



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)

# БИОХИМИЯ

## С УПРАЖНЕНИЯМИ И ЗАДАЧАМИ

УЧЕБНИК ДЛЯ ВУЗОВ

Под редакцией  
проф. А.И. Глухова, чл.-кор. РАН Е.С. Северина

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования по направлению подготовки специалитета по специальности 31.05.03 «Стоматология»



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2019

Предисловие	7
Список сокращений	8
<b>Раздел 1. Строение, свойства и функции белков. О.В. Корлякова</b>	10
1.1. Структура аминокислот. Пептидная связь	10
1.2. Структурная организация белков	14
1.3. Физико-химические свойства белков	19
1.4. Строение и функционирование гемоглобина	22
1.5. Строение и функции иммуноглобулинов	27
1.6. Основные методы разделения и очистки белков	29
<b>Раздел 2. Ферменты. А.И. Глухов</b>	33
2.1. Особенности ферментативного катализа	33
2.2. Свойства ферментов	34
2.3. Кинетика ферментативных реакций	36
2.4. Коферментные функции витаминов	38
2.5. Классы ферментов	39
2.6. Регуляция активности ферментов	43
2.7. Ингибиторы ферментов	46
2.8. Применение ферментов в медицине	50
<b>Раздел 3. Биосинтез нуклеиновых кислот и белков. Основы молекулярной генетики. С.А. Силаева, В.А. Голенченко</b>	54
3.1. Строение нуклеиновых кислот	54
3.2. Биосинтез ДНК (репликация)	58
3.3. Репарация ошибок и повреждений ДНК	60
3.4. Биосинтез РНК (транскрипция). Посттранскрипционные модификации РНК	62
3.5. Биосинтез белка (трансляция)	66
3.6. Ингибиторы матричных биосинтезов	70
3.7. Регуляция биосинтеза белков у эукариот	72
3.8. Механизмы генетической изменчивости. Полиморфизм белков. Наследственные болезни	74
3.9. Использование ДНК-технологий в медицине	76
<b>Раздел 4. Биологические мембраны. В.А. Голенченко, Е.С. Северин</b>	80
4.1. Строение и состав мембран	80
4.2. Перенос веществ через мембраны	83
4.3. Участие мембран в межклеточных взаимодействиях	85
4.4. Трансмембранная передача сигнала	86
<b>Раздел 5. Энергетический обмен. О.В. Корлякова</b>	96
5.1. Тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование АДФ	96
5.2. Структурная организация цепи переноса электронов	99
5.3. Специфические и общий пути катаболизма	105
5.4. Окислительное декарбоксилирование пирувата	106
5.5. Цитратный цикл	108

<b>Раздел 6. Обмен углеводов. Т.А. Титова</b> .....	115
6.1. Углеводы пищи .....	115
6.2. Переваривание углеводов и транспорт глюкозы в клетки .....	115
6.3. Метаболизм глюкозы в клетках .....	118
6.4. Обмен гликогена .....	118
6.5. Регуляция синтеза и мобилизации гликогена .....	121
6.6. Катаболизм глюкозы .....	127
6.7. Пентозофосфатный путь превращения глюкозы .....	136
6.8. Глюконеогенез .....	140
6.9. Регуляция гликолиза и глюконеогенеза в печени .....	138
<b>Раздел 7. Обмен аминокислот. О.В. Корлякова</b> .....	146
7.1. Азотистый баланс. Белковое питание .....	147
7.2. Переваривание белков в желудочно-кишечном тракте .....	147
7.3. Трансаминирование аминокислот .....	150
7.4. Дезаминирование аминокислот .....	153
7.5. Обезвреживание аммиака в тканях .....	157
7.6. Синтез мочевины (орнитиновый цикл Кребса) .....	160
7.7. Включение безазотистого остатка аминокислот в ОПК .....	164
7.8. Синтез заменимых аминокислот .....	164
7.9. Обмен отдельных аминокислот. Наследственные нарушения обмена аминокислот .....	168
7.10. Декарбоксилирование аминокислот. Биогенные амины .....	180
<b>Раздел 8. Обмен нуклеотидов. С.А. Силаева</b> .....	186
8.1. Биосинтез и катаболизм пуриновых нуклеотидов. Гиперурикемия и подагра .....	186
8.2. Биосинтез и катаболизм пиримидиновых нуклеотидов .....	189
8.3. Образование дезоксирибонуклеотидов .....	191
8.4. Ферменты синтеза нуклеотидов как мишени действия противовирусных и противоопухолевых препаратов .....	192
<b>Раздел 9. Обмен и функции липидов. В.А. Голенченко</b> .....	195
9.1. Строение триацилглицеролов .....	195
9.2. Ассимиляция пищевых жиров .....	196
9.3. Гипертриацилглицеролемия I типа, гиперхиломикронемия .....	201
9.4. Синтез жирных кислот и триацилглицеролов в печени и жировой ткани .....	201
9.5. Мобилизация жиров .....	208
9.6. Окисление жирных кислот .....	209
9.7. Участие гормонов в регуляции окисления жирных кислот в печени .....	211
9.8. Кетоновые тела .....	211
9.9. Эйкозаноиды .....	214
9.10. Активные формы кислорода и перекисное окисление липидов .....	216
9.11. Строение холестерина и распределение его в тканях .....	218
9.12. Ассимиляция пищевого холестерина .....	219
9.13. Синтез холестерина в печени и поступление его в ткани .....	219
9.14. Метаболизм ЛПВП, их роль в обмене холестерина .....	221
9.15. Синтез желчных кислот, регуляция процесса. Желчнокаменная болезнь .....	223
9.16. Гиперхолестеролемия. Механизм развития атеросклероза .....	224
<b>Раздел 10. Гормональная регуляция обмена веществ и функций организма.</b> <i>Т.А. Титова, В.А. Голенченко</i> .....	230
10.1. Роль гормонов в регуляции метаболизма .....	230
10.2. Регуляция обмена углеводов, липидов и аминокислот .....	232

