

СОДЕРЖАНИЕ

МОДУЛЬ 1. СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

(Н.П. ВОЛКОВА)

Модульная единица 1. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МОНОМЕРНЫХ БЕЛКОВ И ОСНОВЫ ИХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

Темы:

- 1.1. Структурная организация белков.
Этапы формирования нативной конформации белков 16
- 1.2. Основы функционирования белков. Лекарства как лиганды, влияющие на функцию белков. 25
- 1.3. Денатурация белков и возможность их спонтанной ренативации 29

Модульная единица 2. ОЛИГОМЕРНЫЕ БЕЛКИ КАК МИШЕНИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ МНОГООБРАЗИЕ БЕЛКОВ. МЕТОДЫ РАЗДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ БЕЛКОВ

Темы:

- 1.4. Особенности строения и функционирования олигомерных белков на примере гемоглобина 39
- 1.5. Поддержание нативной конформации белков в условиях клетки. 48
- 1.6. Многообразие белков. Семейства белков на примере иммуноглобулинов 50
- 1.7. Физико-химические свойства белков и методы их разделения 55

МОДУЛЬ 2. ЭНЗИМОЛОГИЯ (Н.Н. БЕЛУШКИНА, А.И. ГЛУХОВ)

Модульная единица 1. ФЕРМЕНТЫ КАК БЕЛКОВЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ

Темы:

- 2.1. Свойства ферментов как белковых катализаторов. 66
- 2.2. Активный центр: специфичность действия ферментов 67
- 2.3. Механизм действия ферментов. 68
- 2.4. Кофакторы и коферменты 70
- 2.5. Классификация и номенклатура ферментов. 73
- 2.6. Основы кинетики ферментативного катализа 76

Модульная единица 2. РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ. МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНЗИМОЛОГИИ

Темы:

- 2.7. Ингибиторы активности ферментов. 87
- 2.8. Регуляция активности ферментов 92

- 2.9. Применение ферментов в медицине 99
2.10. Энзимопатии. 103

МОДУЛЬ 3. МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ (С.А. СИЛАЕВА, А.И. ГЛУХОВ, В.А. ГОЛЕНЧЕНКО)

Модульная единица 1. БИОСИНТЕЗ ДНК И РНК. РЕПАРАЦИЯ ОШИБОК И ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК

Темы:

- 3.1. Строение и функции ДНК и РНК 114
3.2. Биосинтез ДНК (репликация) 118
3.3. Репарация ошибок и повреждений ДНК 122
3.4. Биосинтез РНК (транскрипция).
Посттранскрипционные модификации РНК 124

Модульная единица 2. БИОСИНТЕЗ БЕЛКОВ. ИНГИБИТОРЫ МАТРИЧНЫХ БИОСИНТЕЗОВ. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ГЕНОВ

Темы:

- 3.5. Трансляция как механизм перевода генетической информации в фенотипические признаки 135
3.6. Ингибиторы матричных биосинтезов: лекарственные препараты, яды и бактериальные токсины 140
3.7. Механизмы адаптивной регуляции активности генов у прокариотов и эукариотов 141

Модульная единица 3. МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ И ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАЗНООБРАЗИЯ БЕЛКОВ У ЭУКАРИОТОВ. ПОЛИМОРФИЗМ БЕЛКОВ, НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ. ДНК-ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

Темы:

- 3.8. Механизмы, обеспечивающие разнообразие белков у эукариотов 153
3.9. Механизмы генетической изменчивости: эволюционная изменчивость, полиморфизм белков. Наследственные болезни .. 157
3.10. Использование рекомбинантных ДНК в медицине. 160

МОДУЛЬ 4. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН (В.А. ГОЛЕНЧЕНКО, Ю.П. БОРИСОВ)

Темы:

- 4.1. Общая характеристика мембран. Строение и состав мембран ... 172
4.2. Транспорт веществ через мембраны 177
4.3. Трансмембранная передача сигналов 180

МОДУЛЬ 5. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН (Л.В. АВДЕЕВА, Г.В. РУБЦОВА, А.Е. ГУБАРЕВА)

Модульная единица 1. ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ. ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ. МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ЦЕПЬ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ. ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

Темы:

