- и L-формы.

Различия связаны со взаимным расположением четырех замещающих групп, находящихся в вершинах воображаемого тетраэдра. Как известно, тетраэдр – это довольно жесткая структура, в которой невозможно произвольным образом передвинуть вершины. Точно так же для молекул, построенных на основе атома углерода. За эталон конфигурации принята структура молекулы глицеральдегида, установленная с помощью рентгеноструктурного анализа. Принято, что в качестве маркера используют наиболее сильно окисленный атом углерода, связанный с асимметричным атомом углерода (на схемах его располагают сверху). Таким атомом в молекуле глицеральдегида служит альдегидная группа, для аланина маркерной является COOH-группа. Атом водорода располагают так же, как в глицеральдегиде.



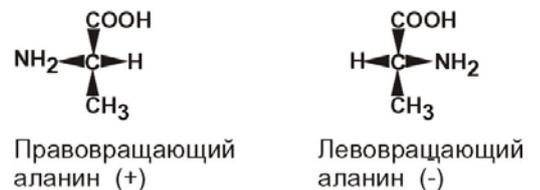
Интересно, что в дентине, белке зубной эмали, скорость рацемизации L-аспартата равна 0,10% в год. При формировании зуба у детей используется только L-аспартат. Это позволяет определять возраст долгожителей в сомнительных случаях. Для ископаемых останков наряду с радиоизотопным методом также используют определение рацемизации аминокислот в белке.

В белке любого организма содержится только один изомер, для млекопитающих это L-аминокислоты. Однако оптические изомеры претерпевают самопроизвольную неферментативную **рацемизацию**, т.е. L-форма переходит в D-форму. Это обстоятельство используется для определения возраста ткани.

4. По оптической активности – право- и левовращающие.

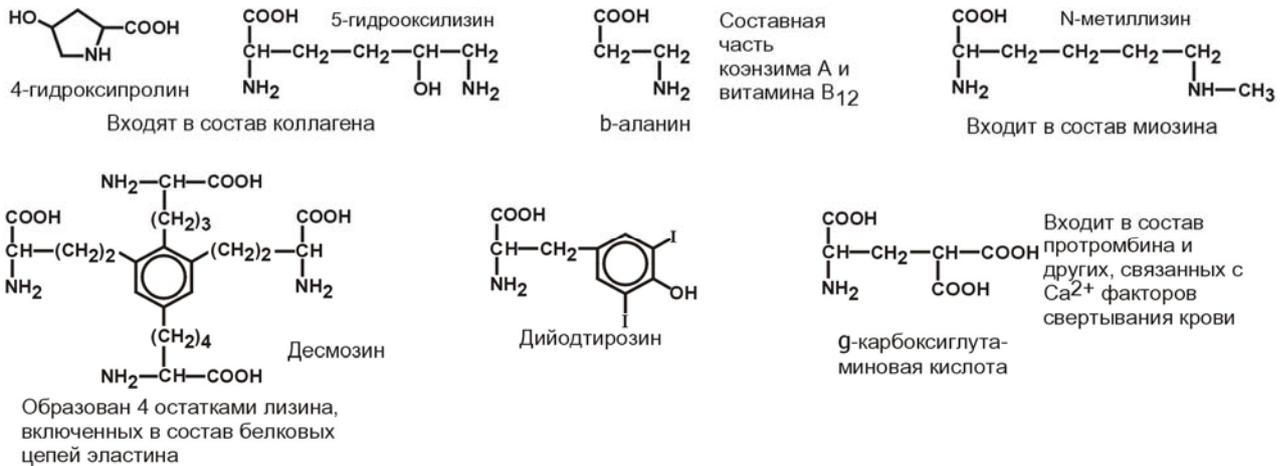
Наличие асимметричного атома С (хирального центра) делает возможным только два расположения химических групп вокруг него. Это приводит к особому отличию веществ друг от друга, а именно – изменению направления вращения плоскости поляризации поляризованного света, проходящего через раствор. Величину угла поворота определяют при помощи поляриметра. В соответствии с углом поворота выделяют правовращающие (+) и левовращающие (–) изомеры.

Деление на L- и D-формы **не** соответствует делению на право- и левовращающие. Для одних аминокислот L-формы (или D-формы) являются правовращающими, для других – левовращающими. Например, L-аланин – правовращающий, а L-фенилаланин – левовращающий. При смешивании L- и D-форм одной аминокислоты образуется рацемическая смесь, не обладающая оптической активностью.



Дополнение

Кроме указанных, существуют и другие аминокислоты, обнаруживаемые в составе белков. В процессе синтеза белков они не участвуют, а синтезируются из протеиногенных аминокислот, уже на-

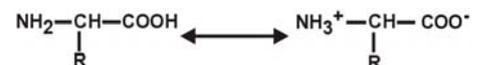


ходящихся в составе белковой цепи. Это нестандартные аминокислоты.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИНОКИСЛОТ

1. Являются **амфотерными** электролитами.

Аминокислоты сочетают в себе свойства и кислот и оснований. Соответственно, в водном растворе аминокислоты ведут себя как кислоты – доноры протонов и как основания – акцепторы протонов.



Если общий заряд аминокислоты равен 0, то это ее состояние называют **изоэлектрическим**. **Величина pH, при которой заряд аминокислоты равен 0, называется изоэлектрической точкой (pI).**

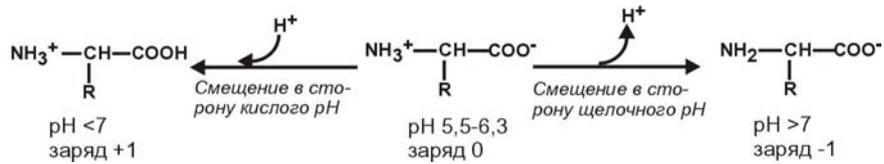
- pI большинства аминокислот располагается в диапазоне pH от 5,5 (Фен) до 6,3 (Про).
- pI кислых аминокислот – pI_{Глу} 3,2, pI_{Асп} 2,8
- pI основных аминокислот – pI_{Гис} 7,6, pI_{Арг} 10,8, pI_{Лиз} 9,7

pI гистидина позволяет ему использоваться в буферной системе гемоглобина, в котором он содержится в большом количестве. Гемоглобин легко принимает и легко отдает протоны водорода при малейших сдвигах физиологической pH крови (в норме 7,35-7,45).

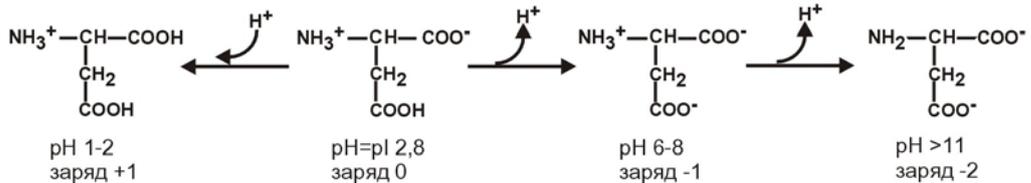
2. **Заряд** аминокислот зависит от величины pH среды.

Отправным пунктом для понимания причин появления заряда у аминокислот является величина изоэлектрической точки. Ситуация различается для нейтральных, кислых и основных аминокислот.