10.3. Регуляция метаболизма основных энергетических субстратов . . . . .	241
10.4. Сахарный диабет. . . . .	243
10.5. Регуляция водно-солевого обмена. . . . .	247
10.6. Нарушения водно-солевого обмена. . . . .	252
10.7. Регуляция обмена кальция и фосфатов . . . . .	252
10.8. Гипо- и гиперкальциемия . . . . .	255
<b>Раздел 11. Биохимия соединительной ткани. В.А. Голенченко . . . . .</b>	<b>259</b>
11.1. Гликозаминогликаны . . . . .	260
11.2. Коллагены . . . . .	266
11.3. Эластин. . . . .	268
11.4. Адгезивные белки. . . . .	270
11.5. Минерализованная соединительная ткань . . . . .	273
11.6. Минеральный состав и строение апатитов в твердых тканях. . . . .	275
11.7. Органические вещества минерализованных тканей . . . . .	277
11.8. Ремоделирование костной ткани . . . . .	288
11.9. Регуляция ремоделирования, роста и развития костной ткани . . . . .	293
11.10. Маркеры метаболизма костной ткани . . . . .	297
11.11. Особенности строения и метаболизма тканей зуба. . . . .	297
<b>Раздел 12. Биохимия смешанной слюны. В.А. Голенченко . . . . .</b>	<b>307</b>
12.1. Формирование слюнного секрета . . . . .	307
12.2. Регуляция секреции слюны . . . . .	308
12.3. Неорганические компоненты слюны и ротовой жидкости . . . . .	312
12.4. Белки и ферменты смешанной слюны. . . . .	316
12.5. Органические вещества небелковой природы . . . . .	323
12.6. Биологически активные вещества слюны . . . . .	324
12.7. Защитные системы полости рта . . . . .	326
12.8. Десневая жидкость. . . . .	330
12.9. Образование зубного налета и развитие кариеса . . . . .	335
12.10. Зубной камень и воспаление тканей пародонта. . . . .	340
12.11. Слюна как предмет лабораторной диагностики. . . . .	343
<b>Раздел 13. Инактивация чужеродных веществ в организме. Т.А. Титова . . . . .</b>	<b>347</b>
13.1. Система микросомального окисления веществ и реакции конъюгации . . . . .	347
13.2. Обезвреживание продуктов метаболизма микрофлоры кишечника. . . . .	348
13.3. Биотрансформация лекарств в печени . . . . .	349
13.4. Основные механизмы фагоцитоза. . . . .	350
<b>Раздел 14. Метаболизм гема и обмен железа. Т.А. Титова . . . . .</b>	<b>354</b>
14.1. Биосинтез гема и его регуляция . . . . .	354
14.2. Обмен железа . . . . .	356
14.3. Нарушения метаболизма железа . . . . .	357
14.4. Катаболизм гема . . . . .	357
14.5. Нарушения катаболизма гема. Желтухи . . . . .	359
<b>Раздел 15. Биохимия крови. Т.А. Титова. . . . .</b>	<b>363</b>
15.1. Метаболизм эритроцитов . . . . .	363
15.2. Основные биохимические механизмы гемостаза . . . . .	366
15.3. Белки плазмы крови. . . . .	373
<b>Названия рисунков . . . . .</b>	<b>377</b>
<b>Предметный указатель . . . . .</b>	<b>380</b>



## СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

### Основные темы раздела:

- 1.1. Структура аминокислот. Пептидная связь
- 1.2. Структурная организация белков
- 1.3. Физико-химические свойства белков
- 1.4. Строение и функционирование гемоглобина
- 1.5. Строение и функции иммуноглобулинов
- 1.6. Основные методы разделения и очистки белков

**Белки (протеины)** – высокомолекулярные азотсодержащие органические соединения, структура которых изучалась с середины XVIII в. Голландский ученый Г. Мульдер в начале XIX в. установил, что белки представляют собой полимеры, построенные из  $\alpha$ -аминокислот, и предложил термин «протеины» (от греч. protos – первый), подчеркивая ведущую роль этих соединений в живой природе. Термином «белки» в России стали называть вещества, выделяемые из организма и имеющие сходство с белком куриного яйца.

В организме человека на долю белков приходится до  $\frac{1}{4}$  его массы тела (около 15 кг). Они составляют основу структуры и жизнедеятельности всех живых клеток. Фенотипические признаки и многообразие функций каждого организма обуславливают различия в наборе белков.

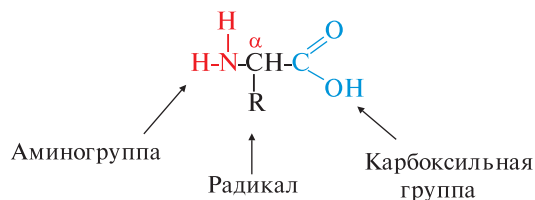
Известно более 50 000 белков организма человека, выполняющих следующие **функции**:

- **каталитическую** – ускорение химических реакций осуществляют ферменты, составляющие более 50% всех белков;
- **защитную** – защита организма от действия бактерий токсинов, чужеродных белков и других макромолекул (белки – иммуноглобулины (антитела), система комплемента, лизоцим, лактоферрин и др.);
- **транспортную** – перенос различных веществ по крови с помощью белков, например сывороточного альбумина (транспорт ионов  $\text{Na}^+$ , жирных кислот и др.), трансферрина (транспорт ионов железа), гемоглобина (транспорт кислорода);
- **регуляторную** – метаболизм клеток контролируют белковые гормоны (инсулин, глюкагон, вазопрессин и др.);

- **сократительную** – работа мышц происходит с помощью белков актина и миозина;
- **структурную** – осуществляют белки нуклеосом (гистоны), белки соединительной ткани (коллаген и эластин), фибрин тромбов, кератин волос и ногтей;
- **резервную** – форма запасаания аминокислот для организма (белки мышц, альбумин плазмы).

### 1.1. СТРУКТУРА АМИНОКИСЛОТ. ПЕПТИДНАЯ СВЯЗЬ

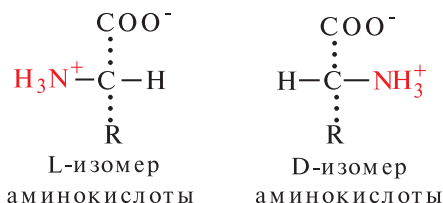
**Белки** – высокомолекулярные соединения, образованные из  $\alpha$ -аминокислот, связанных между собой пептидными связями.



В природе известно более 300 различных аминокислот, но только 20 из них входят в состав белков человека, животных и других высших организмов. Каждая аминокислота имеет **карбоксыльную группу**, **аминогруппу** в  $\alpha$ -положении (у 2-го атома углерода) и **радикал** (боковую цепь), отличающийся у различных аминокислот.

При физиологическом значении pH (~7,4) карбоксыльная группа аминокислот обычно диссоциирует, а аминогруппа протонируется.

Все аминокислоты (за исключением глицина) содержат асимметричный атом углерода, поэтому могут существовать в виде L- и D-стереоизомеров:




Для синтеза белков человека используются только L-аминокислоты. В белках с длительным сроком существования L-изомеры медленно могут приобретать D-конфигурацию, причем это происходит с определенной, характерной для каждой аминокислоты скоростью. Так, белки дентина зубов содержат L-аспартат, который переходит в D-форму при температуре тела человека со скоростью 0,01% в год. Поскольку дентин эмали практически не обменивается и не синтезируется у взрослых людей в отсутствие травмы, по содержанию D-аспартата можно установить возраст человека, что используется в клинической и криминалистической практике.


**Радикалы** (боковые цепи) аминокислот являются вариабельной частью пептида и могут содержать различные функциональные группы:

**полярные (гидрофильные):**

- гидроксильную –OH;
- карбоксильную –COOH;
- аминогруппу –NH<sub>2</sub>;
- иминогруппу =NH;
- амидную –CO–NH<sub>2</sub>;
- тиольную –SH;

**неполярные (гидрофобные):**

- метильную –CH<sub>3</sub>;
- фенильную .

Химические группы радикалов обуславливают свойства содержащих их пептидов (табл. 1.1). Так, наличие неполярных групп –CH<sub>3</sub>,  усиливает гидрофобность, а обилие полярных групп –OH, –SH, –COOH, –NH<sub>2</sub> делает пептиды гидрофильными. Все аминокислоты, входящие в белки, в зависимости от структуры и полярности радикалов можно разделить на 4 группы (табл. 1.1).