- | | |
|--|-----|
| 5.1. Взаимосвязь обмена веществ и энергии | 202 |
| 5.2. Тканевое дыхание. | 204 |
| 5.3. Митохондриальная цепь переноса электронов | 205 |
| 5.4. Сопряжение тканевого дыхания и синтеза АТФ. | 206 |
| 5.5. Дыхательный контроль. | 208 |
| 5.6. Разобщение дыхания и синтеза АТФ. | 208 |
| 5.7. Терморегуляторная функция дыхания | 209 |
| 5.8. Ингибиторы дыхания | 212 |

Модульная единица 2. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП КАТАБОЛИЗМА ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВ. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ И ОБЩИЙ ПУТИ КАТАБОЛИЗМА

Темы:

- | | |
|---|-----|
| 5.9. Заключительный этап катаболизма пищевых веществ.
Специфические и общий пути катаболизма | 219 |
| 5.10. Анаболические функции общего пути (ОПК) | 224 |
| 5.11. Регуляция энергетического обмена | 225 |
| 5.12. Гипоэнергетические состояния | 228 |

МОДУЛЬ 6. ОБМЕН УГЛЕВОДОВ (Т.Л. АЛЕЙНИКОВА, Н.Н. БЕЛУШКИНА)

Модульная единица 1. СТРОЕНИЕ, ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ. СИНТЕЗ И МОБИЛИЗАЦИЯ ГЛИКОГЕНА, РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ. НАРУШЕНИЯ ПЕРЕВАРИВАНИЯ УГЛЕВОДОВ, СИНТЕЗА И МОБИЛИЗАЦИИ ГЛИКОГЕНА

Темы:

- | | |
|--|-----|
| 6.1. Основные углеводы пищи. Строение, переваривание и всасывание | 236 |
| 6.2. Трансмембранный перенос глюкозы и других моносахаридов из кишечника в кровь и из крови в клетки тканей.
Пути превращения глюкозы в клетках | 238 |
| 6.3. Синтез гликогена (гликогеногенез), мобилизация гликогена (гликогенолиз). Регуляция процессов. | 241 |
| 6.4. Нарушения переваривания и всасывания углеводов, синтеза и распада гликогена. | 250 |

**Модульная единица 2. КАТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ.
ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ПУТЬ ПРЕВРАЩЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ****Темы:**

- 6.5. Катаболизм глюкозы: аэробный и анаэробный гликолиз, аэробный распад глюкозы до CO_2 и H_2O 262
- 6.6. Биологическое значение катаболизма глюкозы, регуляция процесса 265
- 6.7. Пентозофосфатный путь превращения глюкозы 271

Модульная единица 3. ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ**Темы:**

- 6.8. Синтез глюкозы (глюконеогенез) 284
- 6.9. Регуляция гликолиза и глюконеогенеза в печени 288
- 6.10. Регуляция содержания глюкозы в крови, гиперглюкоземия 293

МОДУЛЬ 7. БИОХИМИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА*(Л.Е. АНДРИАНОВА, С.А. ЛЕСНИЧУК, С.Н. СИЛУЯНОВА)***Темы:**

- 7.1. Коллаген 302
- 7.2. Эластин 310
- 7.3. Гетерополисахариды межклеточного матрикса 311
- 7.4. Неколлагеновые структурные белки межклеточного матрикса... 314
- 7.5. Структурная организация межклеточного матрикса (суставной хрящ, базальные мембраны, субэпителиальные слои) 316

МОДУЛЬ 8. ОБМЕН ЛИПИДОВ (А.Е. ГУБАРЕВА, Н.В. ЧЕРНИКОВА)**Модульная единица 1. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ОСНОВНЫХ ЛИПИДОВ
ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА. ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ
ЛИПИДОВ. ТРАНСПОРТ ЖИРОВ ХИЛОМИКРОНАМИ****Темы:**

- 8.1. Строение и функции основных липидов организма человека . . 326
- 8.2. Переваривание и всасывание жиров. Ресинтез жиров в клетках слизистой оболочки кишечника 329
- 8.3. Хиломикроны – транспортная форма экзогенных жиров. 331

Модульная единица 2. БИОСИНТЕЗ ВЫСШИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ЖИРОВ**Темы:**

- 8.4. Биосинтез высших жирных кислот и его регуляция 343
- 8.5. Биосинтез жиров в печени и жировой ткани. Регуляция синтеза жиров 350
- 8.6. Ожирение 353

Модульная единица 3. ЖИРЫ, ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА КАК ИСТОЧНИКИ ЭНЕРГИИ. ЭЙКОЗАНОИДЫ: СТРОЕНИЕ, СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