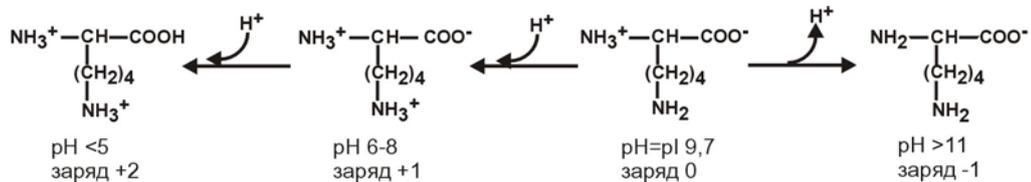
Для нейтральных аминокислот:



Для кислых аминокислот:



Для основных аминокислот:



АМИНОКИСЛОТЫ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Глутаминовая кислота – является предшественником γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), являющейся тормозным медиатором нервной системы. Сам глутамат является нейромедиаторной аминокислотой, стимулирующей передачу возбуждения в синапсах ЦНС. Кроме этого, глутамат участвует в обезвреживании аммиака, синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, играет ведущую роль в обмене других аминокислот.

Метионин, незаменимая кислота, содержит мобильную метильную группу, которая может передаваться на другие соединения. Благодаря этому она участвует в синтезе холина, фосфолипидов, обмене витаминов В12 и фолиевой кислоты. В реакциях биосинтеза белка метионин является иницирующей аминокислотой, участвует в процессах обезвреживания токсинов в печени.

Метионин и его аналоги используют для профилактики заболеваний печени как липотропный фактор, препятствующий накоплению жира, при токсических поражениях, циррозе, атеросклерозе.

Глицин является медиатором ЦНС тормозного действия. Улучшает метаболизм в тканях мозга. Оказывает успокаивающее действие. Нормализует сон, уменьшает повышенную раздражительность, депрессивные состояния.

Гистидин – условно незаменимая аминокислота. Используется при лечении гепатитов, язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Цистеин участвует в метаболизме хрусталика глаза, нарушения хрусталика связаны с недостатком цистеина. Поэтому его применяют на начальных стадиях катаракты.

Вицеин – комплексный препарат глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. Используют в виде глазных капель.

Церебролизин – гидролизат вещества мозга свиньи, содержащий низкомолекулярные пептиды (15%) и аминокислоты (85%). Используется при нарушениях функций ЦНС, мозговых травмах, кровоизлияниях, вегетативных дистониях и т.п.

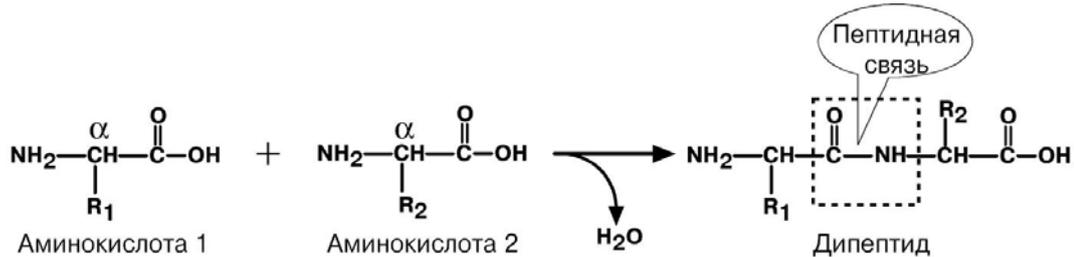
Препараты для парентерального питания: **полиамин** (набор 13 аминокислот), **вамин** (набор 18 аминокислот), **ваминолакт** (набор 18 аминокислот, соответствующих составу грудного молока), **гидролизин** (гидролизат белков крови крупного рогатого скота), **аминотроф** (гидролизат казеина), **фибриносол** (гидролизат фибрина крови).

БЕЛКИ

СТРОЕНИЕ БЕЛКОВ

Аминокислоты способны соединяться между собой связями, которые называются **пептидными**, при этом образуется полимерная молекула. Если количество аминокислот не превышает 10, то соединение называется **пептид**; если от 10 до 40 аминокислот – **полипептид**, если более 40 аминокислот – **белок**.

Пептидная связь — это связь между α -карбоксильной группой одной аминокислоты и α -аминогруппой другой аминокислоты.



При необходимости назвать пептид ко всем названиям аминокислот добавляют суффикс „-ил“, только последняя аминокислота сохраняет свое название неизменным.

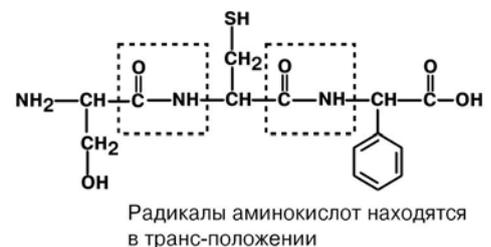
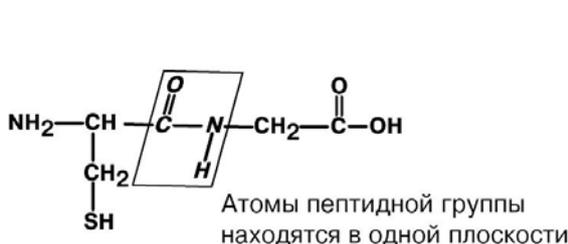
Например, аланил-серил-триптофан, γ -глутаминил-цистеинил-глицин (по-другому называемый глутатион).

СВОЙСТВА ПЕПТИДНОЙ СВЯЗИ

1. Копланарность

Все атомы, входящие в пептидную группу находятся в одной плоскости, при этом атомы Н и О расположены по разные стороны от пептидной связи,

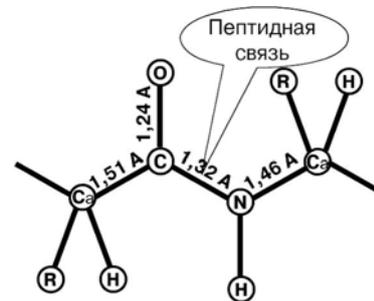
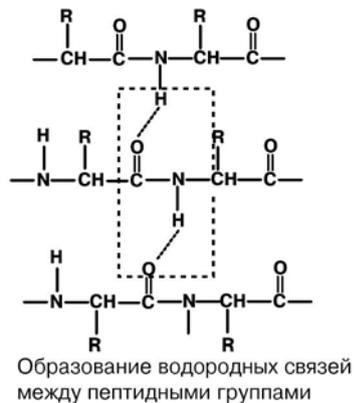
2. Транс-положение заместителей (радикалов) аминокислот по отношению к С-N СВЯЗИ,



3. Наличие кето- и енольной форм.



4. Способность к образованию **двух водородных связей** с другими группами,
5. Пептидная связь имеет частично характер **двойной** связи.



В результате она является жесткой структурой и вращение вокруг нее затруднено. Но, благодаря тому, что кроме пептидной в белке есть и другие связи, цепочка аминокислот способна вращаться вокруг основной оси, что придает белкам различную конформацию (пространственное расположение атомов).

ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

1. Структурная:

- в соединительной ткани – коллаген, эластин, кератин
- построение мембран и формирование цитоскелета (интегральные, полуинтегральные и поверхностные белки) – спектрин, гликофорин.
- построение органелл – рибосомы

2. Ферментативная:

Практически все ферменты являются белками, хотя имеются данные о существовании рибозимов, т.е. рибонуклеиновой кислоты, обладающей каталитической активностью.

3. Гормональная:

Регуляция и согласование обмена веществ в разных клетках организма – инсулин, гормон роста.

4. Рецепторная:

Избирательное связывание гормонов, биологически активных веществ и медиаторов.