В состав белков человека входит 19 аминокислот и 1 циклическая иминокислота – пролин, имеющая иминогруппу –NH–. Роль гидрофобного радикала в этой молекуле играет насыщенная алифатическая трехуглеродная цепь, образующая 5-членный цикл между α-углеродным атомом и иминогруппой:

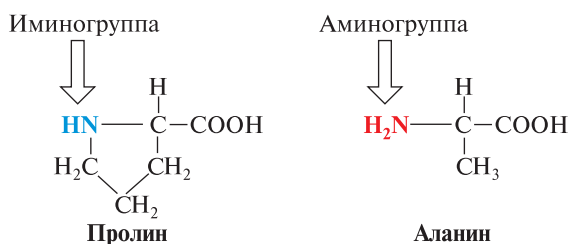


Таблица 1.1

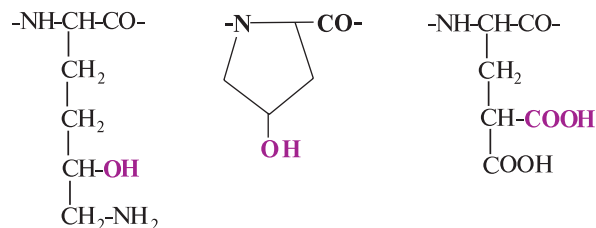
**Классификация аминокислот по полярности радикалов**

№ п/п	Название		Формула аминокислоты
	полное	сокращенное	
<b>I. Аминокислоты с неполярными радикалами</b>			
1	Глицин	Гли	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{H}}{\text{C}}-\text{COOH}$
2	Аланин	Ала	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{COOH}$
3	Валин	Вал	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}(\text{CH}_3)}{\text{C}}-\text{COOH}$
4	Лейцин	Лей	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)}{\text{C}}-\text{COOH}$
5	Изолейцин	Иле	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)}{\text{C}}-\text{COOH}$
6	Метионин	Мет	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-CH}_3}{\text{C}}-\text{COOH}$
7	Фенилаланин	Фен	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}-\text{COOH}$
8	Триптофан	Три	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_2\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2}{\text{C}}-\text{COOH}$
9	Пролин	Про	$\text{HN}(\text{C}_4\text{H}_7)-\text{COOH}$
<b>II. Аминокислоты с полярными незаряженными радикалами</b>			
10	Серин	Сер	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\text{C}}-\text{COOH}$
11	Треонин	Тре	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}}{\text{C}}-\text{COOH}$

Окончание таблицы 1.1

12	Тирозин	Тир	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{OH} \end{array}$
13	Цистеин	Цис	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{SH} \end{array}$
14	Аспарагин	Асн	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CO}-\text{NH}_2 \end{array}$
15	Глутамин	Глн	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ (\text{CH}_2)_2 \\   \\ \text{CO}-\text{NH}_2 \end{array}$
<b>III. Аминокислоты с полярными анионогенными радикалами</b>			
16	Аспарагиновая кислота	Асп	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$
17	Глутаминовая кислота	Глу	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$
<b>IV. Аминокислоты с полярными катионогенными радикалами</b>			
18	Лизин	Лиз	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ (\text{CH}_2)_4 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$
19	Аргинин	Арг	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ (\text{CH}_2)_3 \\   \\ \text{NH} \\   \\ \text{C}=\text{NH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$
20	Гистидин	Гис	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{HN} \\   \\ \text{N} \end{array}$

Некоторые белки содержат аминокислоты с модифицированными радикалами, отсутствующие в других белках. Так, в полипептидную цепь коллагена входит гидроксизин, эластина и коллагена – гидроксипролин. Факторы свертывания крови протромбин, проконвертин, белки костной ткани остеокальцин, сиалопротеин содержат  $\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту:

Гидроксизин    Гидроксипролин     $\gamma$ -Карбоксиглутаминовая кислота

Модификация радикалов таких аминокислот обычно происходит уже после включения их в полипептидную цепь.

Содержание отдельных аминокислот в белках может варьировать в широких пределах, наиболее часто встречается глицин, реже всего – триптофан. Очень часто в состав белков входят аланин, валин, лейцин, серин, а также глутаминовая кислота и глутамин. Большинство белков по аминокислотному составу сильно не отличаются друг от друга, но существуют белки с уникальным, очень характерным составом. Так, белок соединительной ткани коллаген на 30% состоит из глицина и на 20% – из пролина, белки хромосом гистоны на 30% состоят из катионогенных аргинина и лизина, альбумин плазмы на 30% – из анионогенных аспарагиновой и глутаминовой кислот. Уникальный аминокислотный состав имеют специфические протеины слюны: белки, богатые пролином (ББП) (содержание пролина в них достигает 20–40%), статерины (богаты тирозином), гистатины (преобладают гистидин и серин), а также цистатины (богаты цистеином).

### Пептидная связь

Аминокислоты в полипептидной цепи связаны амидной связью, которая образуется между  $\alpha$ -карбоксильной группой одной и  $\alpha$ -аминогруппой следующей аминокислоты (рис. 1.1). Образующаяся между аминокислотами ковалентная связь получила название **пептидной связи**. Атомы кислорода и водорода пептидной группы при этом занимают трансположение.



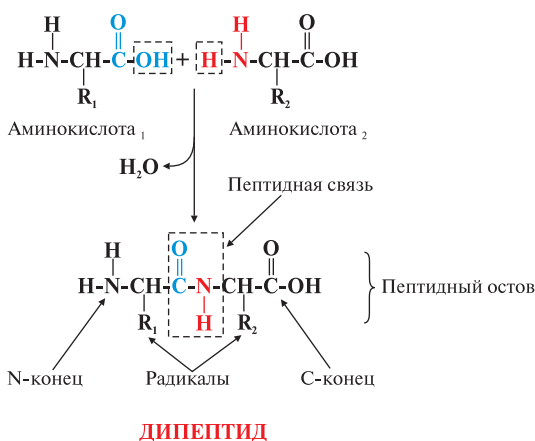
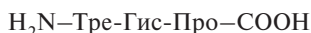


Рис. 1.1. Схема образования пептидной связи

В каждом белке или пептиде можно выделить:  
**N-конец** белка или пептида, имеющий свободную α-аминогруппу (–NH<sub>2</sub>);  
**C-конец**, имеющий свободную карбоксильную группу (–COOH);  
**пептидный остов** белков, состоящий из повторяющихся фрагментов: –NH–CH–CO–;  
**радикалы аминокислот**<sup>1</sup> (боковые цепи) (R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>) – вари-  
 абельные группы.

Сокращенная запись полипептидной цепи, так же как и синтез белка в клетках, обязательно начинается с N-конца и заканчивается C-концом:



Названия аминокислот, включенных в пептид и образующих пептидную связь, имеют окончания –ил. Например, трипептид, приведенный выше, называется **треонил-гистидил-пролин**.

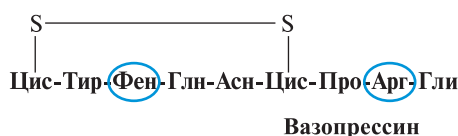
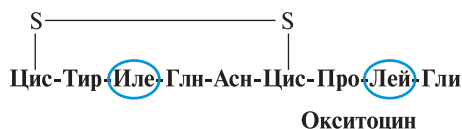
Единственной вариабельной частью, отличающей один белок от всех остальных, является сочетание радикалов (боковых цепей) аминокислот, входящих в него. Таким образом, индивидуальные свойства и функции белка обусловлены структурой и порядком чередования аминокислот в полипептидной цепи.

Полипептидные цепи разных белков организма могут включать от нескольких аминокислот до сотен и тысяч аминокислотных остатков. Их молекулярная масса (мол. масса) также колеблется в широких пределах.