Темы:

- 8.7. Мобилизация жира. Гормональная регуляция мобилизации жиров 361
- 8.8. β -Окисление жирных кислот – источник энергии для синтеза АТФ. Регуляция β -окисления. 363
- 8.9. Кетоновые тела: синтез и катаболизм. Кетоацидоз 367
- 8.10. Производные полиеновых кислот – эйкозаноиды: строение, биосинтез и биологическое действие. 371

Модульная единица 4. ОБМЕН ХОЛЕСТЕРОЛА, ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ И ТРАНСПОРТ КРОВЬЮ. ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ. БИОСИНТЕЗ И ФУНКЦИИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ. ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Темы:

- 8.11. Холестерол, биологические функции, поступление с пищей и транспорт кровью экзогенного холестерина 385
- 8.12. Биосинтез холестерина и его регуляция 387
- 8.13. Биосинтез желчных кислот и их роль в поддержании гомеостаза холестерина в организме. Биохимия желчнокаменной болезни .. 391
- 8.14. Роль липопротеинов в транспорте холестерина. 393
- 8.15. Типы дислипидемий. Биохимические основы патогенеза и лечения атеросклероза. 396

МОДУЛЬ 9. ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ (Н.В. ЛИХАЧЕВА, О.В. КОРЛЯКОВА)

Модульная единица 1. РОЛЬ БЕЛКОВ В ПИТАНИИ. ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ И ВСАСЫВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ. ПРОЦЕССЫ ТРАНСАМИНИРОВАНИЯ И ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ

Темы:

- 9.1. Роль белков в питании. Азотистый баланс 408
- 9.2. Переваривание белков в желудке и кишечнике, всасывание аминокислот 409
- 9.3. Трансаминирование и дезаминирование аминокислот 417

Модульная единица 2. ИСТОЧНИКИ АММИАКА В ОРГАНИЗМЕ, ПРИЧИНЫ ЕГО ТОКСИЧНОСТИ И СПОСОБЫ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ. ГИПЕРАММОНИЕМИЯ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕЗАЗОТИСТЫХ ОСТАТКОВ АМИНОКИСЛОТ

Темы:

- 9.4. Обмен аммиака: источники, превращение в тканях 429
- 9.5. Орнитиновый цикл и его биологическая роль 433
- 9.6. Гипераммониемия и ее причины 437
- 9.7. Пути использования безазотистых остатков аминокислот 440
- 9.8. Биосинтез заменимых аминокислот 442

Модульная единица 3: ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ОТДЕЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ: СЕРИНА, ГЛИЦИНА, МЕТИОНИНА, ФЕНИЛАЛАНИНА, ТИРОЗИНА И ГИСТИДИНА. РОЛЬ ВИТАМИНОВ В₁₂, В₆ И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ. ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ФЕНИЛАЛАНИНА И ТИРОЗИНА. СИНТЕЗ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ИНАКТИВАЦИЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

Темы:

- 9.9. Обмен серина и глицина. Роль фолиевой кислоты 453
- 9.10. Обмен метионина. Реакции трансметилирования. 456
- 9.11. Обмен фенилаланина, тирозина и гистидина в разных тканях . . . 460
- 9.12. Заболевания, связанные с нарушением обмена фенилаланина и тирозина 463
- 9.13. Биогенные амины: синтез, инактивация, биологическая роль . . 465

МОДУЛЬ 10. ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ (С.А. СИЛАЕВА, О.И. ТУНЦОВА)

Темы:

- 10.1. Биосинтез и катаболизм пуриновых рибонуклеотидов.
Заболевания, связанные с нарушением их метаболизма 477
- 10.2. Биосинтез и катаболизм пиримидиновых рибонуклеотидов.
Оротацидурия 481
- 10.3. Биосинтез дезоксирибонуклеотидов. Иммунодефициты. 484
- 10.4. Механизмы действия противовирусных и противоопухолевых препаратов на ферменты синтеза рибо- и дезоксирибонуклеотидов 487

МОДУЛЬ 11. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА (С.А. ВОРОБЬЕВА, Л.В. АВДЕЕВА)

Модульная единица 1. РОЛЬ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ, ЛИПИДОВ, АМИНОКИСЛОТ ПРИ НОРМАЛЬНОМ РИТМЕ ПИТАНИЯ

Темы:

- 11.1. Роль гормонов в регуляции метаболизма 497
- 11.2. Механизмы передачи гормональных сигналов в клетки 499
- 11.3. Строение и биосинтез гормонов. 500
- 11.4. Регуляция обмена основных энергоносителей при нормальном ритме питания. 507
- 11.5. Изменение метаболизма при гипо- и гиперсекреции гормонов . . 511

Модульная единица 2. БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ ГОЛОДАНИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Темы:

- 11.6. Изменения гормонального статуса и метаболизма при голодании и физической работе 520
- 11.7. Изменения гормонального статуса и метаболизма при сахарном диабете. 523

**Модульная единица 3. РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА.
РОЛЬ ВАЗОПРЕССИНА, АЛЬДОСТЕРОНА И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ
СИСТЕМЫ. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА Ca^{2+} И ФОСФАТОВ**

Темы:

- 11.8. Регуляция водно-солевого обмена 533
 11.9. Регуляция обмена кальция и фосфатов. Строение, синтез
 и механизм действия паратгормона, кальцитриола
 и кальцитонина 539

**МОДУЛЬ 12. ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ПЕЧЕНИ
(С.Н. СИЛУЯНОВА, С.А. ЛЕСНИЧУК, Л.Е. АНДРИАНОВА, Е.Г. ЗЕЗЕРОВ)**

Темы:

- 12.1. Механизмы обезвреживания токсических веществ 550
 12.2. Обезвреживание продуктов катаболизма аминокислот,
 образующихся в кишечнике. 555
 12.3. Биотрансформация лекарств..... 557
 12.4. Метаболизм и обезвреживание этанола 559
 12.5. Химический канцерогенез 561

**МОДУЛЬ 13. МЕТАБОЛИЗМ ГЕМА И ОБМЕН ЖЕЛЕЗА
(Т.А. ТИТОВА, С.Н. СИЛУЯНОВА)**

Темы:

- 13.1. Синтез гема и его регуляция..... 570
 13.2. Обмен железа..... 572
 13.3. Катаболизм гема 575

МОДУЛЬ 14. БИОХИМИЯ КРОВИ (Т.А. ТИТОВА)

Темы:

- 14.1. Метаболизм эритроцитов..... 585
 14.2. Особенности метаболизма фагоцитирующих клеток 588
 14.3. Основные биохимические механизмы гемостаза 589
 14.4. Основные свойства белковых фракций крови и значение
 их определения для диагностики заболеваний 599

Предметный указатель 609

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.

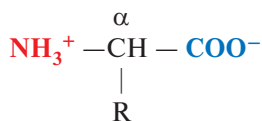
Знать:

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.

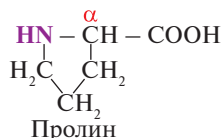
1. Аминокислоты, входящие в состав белков. Пептидная связь. Белки — полимеры, построенные из мономеров — 20 α -аминокислот, общая формула которых



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^+ , $=\text{NH}_2^+$, $\text{NH}_2 - \overset{|}{\text{C}} = \text{NH}_2^+$;
- 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

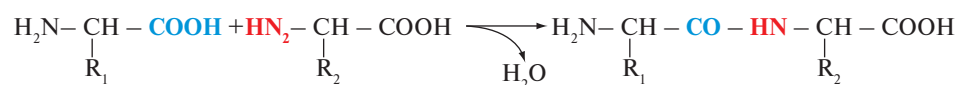


Аминокислоты различаются по растворимости в воде. Это связано со способностью радикалов взаимодействовать с водой (гидратироваться).

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.)

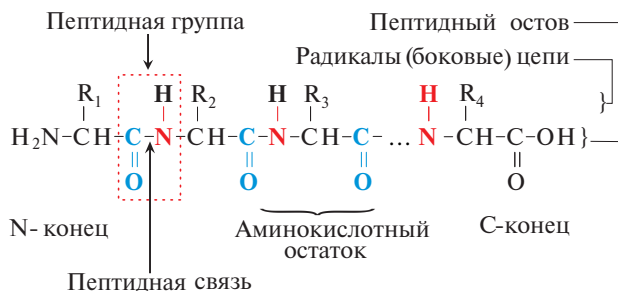
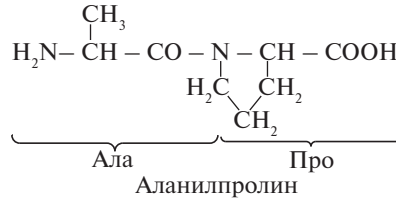


Рис. 1.1. Термины, используемые при описании строения пептидов

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 – С-концевым. Пептиды записывают и читают с N-конца к С-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).