5. Транспортная:

Перенос веществ в крови – липопротеины (перенос жира), гемоглобин (транспорт кислорода), трансферрин (транспорт железа) или через мембраны – Na⁺, K⁺-АТФаза (противоположный трансмембранный перенос ионов натрия и калия), Ca²⁺-АТФаза (выкачивание ионов кальция из клетки).

6. **Резервная:** производство и накопление в яичке яичного альбумина и **питательная:** белки грудного молока, белки крови и печени при голодании.

7. **Защитная:** наличие в крови иммуноглобулинов, белков свертывания крови.

Дополнение

Существуют белки, которые являются предметом особого изучения:

Монеллин – выделен из африканского растения, обладает очень сладким вкусом, не токсичен и не способствует ожирению

Резилин – почти идеальная эластичность, составляет „шарниры“ в местах прикрепления крыльев насекомых

*Белки со свойствами **антифриза** – обнаружены у антарктических рыб, предохраняют кровь от замерзания*

УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ БЕЛКОВ

ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА

Это последовательность аминокислот в полипептидной цепи. Учитывая, что в синтезе белков принимает участие 20 аминокислот можно сказать о невообразимом количестве возможных белков.

Дополнение

К примеру 2 аминокислоты (аланин и серин) образуют 2 пептида Ала-Сер и Сер-Ала; 3 аминокислоты дадут уже 6 вариантов трипептида; 20 аминокислот – 1018 различных пептидов длиной всего 20 аминокислот (при условии, что каждая аминокислота используется только один раз). У человека обнаружено около 100 тысяч различных белков.

Первичная структура белков задается последовательностью нуклеотидов в ДНК. Выпадение, вставка, замена нуклеотида приводит к изменению аминокислотного состава и, следовательно, структуры синтезируемого белка.

Например, при серповидно-клеточной анемии в 6 положении β-цепи гемоглобина происходит замена Глу на Вал. Это приводит к синтезу Hb S – такого гемоглобина, который в дезоксиформе полимеризуется и образует кристаллы. В результате эритроциты деформируются, приобретают форму серпа (банана), теряют эластичность и при прохождении через капилляры разрушаются. Это в итоге приводит к анемии, снижению оксигенации тканей и их некрозу.

Для многих белков обнаруживается ярко выраженный консерватизм структуры. Например, гормон инсулин у человека отличается от бычьего только на три аминокислоты, от свиного на одну аминокислоту (аланин вместо треонина).

Если изменение последовательности аминокислот носит не летальный характер, а приспособительный или хотя бы нейтральный, то такой белок может передаваться по наследству и остаться в популяции. В результате возникают новые белки и новые качества организма. Такое явление называется **полиморфизм**.

Дополнение

К примеру, возникновение групп крови АВ0 связано с тремя вариантами фермента, осуществляющего присоединение к олигосахариду мембран эритроцитов либо N-ацетилгалактозы (группа А), либо галактозы (группа В), либо белок вообще не имеет ферментативной активности (группа 0).

Последовательность и соотношение аминокислот в первичной структуре определяет формирование вторичной, третичной и четвертичной структур.

ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА

Это способ укладки полипептидной цепи в упорядоченную структуру, при которой аминокислоты взаимодействуют через пептидные группы. Формирование вторичной структуры вызвано стремлением пептида принять конформацию с наиболь-

шим количеством водородных связей между пептидными группами. Вторичная структура определяется:

- устойчивостью пептидной связи
- подвижностью С-С связи
- размером аминокислотного радикала.

Все это вкупе с аминокислотной последовательностью приводит к строго определенной конфигурации белка.

Можно выделить два возможных варианта вторичной структуры: α -спираль и β -складчатый слой. В одном белке, как правило, присутствует и α -спираль и β -структура (складчатый слой). В глобулярных белках преобладает α -спираль, в фибриллярных – β -структура.

α -спираль

Правозакрученная спираль, образуется при помощи водородных связей между пептидными группами 1-го и 4-го, 4-го и 7-го, 7-го и 10-го аминокислотных остатков.

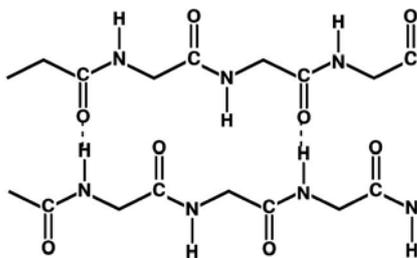
Формированию спирали препятствуют пролин и гидроксипролин, которые обуславливают “перелом” цепи, ее резкий изгиб.

Высота витка составляет 0,54 нм и соответствует 3,6 аминокислотных остатков, 5 витков соответствуют 18 аминокислотам и занимают 2,7 нм.

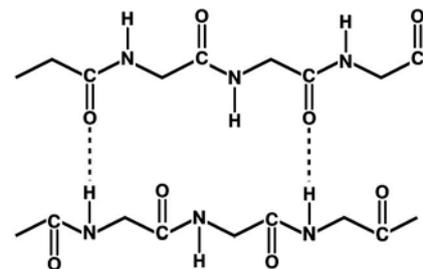


β -структура

В этом способе укладки белка его молекула вытянута, пептидные группы аминокислот взаимодействуют с отдаленными пептидными группами той же цепи, или же с другими цепями (числом от 2 до 5). Ориентация цепей может быть параллельна или антипараллельна.



Антипараллельная ориентация цепей



Параллельная ориентация цепей

ТРЕТИЧНАЯ СТРУКТУРА

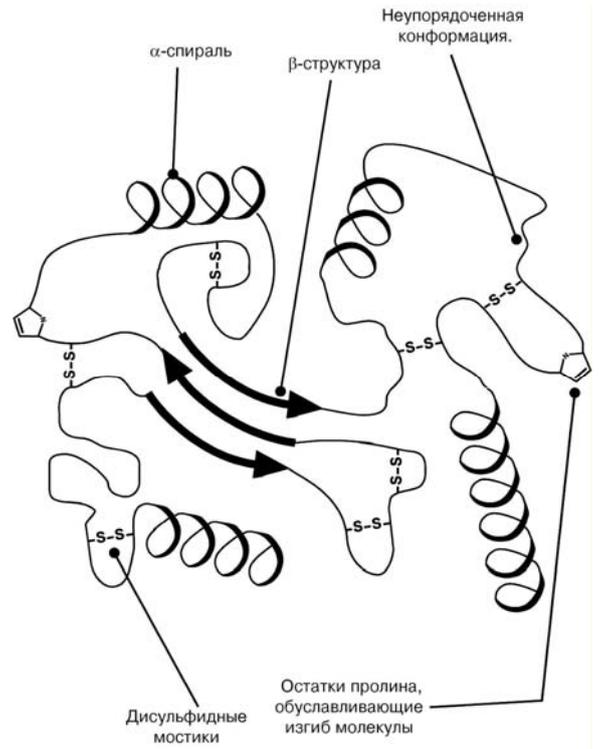
Это взаимная укладка областей и отдельных аминокислотных остатков полипептидной цепи. Четкой границы между вторичной и третичной структурами провести нельзя, однако под третичной структурой понимают стерические взаимосвязи между аминокислотами, отстоящими далеко друг от друга в цепи. Благодаря третичной структуре происходит еще более компактное формирование цепи.

Наряду с α -спиралью и β -структурой в третичной структуре обнаруживается так называемая **неупорядоченная** конформация, которая может занимать значительную часть молекулы. В разных белках наблюдается разное соотношение типов структур.