Так, гормон вазопрессин состоит из 9 аминокислот, мол. масса 1070 кД; инсулин – из 51 аминокислоты (в 2 цепях), мол. масса 5733 кД; лизоцим – из 129 аминокислот (1 цепь), мол. масса 13930 кД; гемоглобин – из 574 аминокислот (4 цепи),

мол. масса 64 500 кД; коллаген (тропоколлаген) – примерно из 1000 аминокислот (3 цепи), мол. масса ~130 000 кД.

Свойства и функция белка зависят от структуры и порядка чередования аминокислот в цепи, изменение аминокислотного состава может их сильно изменить. Так, 2 гормона задней доли гипофиза – окситоцин и вазопрессин – являются нанопептидами и отличаются 2 аминокислотами из 9 (в положении 3 и 8):



Основной биологический эффект окситоцина заключается в стимуляции сокращения гладкой мускулатуры матки при родах, а вазопрессин вызывает реабсорбцию воды в почечных канальцах (антидиуретический гормон) и обладает сосудосуживающим свойством. Таким образом, несмотря на большое структурное сходство, физиологическая активность этих пептидов и ткани-мишени, на которые они действуют, отличаются, т.е. замена всего 2 из 9 аминокислот вызывает существенное изменение функции пептида.

Иногда совсем небольшое изменение структуры крупного белка вызывает подавление его активности. Так, фермент алкогольдегидрогеназа, расщепляющий этанол в печени человека, состоит из 500 аминокислот (в 4 цепях). Активность его у жителей Азиатского региона (Япония, Китай и др.) намного ниже, чем у жителей Европы. Это связано с тем, что в полипептидной цепи фермента происходит замена глутаминовой кислоты на лизин в положении 487.

Каждый белок организма функционирует определенный период, а затем подвергается распаду и обновлению. Время жизни разных белков различается очень значительно. Так, растворимые белки печени относятся к короткоживущим и обновляются каждые 20–30 мин, фермент РНК-полимераза – примерно каждые 2,5 ч, глюкокиназа – каждые 12 ч. Короткоживущими являются белки свертывающей системы крови, период их жизни составляет несколько минут



или часов, белки эпителия полости рта обновляются каждые 6–12 дней, гемоглобин существует 120 дней, а белок соединительной ткани эластин за 75 лет обменивается только наполовину.

## 1.2. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ БЕЛКОВ

Молекулы белка трехмерны и имеют несколько уровней структурной организации.

**Первичная структура** – порядок чередования (последовательность) аминокислот в полипептидной цепи, образуется **пептидными связями**, индивидуальна для различных белков (рис. 1.2).

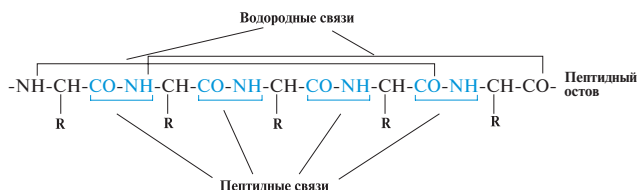


Рис. 1.2. Первичная структура белка

Пептидные связи стабилизируют линейную первичную структуру (выделены синим цветом); Водородные связи формируют трехмерную вторичную структуру белка, образуются между группами  $>C=O$  и  $>NH$  пептидного остова

**Вторичная структура белка** – пространственная структура, образованная **водородными связями** между карбонильной ( $>C=O$ ) и имино ( $>N-H$ )-группами пептидного остова (рис. 1.2).

**Водородные связи** представляют собой слабые электростатические взаимодействия между одним электроотрицательным атомом (кислорода, азота или др.) и атомом водорода, ковалентно связанным с другим электроотрицательным атомом (рис. 1.3). Водородные связи отличаются малой прочностью, но, образуясь в больших количествах в молекуле белка, обеспечивают ее компактность.

Различают 3 типа вторичной структуры.

**$\alpha$ -спираль** – в образование водородных связей вовлечены все  $>C=O$ - и  $-NH$ -группы полипептидного остова, связи образуются очень упорядоченно, формируя спираль, и ориентированы вдоль

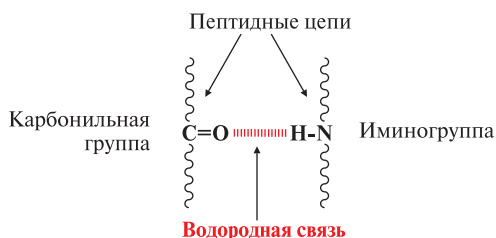


Рис. 1.3. Образование водородных связей между группами пептидного остова

ее оси (рис. 1.4). На виток спирали укладывается 3,6 аминокислотных остатка, т.е. водородные связи образуются между 1-й и 4-й аминокислотами, преимущественно с короткими боковыми цепями. Пролин и аминокислоты с длинными радикалами нарушают спиралевидную укладку.  $\alpha$ -Спираль представляет собой самый жесткий тип вторичной структуры, преобладает во многих белках.

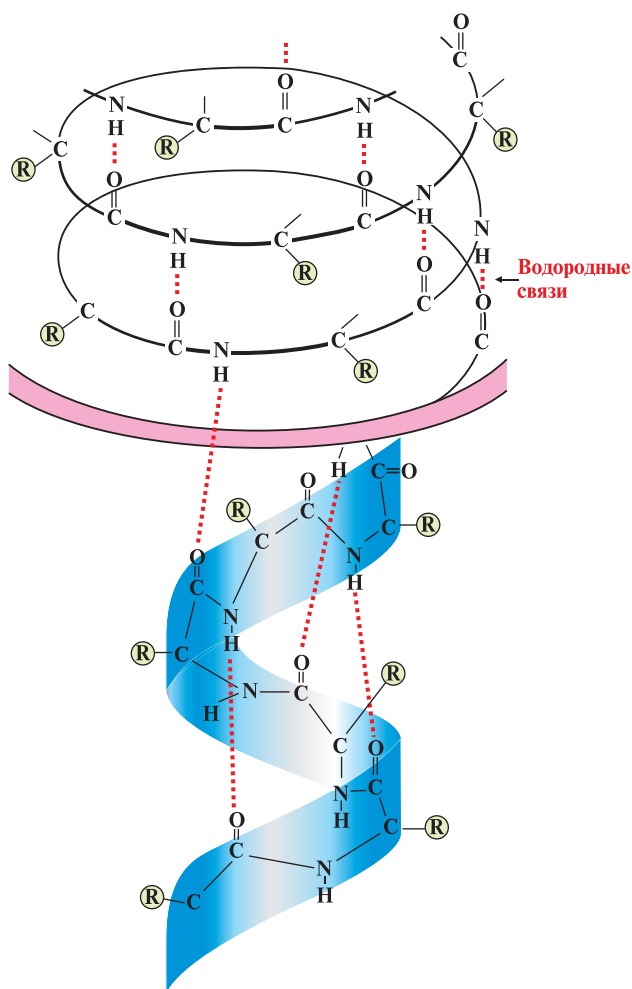
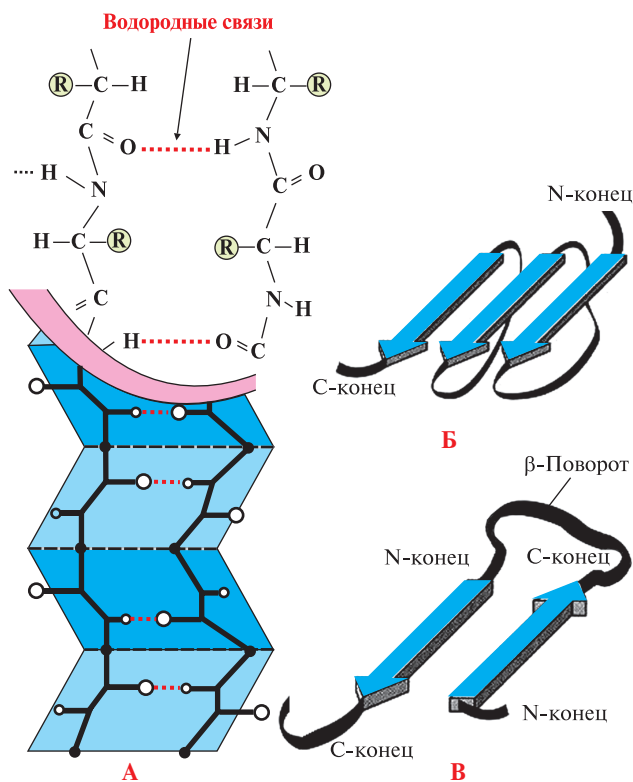