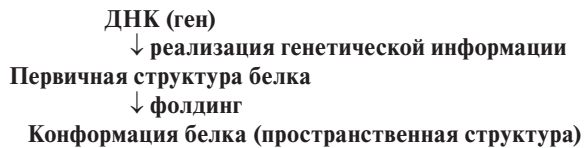


Рис. 1.2. Взаимосвязь между генотипом и конформацией белков, синтезирующихся в организме индивидуума

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 вторичной 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).

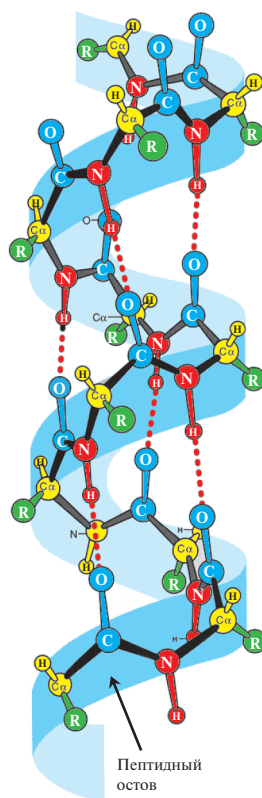


Рис. 1.3. Вторичная структура белка — α -спираль

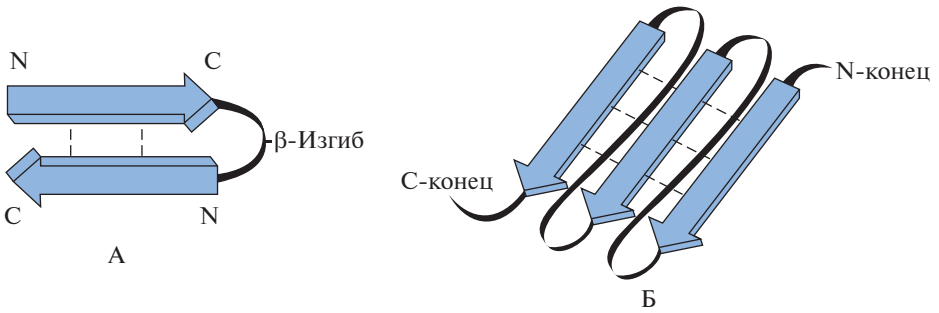


Рис. 1.4. Параллельные и антипараллельные β -складчатые структуры
 β -структуры обозначены широкими стрелками: А — Антипараллельная β -структура. Б — Параллельные β -складчатые структуры

В некоторых белках β -структуры могут формироваться за счет образования водородных связей между атомами пептидного остова разных полипептидных цепей.

В белках также встречаются **области с нерегулярной вторичной структурой**, к которым относят изгибы, петли, повороты полипептидного остова. Они часто располагаются в местах, где меняется направление пептидной цепи, например, при формировании параллельной β -складчатой структуры.

По наличию α -спиралей и β -структур глобулярные белки могут быть разделены на четыре категории.

В **первую категорию** включены белки, в которых имеются только α -спирали, например, миоглобин и гемоглобин (рис. 1.5).

Во **вторую категорию** входят белки, в которых имеются и α -спирали, и β -структуры, например триозофосфатизомераза или похожий по структуре домен пируваткиназы (рис. 1.6).

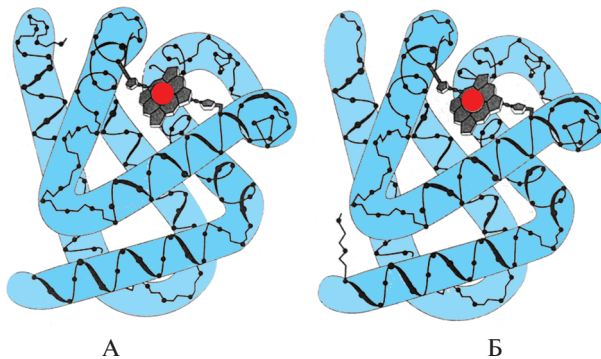


Рис. 1.5. Вторичная структура миоглобина (А) и β -цепи гемоглобина (Б), содержащие восемь α -спиралей