Например, инсулин содержит 52% α -спирали и 6% β -структуры, трипсин содержит 14% α -спирали и 45% β -структуры.

В формировании третичной структуры принимают участие различные связи:

1. В основном:
 - водородные
 - ван-дер-ваальсовы
2. Как дополнительные, но не менее значимые:
 - дисульфидные
 - псевдопептидные
 - ионные



ЧЕТВЕРТИЧНАЯ СТРУКТУРА

Если белки состоят из двух и более полипептидных цепей, связанных между собой нековалентными (не пептидными и не дисульфидными) связями, то говорят, что они обладают четвертичной структурой. Такие агрегаты стабилизируются водородными связями и электростатическими взаимодействиями между остатками аминокислот, находящихся на поверхности глобулы.

Подобные белки называются олигомерами, а их индивидуальные цепи – протомерами (мономерами, субъединицами). Если белки содержат 2 протомера, то они называются димерами, если 4, то тетрамерами и т.д.

Например:

Гемоглобин - белок эритроцитов, переносящий кислород, состоит из 4 субъединиц – 2 альфа и 2 бета в гемоглобине взрослых, 2 альфа и 2 гамма в фетальном гемоглобине.

Дополнение

Лактатдегидрогеназа – фермент, принимающий активное участие в окислении глюкозы при мышечном сокращении, также включает 4 субъединицы - H (heart) и M (muscle) в разных сочетаниях: H₄, H₃M₁, H₂M₂, H₁M₃, M₄. Всего 5 изоферментов.

Креатинфосфокиназа – фермент, участвующий в регенерации АТФ при мышечном сокращении, состоит из 2 субъединиц - B (brain) и M (muscle) в разных сочетаниях: BB, BM, MM. Всего 3 изофермента.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ

К свойствам белков относят амфотерность, растворимость, способность к денатурации, коллоидные свойства.

АМФОТЕРНОСТЬ

Так как белки содержат кислые (COOH) и основные (NH₂) группы, то благодаря этому они обладают буферными свойствами. Однако при физиологических pH их буферная емкость ограничена. Только гемоглобин, который содержит до 8% гистидина обладает существенной буферной емкостью, т.к. рI гистидина 7,6. Амфотерность позволяет разделить белки по заряду. Аналогично аминокислотам, они заряжаются положительно при уменьшении pH, и отрицательно при его увеличении. При нейтральных pH заряд белка зависит от соотношения кислых и основных аминокислот. Если преобладают кислые – то заряд отрицательный, если основные – положительный, при pH соответствующей изоэлектрической точке рI заряд равен 0.

РАСТВОРИМОСТЬ

Так как большинство белков несет много заряженных групп, то в целом они **водорастворимы**. Растворимость связана:

- со взаимоотталкиванием молекул
- с гидратацией белков – чем больше полярных аминокислот, тем больше гидратная оболочка (на 100 г белка может быть 30-50 г воды)

Таким образом, растворимость белков зависит от **заряда** и наличия **гидратной оболочки**. Исчезновение одного или обоих этих факторов ведет к осаждению белков.

Методы осаждения белков

1. **Высаливание** — добавление солевых растворов (Na₂SO₄, (NH₄)₂SO₄).

Анионы и катионы соли взаимодействуют с зарядами белка и, в результате, **заряд исчезает**, и соответственно, исчезает взаимоотталкивание молекул. Одновременно пропадает **гидратная оболочка**. Это ведет к «слипанию» молекул и осаждению. Так как белки плазмы крови отличаются по размерам, заряду, строению, то можно подобрать такие количества соли, которые вызовут осаждение менее устойчивых белков, пока другие еще будут растворены.

Например, таким способом можно определять соотношение альбумины/глобулины. Альбумины, как более полярные молекулы, остаются в растворенном состоянии при 50% насыщении раствора нейтральными солями, в то время как глобулины в этих условиях уже осаждаются. В **норме** соотношение равно 1,5-2,3.

Дополнение

Однако, не следует забывать, что при низких концентрациях соли способны взаимодействовать с ионными группами белков, отвечающих за внутримолекулярные взаимодействия, приводить к их раскрытию и повышать растворимость.

2. **Осаждение водоотнимающими средствами** (ацетон, этанол)

При этом происходит лишение белка гидратной оболочки, но не заряда, растворимость несколько снижается, но денатурации не наступает

Например, антисептическое действие этанола.

3. **Изменение pH** ведет к исчезновению гидратной оболочки, снижению растворимости белков и исчезновению заряда (в изоэлектрической точке).

ДЕНАТУРАЦИЯ

Это разрыв связей, стабилизирующих четвертичную, третичную, вторичную структуры.

1. **Физическая:** повышение температуры, ультрафиолетовое и микроволновое излучение, механические воздействия, ионизация заряженными частицами.
2. **Химическая:**
 - Кислоты и щелочи образуют водородные связи с пептидными группами
 - Органические растворители образуют водородные связи и вызывают дегидратацию
 - Алкалоиды и тяжелые металлы образуют связи с полярными группами и разрывают систему водородных и ионных связей.

КОЛЛОИДНЫЕ СВОЙСТВА:

1. Рассеивание луча света, проходящего через белковый раствор – эффект Тиндаля (светящийся конус)
2. Малая скорость диффузии
3. Неспособность проникать через полупроницаемые мембраны

Например, работа искусственной почки, диализ.

4. Создание онкотического давления, то есть перемещение воды в сторону более высокой концентрации белка.

Например, формирование отеков.

5. Высокая вязкость – силы сцепления между молекулами.

Например, образование гелей и студней.

КЛАССИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ

А. По функции

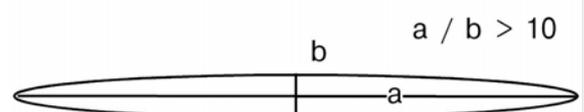
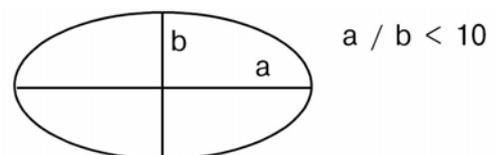
См выше "Функции белков"

Б. По строению

1. По форме молекулы:

Глобулярные – соотношение продольной и поперечной осей составляет <10 и в большинстве случаев не более 3-4. Они характеризуются компактной укладкой полипептидных цепей. Например: инсулин, альбумин, глобулины плазмы крови.

Фибриллярные – соотношение осей >10 . Они состоят из пучков полипептидных цепей, спиралью навитых друг на друга и связанные между собой попереч-



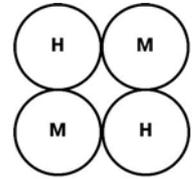
ными ковалентными и водородными связями. Выполняют защитную и структурную функции.

Например: кератин, миозин, коллаген, фибрин.

2. По количеству белковых цепей в одной молекуле

- мономерные – имеют одну субъединицу (протомер)
- полимерные – имеют несколько субъединиц.

Например, гемоглобин (4 субъединицы), лактатдегидрогеназа (4 субъединицы), креатинфосфокиназа (2 субъединицы), РНК-полимераза *E.coli* (5 цепей), аспартаткарбамоил-трансфераза (12 протомеров), пируватдегидрогеназа (72 цепи).