Рис. 1.4.  $\alpha$ -Спираль

Рис. 1.5.  $\beta$ -Структура белка

**А** – формирование водородных связей  $\beta$ -структуры;  
**Б** – параллельная  $\beta$ -складчатая укладка;  
**В** – антипараллельная  $\beta$ -складчатая укладка

**$\beta$ -структура** – складчатого типа, водородные связи образуются менее системно, формируя гофрированную структуру из полипептидной цепи (рис. 1.5, А). При этом участки цепи идут либо в одном (рис. 1.5, Б), либо в противоположном (рис. 1.5, В) направлении.  $\beta$ -Структура в белках встречается реже, чем  $\alpha$ -спираль. На схемах изображается в виде широкой плоской стрелки, отмечающей направление от N- к C-концу цепи.

**Беспорядочный клубок** не имеет регулярной структуры, водородные связи образуются бессистемно. Участки полипептидной цепи, образующие этот тип вторичной структуры, обычно небольшие, в этом месте молекулы цепь может легко изгибаться, меняя направление.

Содержание участков, имеющих различные типы вторичной структуры, в белках может сильно различаться, что обусловлено первичной структурой полипептидной цепи. Есть белки с выраженным преобладанием  $\alpha$ -спирали (гемоглобин и миоглобин, гормон инсулин), в других белках преобладают участки  $\beta$ -структуры (химотрипсин,

иммуноглобулины). Чаще же в белках присутствуют все 3 типа вторичной структуры (фермент лактатдегидрогеназа – ЛДГ) (рис. 1.6).

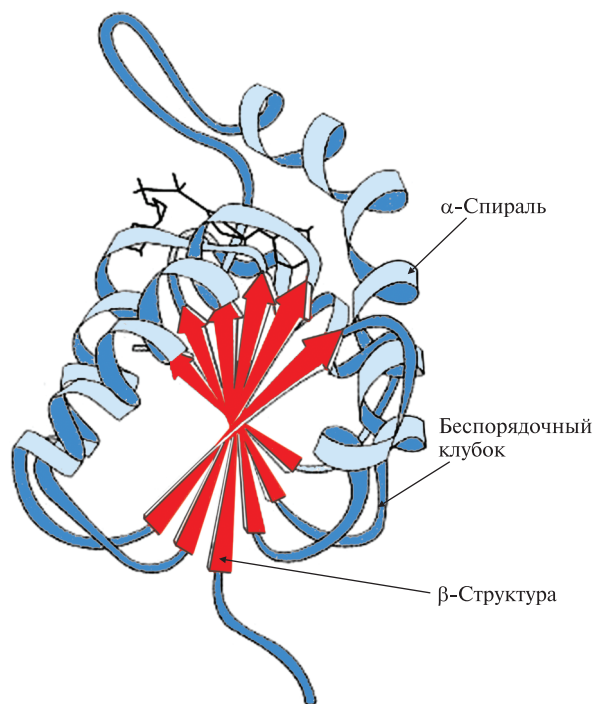


Рис. 1.6. Пространственная структура домена ЛДГ. Сочетание разных типов вторичной структуры

**Третичная структура белка** – пространственная структура, образованная взаимодействиями между радикалами аминокислот. Третичную структуру формируют 4 типа химических связей: гидрофобная, водородная, ионная, дисульфидная.

**Гидрофобные связи** возникают между неполярными гидрофобными радикалами (рис. 1.7). Они играют ведущую роль в формировании третичной структуры белковой молекулы.

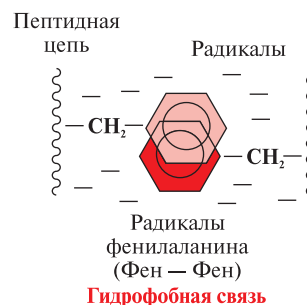


Рис. 1.7. Гидрофобные взаимодействия между радикалами

Неполярные радикалы отталкиваются молекулами воды и прячутся внутри молекулы белка (рис. 1.8, А). Полярные радикалы стремятся наружу, к водной фазе и образуют гидрофильную поверхность. Поэтому большинство белков глобулярной формы хорошо растворяются в воде, несмотря на большую молекулярную массу.

В интегральных белках мембран, расположенных внутри липидного гидрофобного слоя, неполярные радикалы, наоборот, стремятся к гидрофобной среде на поверхности белка, а гидрофильные (полярные) – уходят внутрь белковой молекулы (рис. 1.8, Б). Белок как бы «выворачивается» по сравнению с гидрофильными белками цитоплазмы.

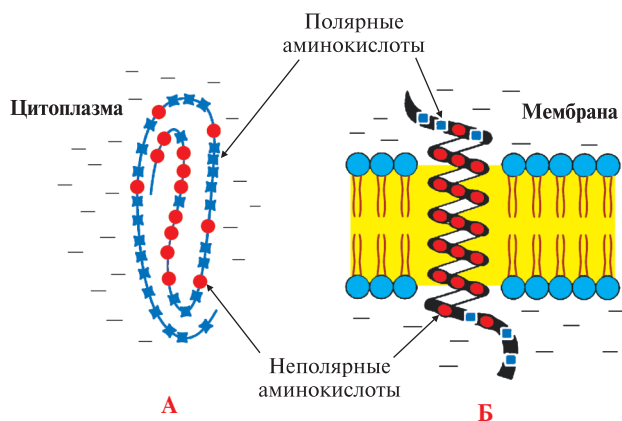


Рис. 1.8. Локализация гидрофобных и гидрофильных радикалов в молекуле белка

- А – гидрофильный цитоплазматический белок;
- Б – гидрофобный мембранный белок.
- – полярные (гидрофильные) радикалы;
- – неполярные (гидрофобные) радикалы

Гидрофильные радикалы внутри белковой глобулы также могут взаимодействовать друг с другом и образовывать слабые водородные или ионные связи.

**Водородные связи** образуются между полярными (гидрофильными) незаряженными группами радикалов, имеющими подвижный атом водорода, и группами с электроотрицательным атомом (-О- или -N-) (рис. 1.9).

**Ионные связи** образуются между полярными (гидрофильными) ионогенными радикалами, имеющими противоположно заряженные группы (рис. 1.10).