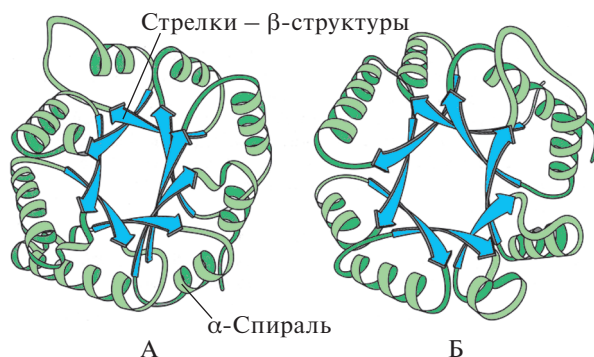


Рис. 1.6. Вторичная структура триозофосфатизомеразы и домена пируваткиназы

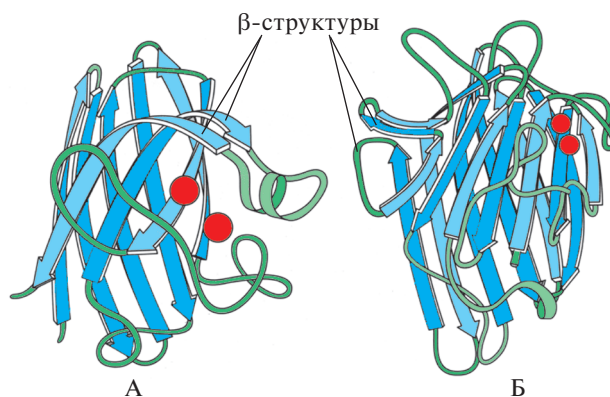


Рис. 1.7. Вторичная структура константного домена иммуноглобулина (А) и фермента супероксиддисмутазы (Б)

В **третью категорию** включены белки, имеющие только вторичную β -структуру. Такие структуры обнаружены в иммуноглобулинах, ферменте супероксиддисмутазе (рис. 1.7).

В **четвертую категорию** включены белки, имеющие в своем составе незначительное количество регулярных вторичных структур. К таким белкам можно отнести небольшие, богатые цистеином белки или металлопротеины.

Третичная структура белка — тип конформации, образующийся за счет взаимодействий между радикалами аминокислот, которые могут находиться на значительном расстоянии друг от друга в пептидной цепи. Большинство белков при этом формируют пространственную структуру, напоминающую глобулу (глобулярные белки).

Так как гидрофобные радикалы аминокислот имеют тенденцию к объединению с помощью так называемых **гидрофобных взаимодействий** и межмолекулярных ван-дер-ваальсовых сил, внутри белковой глобулы образуется плотное гидрофобное ядро. Гидрофильные ионизированные и неионизированные радикалы в основном располагаются на поверхности белка и определяют его растворимость в воде.

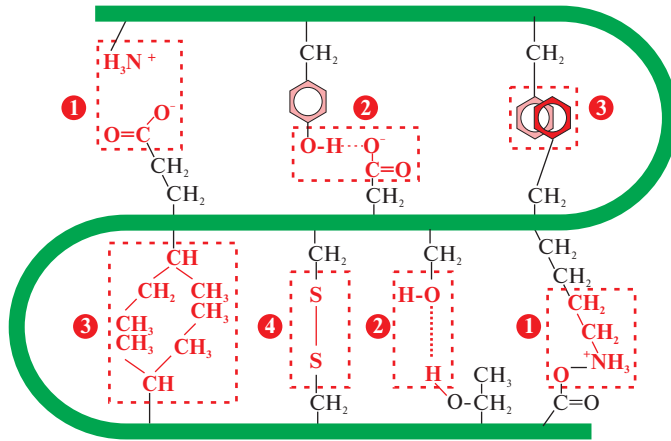


Рис. 1.8. Типы связей, возникающих между радикалами аминокислот при формировании третичной структуры белка

1 — **ионная связь** — возникает между положительно и отрицательно заряженными функциональными группами;
 2 — **водородная связь** — возникает между гидрофильной незаряженной и любой другой гидрофильной группой;
 3 — **гидрофобные взаимодействия** — возникают между гидрофобными радикалами;
 4 — **дисульфидная связь** — формируется за счет окисления SH-групп остатков цистеина и их взаимодействия друг с другом

Гидрофильные аминокислотные остатки, оказавшиеся внутри гидрофобного ядра, могут взаимодействовать друг с другом с помощью **ионных** и **водородных связей** (рис. 1.8).