Схематическое строение изофермента лактатдегидрогеназы, состоящей из двух Н- и двух М-субъединиц (ЛДГ-3)

3. По химическому составу:

Простые – содержат в составе только аминокислоты

Сложные – кроме аминокислот имеются небелковые компоненты

ПРОСТЫЕ БЕЛКИ

Структура представлена только полипептидной цепью (альбумин, инсулин). Однако необходимо понимать, что многие простые белки (например, альбумин) не существуют в „чистом” виде, просто связи с небелковой группой слабые.

Альбумины

Группа белков с молекулярной массой около 40 кД, имеют кислые свойства и отрицательный заряд при физиологических рН, т.к. содержат много глутаминовой кислоты. Легко адсорбируют полярные и неполярные молекулы, является в крови переносчиком многих веществ

Глобулины

Группа разнообразных белков с молекулярной массой до 100 кД, слабокислые или нейтральные, поэтому они слабо гидратированы, менее устойчивы и легче осаждаются, что используется в клинической диагностике в „осадочных” пробах (тимоловая, Вельтмана). Часто содержат углеводные компоненты.

При электрофорезе разделяются, как минимум, на **4 фракции** – α_1 , α_2 , β и γ .

Функция:

Часть альфа-глобулинов обладает антипротеазной активностью, что защищает белки крови от преждевременного разрушения. Гамма-глобулины являются антителами и обеспечивают иммунную защиту организма.

Некоторые глобулины способны к связыванию определенных веществ: трансферрин (переносчик Fe), церулоплазмин (переносчик Си), гаптоглобин (переносчик гемоглобина), гемопексин (переносчик тема).

Гистоны

Белки массой около 24 кД. Обладают выраженными основными свойствами, поэтому при физиологических рН заряжены положительно и связываются с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК). Существуют 5 типов гистонов:

- Н1 – очень богат Лиз (29%),
- Н2а – умеренно богат Лиз (11%) и Arg (9,5%),

- H2b – умеренно богат Лиз (16%) и Арг (6,5%),
- H3 – умеренно богат Лиз (10%) и Арг (13,5%),
- H4 – умеренно богат Лиз (11%) и Арг (14%).

Радикалы аминокислот в составе гистонов могут быть ферментативно метилированы, ацетилированы или фосфорилированы. Это изменяет суммарный заряд и другие свойства белков.

Функция:

1. Регулируют активность генома, а именно – препятствуют транскрипции,
2. Структурная – стабилизируют пространственную структуру ДНК.

Протамины

Это белки массой от 4 кД до 12 кД, у ряда организмов они являются заменителями гистонов, есть в спермиях. Отличаются резко увеличенным содержанием аргинина (до 80%). **Функция** – структурная.

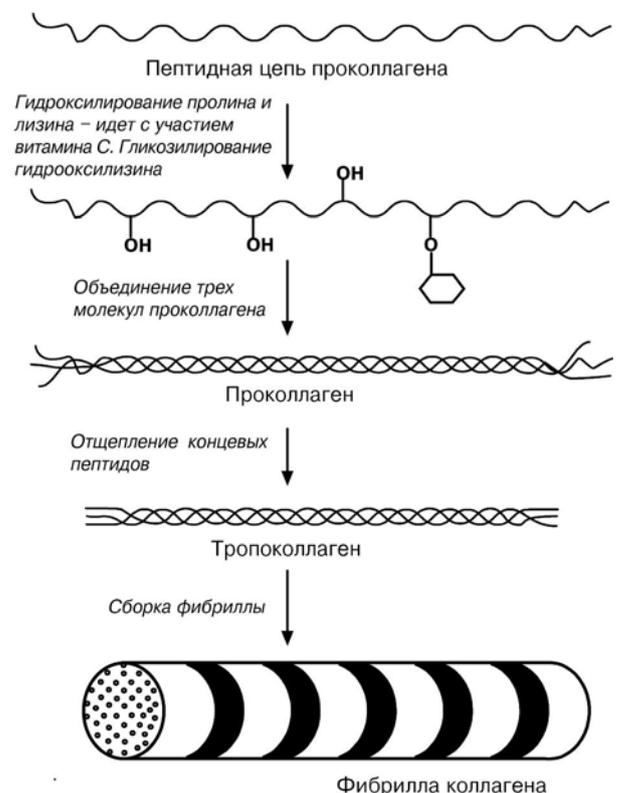
Коллаген

Фибриллярный белок с уникальной структурой. Обычно содержит моносахаридные (галактоза) и дисахаридные (галактоза-глюкоза) остатки, соединенные с ОН-группами некоторых остатков гидроксипролина. Составляет основу межклеточного вещества соединительной ткани сухожилий, кости, хряща, кожи, но имеется, конечно, и в других тканях.

Полипептидная цепь коллагена включает 1000 аминокислот и состоит из повторяющегося триплета [Гли-А-В], где А и В – любые, кроме глицина аминокислоты. В основном это аланин, его доля составляет 11%, доля пролина и гидроксипролина – 21%. Таким образом, на другие аминокислоты приходится всего 33%. Структура пролина и гидроксипролина не позволяет образовать α -спиральную структуру, из-за этого образуется левозакрученная спираль, где на один виток приходится 3 аминокислотных остатка.

Дополнение

Гидроксилирование пролина осуществляет фермент пролилгидроксилаза, железосодержащий фермент, для его полноценной работы необходим витамин С (аскорбиновая кислота). Недостаточность аскорбиновой кислоты в пище обуславливает возникновение цинги. Приматы и морские свинки утратили способность синтезировать аскорбиновую кислоту и, поэтому, должны получать ее с пищей. Являясь сильным восстановительным агентом, аскорбиновая кислота предохраняет от инактивации пролилгидроксилазу, поддерживая восстановленное состояние атома железа в ферменте. Коллаген, синтези-



рованный в отсутствие аскорбиновой кислоты, оказывается недогидроксилированным и не может образовывать нормальные по структуре волокна, что приводит к поражению кожи и ломкости сосудов.

Молекула коллагена построена из 3 полипептидных цепей, сплетенных между собой в плотный жгут – тропоколлагена (длина=300 нм, d=1,6 нм). Полипептидные цепи прочно связаны между собой через ϵ -аминогруппы остатков лизина. Тропоколлаген формирует крупные коллагеновые фибриллы (d=10-300 нм). Фибриллы очень прочны, они прочнее стальной проволоки равного сечения. Поперечная исчерченность фибриллы обусловлена смещением молекул тропоколлагена друг относительно друга на 1/4 их длины.

В коже фибриллы образуют нерегулярно сплетенную и очень густую сеть – выделанная кожа представляет собой почти чистый коллаген.

Дополнение

Время полужизни коллагена исчисляется неделями и месяцами. Ключевую роль в его обмене играет коллагеназа, расщепляющая тропоколлаген на 1/4 расстояния с С-конца между Гли и Лей.

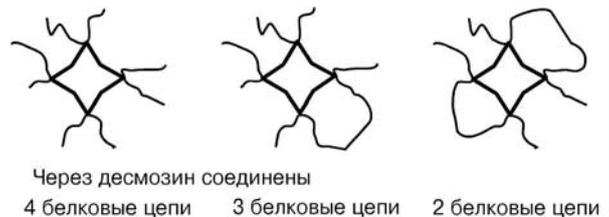
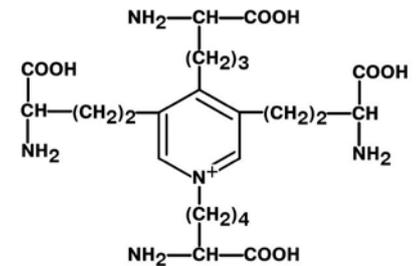
В результате распада коллагена образуется гидроксипролин. При поражении соединительной ткани (болезнь Пейджета, гиперпаратиреозидизм) экскреция гидроксипролина возрастает и имеет диагностическое значение. По мере старения организма в тропоколлагене образуется все большее число поперечных связей, что делает фибриллы коллагена в соединительной ткани более жесткими и хрупкими. Это ведет к повышенной ломкости кости и снижению прозрачности роговицы глаза в старческом возрасте.