Рис. 1.9. Водородные связи между радикалами аминокислот

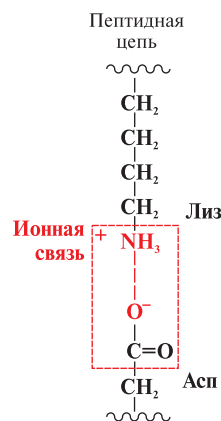


Рис. 1.10. Ионная связь между радикалами лизина и аспарагиновой кислоты

**Дисульфидная связь** – ковалентная, образуется двумя сульфгидрильными (тиольными) группами радикалов цистеина, находящимися в разных местах полипептидной цепи (рис. 1.11). Встречается в таких белках, как инсулин, рецептор инсулина, иммуноглобулины, белок слюны муцин и др.

Дисульфидные связи стабилизируют пространственную структуру одной полипептидной цепи или связывают между собой 2 цепи (например, цепи А и В гормона инсулина) (рис. 1.12).

Полипептидная цепь каждого белка обязательно имеет 3 структурных уровня пространственной укладки.

В организме человека белки выполняют важные и разнообразные функции, которые осуществляются при их взаимодействии с други-

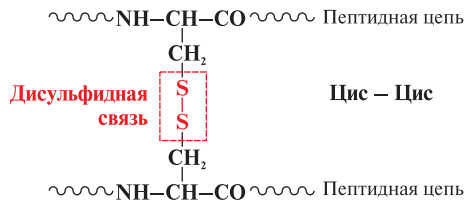


Рис. 1.11. Образование дисульфидной связи

Цистеин, входящий в состав белков, играет важную роль в фолдинге, так как его тиольные группы способны образовывать прочную дисульфидную связь, формирующую третичную структуру белковых молекул. **Фолдинг** — процесс пространственной укладки синтезированной полипептидной цепи, формирование единственно возможной нативной структуры белка. Происходит с помощью белков-шаперонов (белков теплового шока)

ми веществами. Соединение, с которым взаимодействует белок, называется **лигандом**. Лигандом может быть как низкомолекулярное, так и высокомолекулярное (макромолекула) вещество, в том числе и другой белок. Лигандами являются субстраты ферментов, кофакторы, ингибиторы и активаторы ферментов, протомеры в олигомерном белке и т.д. Лиганд присоединяется к специальному участку на поверхности белковой молекулы — центру связывания (активному центру).

**Центр связывания белка (активный центр)** — участок белковой молекулы, который состоит из аминокислотных остатков, сближенных при

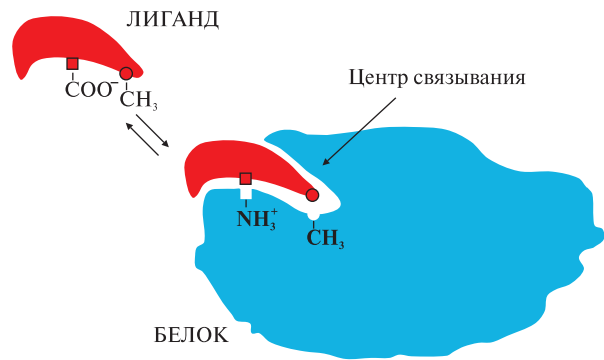


Рис. 1.13. Взаимодействие лиганда с центром связывания белка

формировании третичной структуры, и отвечает за специфическое взаимодействие с лигандом; часто находится в гидрофобном углублении на поверхности белковой глобулы (рис. 1.13).

Взаимодействие лиганда с центром связывания осуществляется по принципу комплементарности («ключ к замку»). **Комплементарность** — это геометрическое (пространственное) и химическое соответствие лиганда и центра связывания белка. При их взаимодействии чаще всего образуются нековалентные связи: ионные, водородные, гидрофобные.

Белки с длинными полипептидными цепями (более 200 аминокислотных остатков) часто создают доменные структуры. **Домен** — это часть полипептидной цепи, образующая подобие глобулы, которая может быть связана с другими

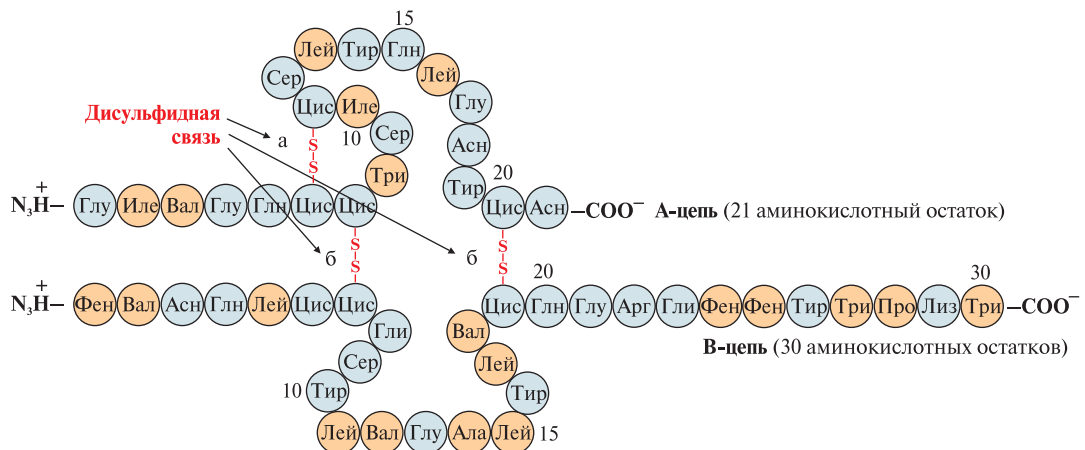


Рис. 1.12. Дисульфидные связи в молекуле инсулина

Дисульфидные связи: между остатками цистеина одной цепи А (а), между цепями А и В (б). Цифры — положение аминокислот в полипептидных цепях

доменами (глобулами) этой же цепи. Одна цепь может образовать несколько доменов (например, белок мышц актин), причем домены могут различаться по структуре и функции (рис. 1.14).

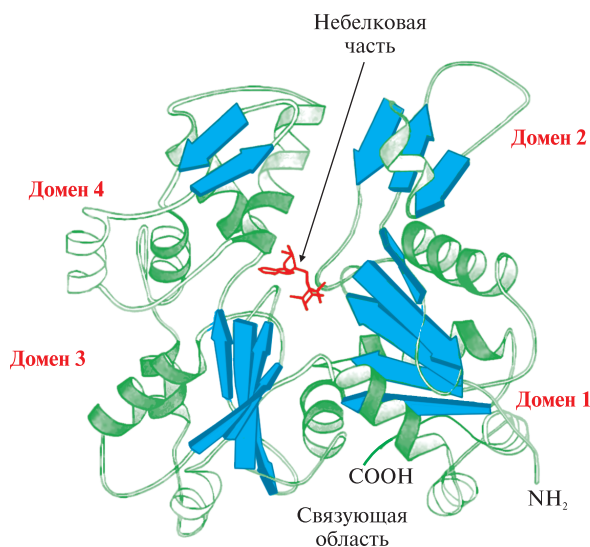


Рис. 1.14. Доменная структура белка актина

### Четвертичная структура белка

В организме существуют белки, состоящие из нескольких одинаковых или разных полипептидных цепей. Каждая цепь имеет 3 уровня структурной организации и называется **протомером** (субъединицей). **Четвертичная (IV)**

**структура белка** – пространственное взаиморасположение нескольких полипептидных цепей (протомеров или субъединиц). Белок, имеющий IV структуру, называется **олигомерным** (рис. 1.15). Число протомеров в олигомере зависит от его функции и может составлять от двух (фермент гексокиназа) до нескольких десятков или даже сотен (пируватдегидрогеназный комплекс).