Ионные и водородные связи, а также гидрофобные взаимодействия относятся к числу слабых: их энергия ненамного превышает энергию теплового движения молекул при комнатной температуре. Конформация белка поддерживается за счет возникновения множества таких слабых связей. Так как атомы, из которых состоит белок, находятся в постоянном движении, то возможен разрыв одних слабых связей и образование других, что приводит к небольшим перемещениям отдельных участков полипептидной цепи. Это свойство белков изменять конформацию в результате разрыва одних и образования других слабых связей называется **конформационной лабильностью**.

В организме человека функционируют системы, поддерживающие **гомеостаз** — постоянство внутренней среды в определенных допустимых для здорового организма пределах. В условиях гомеостаза небольшие изменения конформации не нарушают общую структуру и функцию белков. Функционально активная конформация белка называется **нативной конформацией**. Изменение внутренней среды (например, концентрации глюкозы, ионов Ca, протонов и т.д.) приводит к изменению конформации и нарушению функций белков.

Третичная структура некоторых белков стабилизирована **дисульфидными связями**, образующимися за счет взаимодействия —SH групп двух остатков

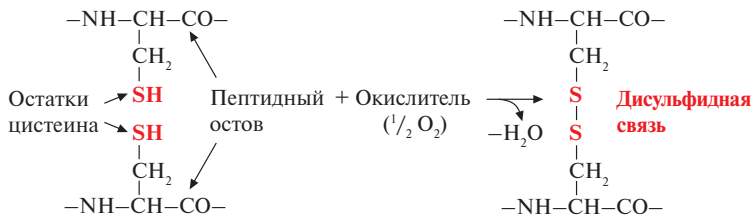


Рис. 1.9. Образование дисульфидной связи в молекуле белка

цистеина (рис. 1.9). Большинство внутриклеточных белков не имеет в третичной структуре ковалентных дисульфидных связей. Их наличие характерно для секретируемых клеткой белков, что обеспечивает их большую стабильность во внеклеточных условиях. Так, дисульфидные связи имеются в молекулах инсулина и иммуноглобулинов.

Инсулин — белковый гормон, синтезирующийся в β-клетках поджелудочной железы и секретируемый в кровь в ответ на повышение концентрации глюкозы в крови. В структуре инсулина имеются две дисульфидные связи, соединяющие полипептидные А- и В-цепи, и одна дисульфидная связь внутри А-цепи (рис. 1.10).

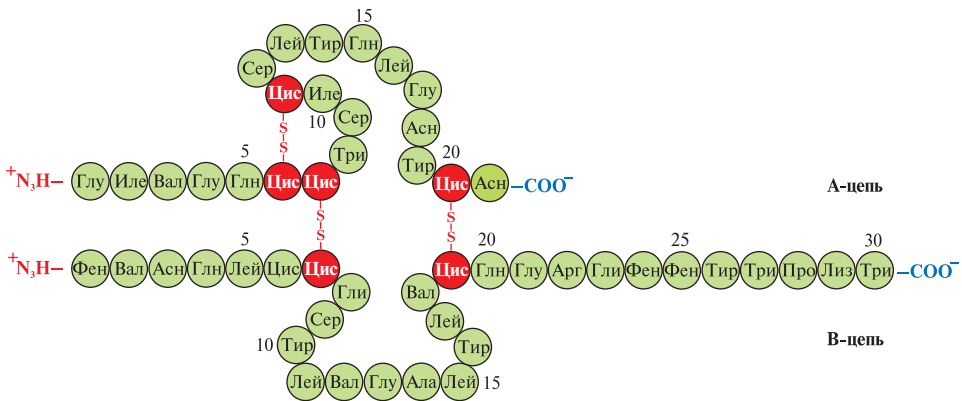


Рис. 1.10. Дисульфидные связи в структуре инсулина

5. Супервторичная структура белков. В разных по первичной структуре и функциям белках иногда выявляются **сходные сочетания и взаиморасположение вторичных структур**, которые называются супервторичной структурой. Она занимает промежуточное положение между вторичной и третичной структурами, поскольку это специфическое сочетание элементов вторичной структуры при формировании третичной структуры белка. Супервторичные структуры имеют специфические названия, такие как «α-спираль—поворот—α-спираль», «лейциновая застёжка молния», «цинковые пальцы» и др. Такие супервторичные структуры характерны для ДНК-связывающих белков.