Эластин

В общих чертах схож с коллагеном. Находится в связках, эластичном слое сосудов. Структурной единицей является тропоэластин с ММ=72000 и длиной 800 аминокислотных остатков. В нем гораздо больше лизина, валина, аланина и меньше гидроксипролина. Отсутствие пролина обуславливает наличие спиральных эластичных участков.

Характерной особенностью эластина является наличие своеобразной структуры – десмозина, который объединяет белковые цепи в системы, способные растягиваться во всех направлениях.

α -Аминогруппы и α -карбоксильные группы десмозина включаются в образование пептидных связей одного или нескольких белков.



СЛОЖНЫЕ БЕЛКИ

У сложных белков, кроме белковой цепи, имеется дополнительная небелковая группа. Она называется **лиганд**, то есть молекула, связанная с белком. В случае, если лиганд несет структурную и/или функциональную нагрузку, он называется **протетической группой**. В качестве лиганда может выступать все, что угодно:

- молекулы выполняющие в белке структурную функцию – липиды, углеводы, нуклеиновые кислоты, минеральные элементы, какие-либо другие органические соединения: гем в гемоглобине, углеводы в гликопротеинах, ДНК и РНК в нуклеопротеинах, медь в церулоплазмине;
- переносимые белками молекулы: железо в трансферрине, гемоглобин в гаптоглобине, гем в гемопексине;
- субстраты для ферментов – любые молекулы и даже другие белки.

Узнавание лиганда обеспечивается:

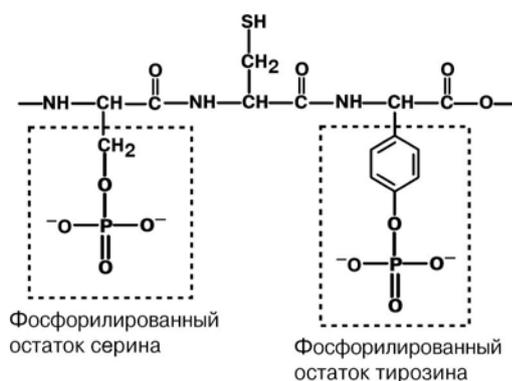
- комплементарностью структуры центра связывания белка структуре лиганда, проще говоря, пространственным и химическим соответствием белка и лиганда – как ключ и замок, которые, не являясь одинаковыми, прекрасно подходят друг к другу. Например, соответствие фермента и субстрата;
- иногда узнавание может зависеть от реакционной способности атома, к которому присоединяется лиганд. Например, связывание кислорода железом гемоглобина.

Фосфопротеины

Это белки, в которых присутствует фосфатная группа, она связывается с пептидной цепью через остатки тирозина, серина, треонина (т.е. тех аминокислот, которые содержат ОН-группу).

Фосфорная кислота может выполнять:

1. **Структурную** роль, например, казеин, овоальбумин.
2. **Функциональную** роль. В клетке присутствует много белков, которые связаны с фосфатом не постоянно, а в зависимости от активности метаболизма. Белок может многократно переходить в фосфорилированную или в дефосфорилированную форму. Фосфатные группы играют регулируемую роль в работе ферментов.



Например, 1) гликогенсинтаза и гликогенфосфорилаза, 2) гистоны в фосфорилированном состоянии менее прочно связываются с ДНК и активность генома возрастает.

Липопротеины

К липопротеинам, строго говоря, принадлежат только белки, содержащие ковалентно связанные липиды.

Однако традиционно, к липопротеинам относят и надмолекулярные образования, выполняющие транспортную функцию и состоящие из множества молекул всех классов липидов и белков.

Структуру транспортных липопротеинов можно сравнить с орехом, в них имеется скорлупа и ядро. Скорлупа является гидрофильной, ядро – гидрофобное. Ядро формируют неполярные эфиры холестерина и триацилглицеролы. В поверхностном слое находятся фосфолипиды, холестерин, белки.

Выделяют четыре класса липопротеинов:

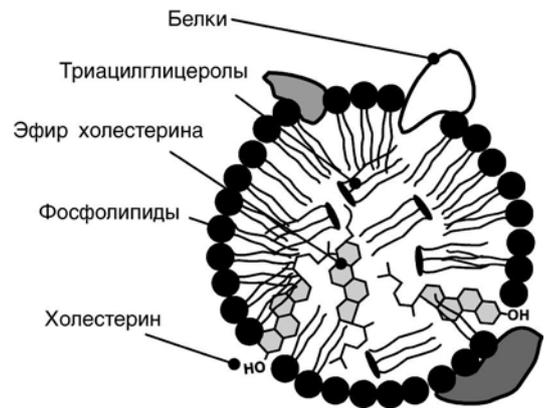
- хиломикроны (ХМ);
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП, α -липопротеины, α -ЛП);
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП, β -липопротеины, β -ЛП);
- липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, пре- β -липопротеины, пре- β -ЛП).

Липопротеины различаются по составу, т.е. по соотношению триацилглицеролов, холестерина и его эфиров, фосфолипидов, белков:

Хиломикроны (до 90% липидов)
ЛПОНП
ЛПНП
ЛПВП (до 80% белков)



Увеличение количества белка
Увеличение количества фосфолипидов
Уменьшение количества триацилглицеролов



Белки в липопротеинах называются апобелками, их выделяют несколько видов: А, В, С, D. В каждом типе липопротеинов преобладают соответствующие ему апобелки.

Хромопротеины

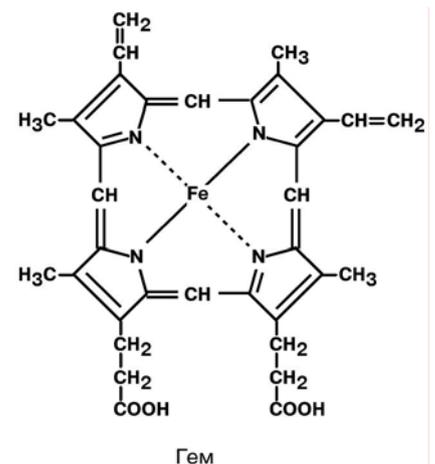
Содержат окрашенные простетические группы. Сюда относят гемопроотеины (содержат гем), ретинальпротеины (содержат витамин А), флавопротеины (содержат витамин В2), кобамидпротеины (содержат витамин В12)

Гемопроотеины

Подразделяются на неферментативные (гемоглобин, миоглобин) и ферменты (цитохромы, каталаза, пероксидаза). Небелковой частью их является гем – структура, включающая в себя порфириновое кольцо (состоящее из 4 пиррольных колец) и иона Fe^{2+} . Железо связывается с порфириновым кольцом двумя координационными и двумя ковалентными связями, одна ковалентная связь.