Взаимодействие контактных поверхностей протомеров в олигомерном белке происходит строго по **принципу комплементарности**. При этом между радикалами 2 протомеров образуются только слабые нековалентные связи (гидрофобная, водородная, ионная). Олигомерные белки при определенных условиях могут диссоциировать.

Все молекулы одного и того же нативного белка (nature – природа) имеют одинаковую пространственную структуру, так как информация обо всех уровнях пространственной укладки закодирована в первичной структуре белковой молекулы.

Совокупность всех пространственных уровней укладки (II, III и IV структур) получила название **конформации белка**. Слабые химические связи, стабилизирующие пространственную структуру, очень чувствительны к изменениям температуры, pH среды или воздействиям специфических лигандов. Их разрыв вызывает изменение конформации белка, которое обычно бывает обратимо. Способность белка к обратимому изменению конформации называется **конформационной лабильностью**.

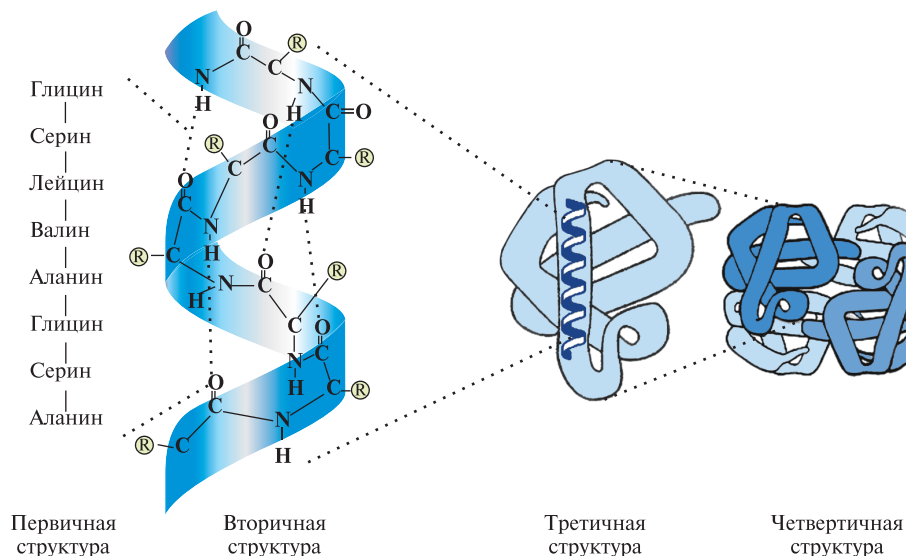


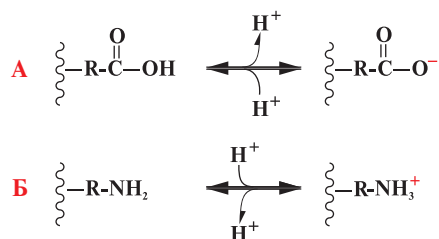
Рис. 1.15. Структурные уровни белковой молекулы



### 1.3. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ

Физико-химические свойства белков и пептидов (заряд, масса, растворимость) определяются их аминокислотным составом.

**Суммарный заряд пептида** складывается из зарядов радикалов ионогенных аминокислот, входящих в него, поскольку в растворе они способны ионизироваться:

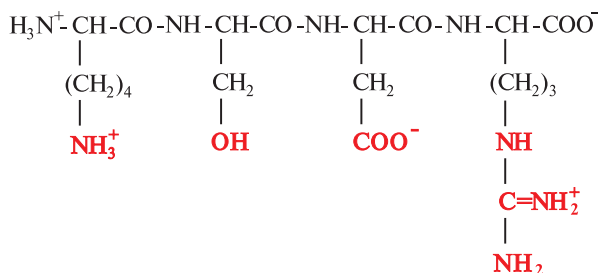


**Рис. 1.16. Ионизация полярных заряженных групп радикалов аминокислот в растворе**

**А** – карбоксильная группа в растворах при pH 7,0 депротонируется и приобретает отрицательный заряд; при pH <7,0 происходит образование незаряженной формы;

**Б** – аминогруппа и другие катионогенные группы в растворе при pH 7,0 протонируются и приобретают положительный заряд; при pH >7,0 они становятся неионизированными

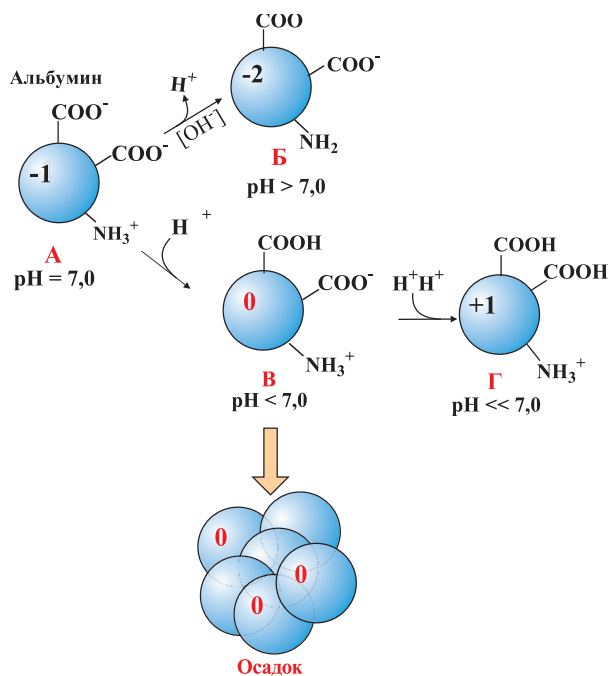
Заряды концевых свободных amino- и карбоксильных групп в цепях обычно компенсируют друг друга и не влияют на суммарный заряд белка. Например, суммарный заряд тетрапептида **Лиз–Сер–Асп–Арг** при pH 7,0 равен +1, так как складывается из заряда двух катионогенных (Лиз и Арг) и одной анионогенной (Асп) аминокислот, входящих в его состав:



Белки – высокомолекулярные соединения, их растворы обладают высокой вязкостью, способностью набухать, подвижностью в электрическом

поле. В растворе диполи воды образуют гидратную оболочку вокруг молекул белка, имеющих заряд. Если белок теряет заряд, диполи воды покидают молекулу, гидратная оболочка разрушается, образуются конгломераты белковых молекул и выпадает осадок. Таким образом, **растворимость белка** зависит от массы и заряда его молекул.

Заряд белковой молекулы изменяется в зависимости от pH среды, так как при этом меняется степень ионизации радикалов. Например, белок сыворотки крови альбумин имеет высокий суммарный отрицательный заряд, так как в его состав входит много дикарбоксильных аминокислот. При изменении значения pH раствора альбумина от щелочного (pH >7,0) до сильнокислого (pH <<7,0) ионизация карбоксильных групп радикалов аспарагиновой и глутаминовой кислот будет изменяться, влияя не только на заряд, но и на растворимость белка (рис. 1.17).