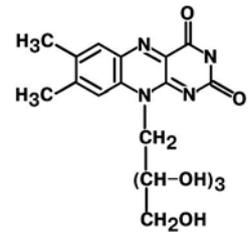
Цитохромы

Разделяются на типы а, b, с, d. Кроме того, они отличаются аминокислотным составом пептидных цепей и числом цепей. Все они неспособны связывать кислород, кроме цитохрома аз, который содержит ионы меди. Цитохромы находятся в составе дыхательной цепи митохондрий и цепи микросомального окисления.

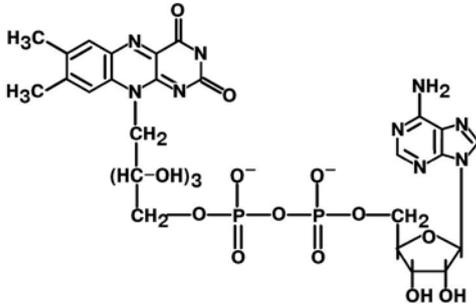


Флавопротеины

Являются ферментами окислительно-восстановительных реакций, содержат производные витамина В2 – флавиномононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД).



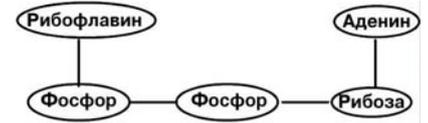
Витамин В2 – рибофлавин



Флавинадениндинуклеотид (ФАД)



Флавиномононуклеотид (ФМН)



Флавинадениндинуклеотид (ФАД)

Гликопротеины

Это белки, содержащие углеводный компонент, ковалентно присоединенный к полипептидной основе. Содержание углеводов варьирует от 1 до 85% по массе. Сахаридный остаток:

- изменяет свойства белков (заряд, растворимость, термолабильность)
- защищает белок от протеолиза вне и внутри клетки
- придает биологическую активность
- влияет на проникновение через мембраны, внутриклеточную миграцию, сортировку и секрецию белков
- определяет межклеточное взаимодействие

Выделяют два подкласса белков, содержащих углеводы: **протеоглики** и **гликопротеины**. Между этими подклассами имеются существенные отличия:

Гликопротеины

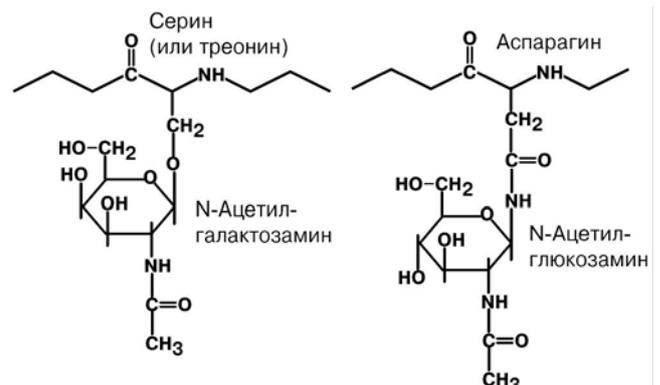
- Доля углеводов 15-20%
- Не содержат уоновых кислот
- Углеводные цепи содержат не более 15 звеньев
- Углевод имеет нерегулярное строение

Для собственно гликопротеинов характерно низкое содержание углеводов. Они присоединены либо N-гликозидной связью к амидному азоту аспарагина, либо O-гликозидной связью к гидроксигруппе остатка серина, треонина, гидроксилизина.

Углевод имеет **нерегулярное** строение и содержит маннозу, галактозу, глюкозу, их аминокислотные производные, N-ацетилнейраминную кислоту.

Протеоглики

- Доля углеводов 80-85%
- Имеются уоновые кислоты
- Углеводные цепи крайне велики
- Углевод имеет регулярное строение

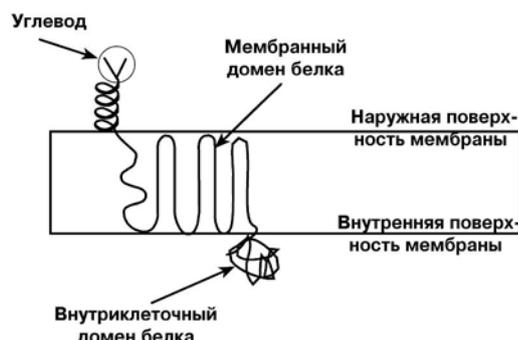


Углеводный компонент *никогда не участвует в главной функции белка*, т.е. не входит в состав каталитического центра или зоны связывания ферментов, активные участки регуляторных белков и т.п.

Функции гликопротеинов

1. Структурная – клеточная стенка бактерий, костный матрикс.
2. Защитная
 - антитела, интерферон
 - факторы свертывания крови – протромбин, фибриноген
3. Транспорт веществ в крови и через мембраны – трансферрин, транскортин, альбумин, Na^+ , K^+ -АТФаза
4. Гормональная – гонадотропин, адренокортикотропный гормон, тиреотропин.
5. Ферментативная – холинэстераза, нуклеаза.
6. Рецепторная – присоединение эффектора приводит к изменению конформации белка-рецептора, что вызывает внутриклеточный ответ.

К **гликопротеинам** относятся тиреотропный и адренокортикотропный гормоны, трансферрин, коллаген, эластин, фибриноген, многие рецепторы являются гликопротеинами. В составе гликопротеинов обнаруживают N-ацетилгексозамины, гексозы, пентозы, сиаловые кислоты. Т



Дополнение

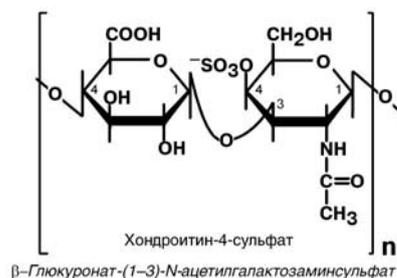
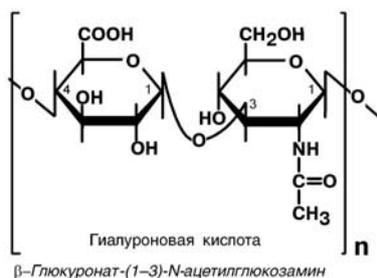
Группы крови АВО определяются наличием в определенных молекулах N-ацетилгалактозамина (группа А), галактозы (группа В), или полным отсутствием производных этого сахара (группа 0).

Следующая группа гликопротеинов – **ПРОТЕОГЛИКАНЫ** – характеризуется наличием полисахаридов, состоящих из повторяющихся дисахаридных остатков.

Дисахариды включают в себя уоновую кислоту и аминоксахар. Дублируясь, дисахариды образуют олиго- и полисахаридные цепи – *гликаны*. Можно встретить разные названия – *кислые гетерополисахариды* (имеют много кислотных групп), *гликозаминогликаны* (содержат аминокгруппы), *мукополисахариды*. Эти молекулы входят в состав протеогликанов – сложных белков, функцией которых является заполнение межклеточного пространства и удержание здесь воды, также они выступают как смазочный и структурный компонент суставов и других тканевых структур.

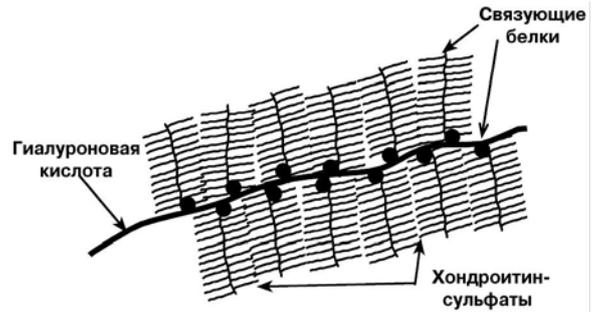
Углеводная часть, аналогично с гликопротеинами, связывается с белком через остатки серина и аспарагина.

Основными представителями **гликозаминогликанов** является гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты, кератансульфаты и дерматансульфаты, гепарин.



Функции протеогликанов

Протеогликаны особенно значимы для межклеточного пространства, особенно соединительной ткани, в которое погружены коллагеновые волокна. При помощи электронной микроскопии выяснено, что они имеют древовидную структуру. Молекулы гликанов весьма гидрофильны, создают сетчатую желеподобную структуру и заполняют пространство между клетками, являясь преградой для крупных молекул и микроорганизмов.



Нуклеопротеины

Содержатся в рибосомах, хромосомах, вирусах. Небелковым компонентом является нуклеиновая кислота.

В хромосомах нуклеиновая кислота представлена дезоксирибонуклеиновой кислотой (**ДНК**) и соединяется с **гистонами**, формируя хроматин.

В рибосомах рибонуклеиновая кислота (**РНК**) связывается со специфическими **рибосомальными белками**.

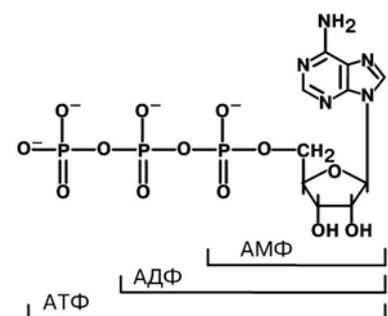
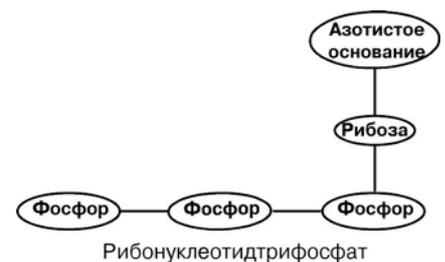
Дополнение

В вирусах нуклеиновая кислота обеспечивает воспроизведение вируса в поражаемой клетке, а белковая часть позволяет взаимодействовать с мембраной клетки-хозяина, сохранять вирусную ДНК или РНК, осуществлять некоторые специфические ферментативные реакции.

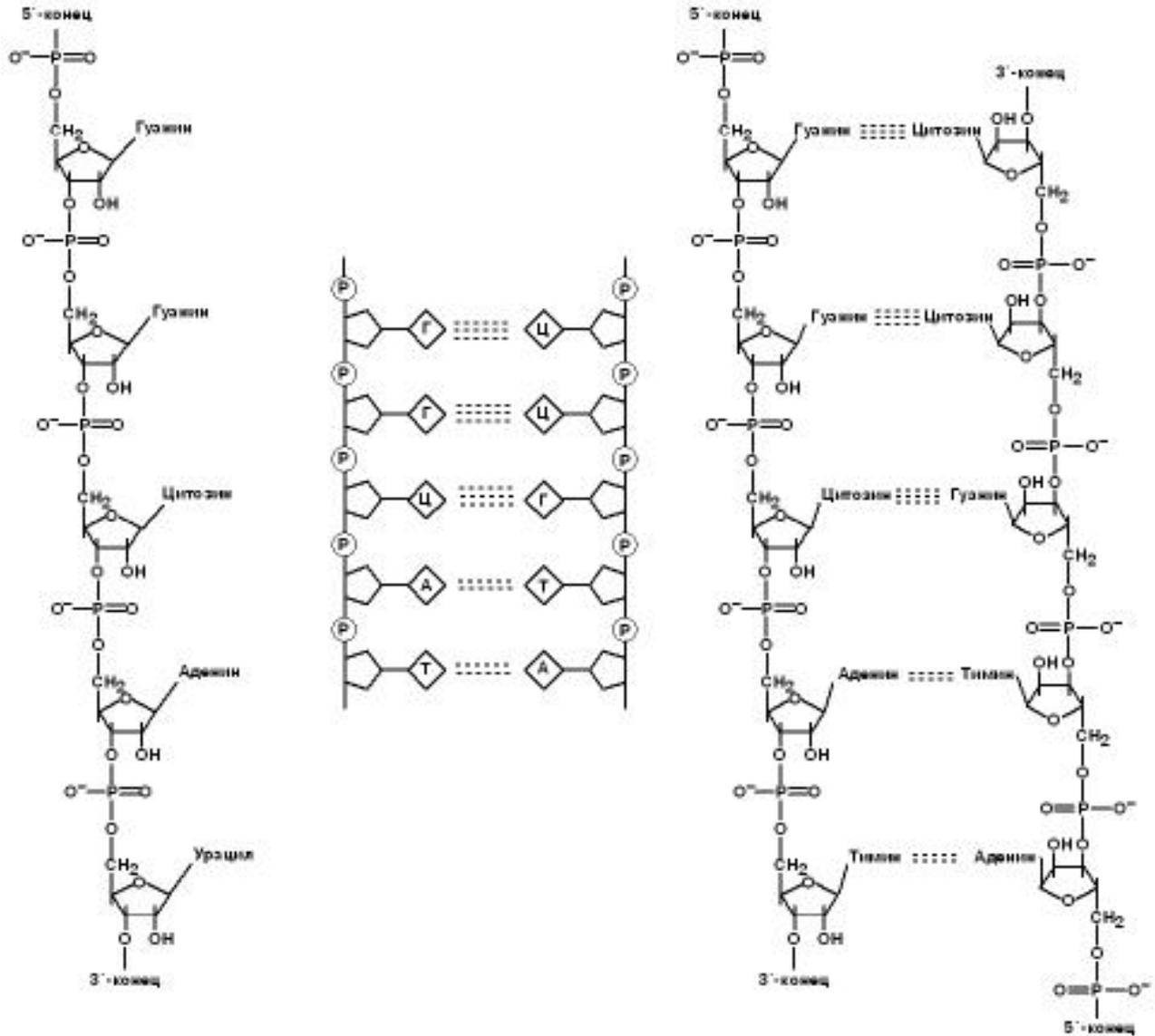
Нуклеиновые кислоты являются полимерными молекулами и состоят из мономеров, называемых **нуклеотидами**. Нуклеотид содержит фосфорную кислоту (один, два или три остатка), сахар (рибозу или дезоксирибозу), азотистое основание (аденин, гуанин, цитозин, урацил либо тимин).

Связываясь через фосфатные остатки, нуклеотиды образуют длинные цепочки – нуклеиновые кислоты.

Сахарофосфатный остов в ДНК и РНК заряжен **отрицательно** благодаря заряду фосфатных групп. В то же время пуриновые и пиримидиновые основания **гидрофобны**.



Цепи ДНК и РНК обладают направленностью, т.е. имеют 3'-конец и 5'-конец. В ДНК цепи антипараллельны, т.е. направлены в разные стороны и комплементарны (соответствие А=Т, Г=Ц).



Гистоны образуют нуклеосомы (укорочение в 7 раз), далее суперспираль и „суперсуперспираль“. Тем самым они участвуют в плотной упаковке ДНК при формировании хромосом. Благодаря гистонам размеры ДНК уменьшаются в тысячи раз: ведь длина ДНК достигает 6-9 см (10^{-1}), а размеры хромосом – всего несколько микрометров (10^{-6})