**Рис. 1.17. Заряд и растворимость альбумина при разных значениях pH среды**

**А** – в нейтральной среде заряд равен -1;  
**Б** – в щелочной среде заряд молекулы альбумина равен -2;

**В** – в слабокислой среде заряд молекулы альбумина равен 0 (изоэлектрическое состояние), альбумин выпадает в осадок;

**Г** – в сильнокислой среде заряд молекулы равен +1, осадок растворяется, альбумин переходит в раствор

При определенном значении рН заряд белковой молекулы компенсируется ионами среды и молекула белка становится электронейтральной; такое состояние белка называется **изоэлектрическим состоянием**. Белок теряет гидратную оболочку и выпадает в осадок. **Изоэлектрическая точка (pI)** – такое значение рН среды, при котором молекула белка находится в изоэлектрическом состоянии (ее заряд равен 0). Так, для сывороточного альбумина изоэлектрическая точка находится при рН <7,0 (pI=5,6).

pI большинства протеинов лежит в слабокислой среде, т.е. в них преобладают аниогенные аминокислоты (пепсин, альбумин), но есть и основные белки (цитохром С, лизоцим, гистоны).

На растворимость полипептида влияет также форма молекулы. Большинство белков имеют округлую, шаровидную (или приближенную к ней) форму глобулы (рис. 1.18, А), они обычно хорошо растворимы в воде. **Глобулярные белки** преобладают в организме, к ним относится большинство ферментов, гемоглобин, миоглобин и т.д. Реже формируются белки вытянутой, нитевидной формы – **фибриллярные** (рис. 1.18, Б). Например, коллаген – основной компонент соединительной ткани, выполняющий структурную функцию; кератины, содержащиеся в эпидермисе кожи, волос, ногтей. Фибриллярных белков в организме меньше, они имеют выраженные гидрофобные свойства.

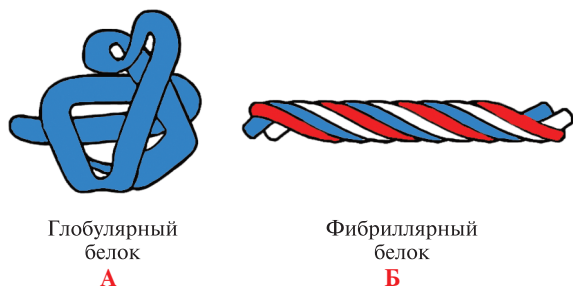


Рис. 1.18. Глобулярный (А) и фибриллярный (Б) белки

Слабые химические связи, формирующие пространственную структуру белка, могут разрушаться при воздействиях различных факторов и соединений (высокая температура, ионизирующая радиация, концентрированные кислоты и щелочи, мочевины, спирты, фенол, формальдегид, соли тяжелых металлов и т.д.). Это явление получило название **денатурации белка**. Первичная структура при этом сохраняется, так как

стабилизируется ковалентными (прочными) пептидными связями. Молекулы денатурированного белка приобретают случайную конформацию (рис. 1.19). Биологическая активность при денатурации обычно полностью утрачивается, так как изменение структуры (II, III уровней) приводит к разрушению активного центра белка.

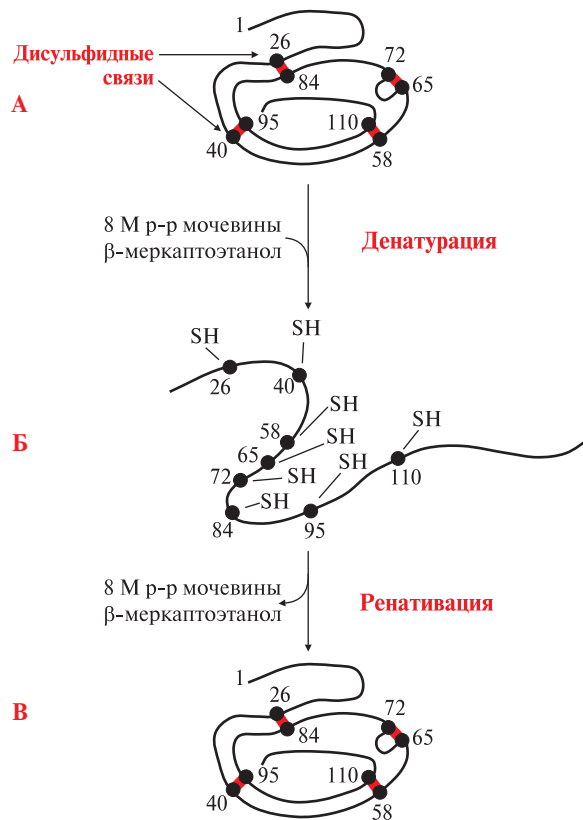


Рис. 1.19. Денатурация и ренативация рибонуклеазы

**А** – нативная конформация белка с высокой активностью.

**Б** – денатурированный фермент с низкой активностью.

**В** – регенерированная нативная конформация и высокая активность

Известен белок рибонуклеаза, который *in vitro* после денатурации мочевиной и последующего удаления денатурирующего фактора восстанавливает конформацию – **ренативируется** (см. рис. 1.19). Это подтверждает главную роль первичной структуры полипептидной цепи как источника информации для пространственной организации белковой молекулы.



В клетках (*in vivo*) полную денатурацию предотвращают **шапероны (белки теплового шока)**, синтез которых увеличивается при повышении температуры. Кроме ренативации, шапероны обеспечивают **фолдинг** (формирование пространственной структуры) белка при его синтезе (см. раздел 3).

### Сложные белки

Все белки можно разделить на простые и сложные. Простые состоят только из аминокислот и называются **апопротеинами**. Сложные белки — **холопротеины** — состоят из белковой части (**апопротеина**) и небелковой (**простетической группы**). При утрате простетической группы холопротеин теряет свою активность.

Простетическими группами могут служить ионы металлов, ионы  $\text{H}_2\text{PO}_3^-$ , гем, углеводы (моно- и олигосахариды), нуклеотиды и нуклеиновые кислоты, витамины и их производные. Между апопротеином и простетическими группами образуются как ковалентные (прочные), так и нековалентные связи. Сложными белками, играющими важную роль в организме, являются гемоглобин, миоглобин, иммуноглобулины, а также многие ферменты и другие белки.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И ЗАДАЧИ

### 1. Установите соответствие.

#### Характеристика радикала:

- А. Обладает гидрофобностью.
- Б. Содержит серу.
- В. При pH 7,0 имеет отрицательный заряд.
- Г. В состав входит шестичленный цикл.
- Д. Имеет NH-группу, которая может присоединять  $\text{H}^+$ .

#### Аминокислота:

- 1. Ала.
- 2. Глу.
- 3. Гис.

### 2. Напишите трипептид из аминокислот, перечисленных в задании 1:

- а) укажите N- и C-концы пептида, переменные группы, пептидный остов;
- б) определите суммарный заряд, объясните, при каких значениях pH (7,0, <7,0, >7,0) растворимость пептида будет снижаться и он выпадет в осадок;

- в) объясните, что нужно сделать, чтобы он опять перешел в растворимое состояние, представьте соответствующую схему.

### 3. Напишите формулами C-концевые трипептиды окситоцина и вазопрессина:

- а) укажите, в чем различие этих фрагментов;
- б) охарактеризуйте радикалы этих трипептидов по полярности и заряду;
- в) объясните, какой из белков — окситоцин или вазопрессин — имеет более высокий заряд и почему.

### 4. Напишите формулу пептида Глу–Мет–Лиз–Тир:

- а) определите суммарный заряд пептида при pH 7,0, укажите, в какой среде лежит его изоэлектрическая точка;
- б) допишите еще 2 аминокислоты, чтобы суммарный заряд пептида был:
  - отрицательный,
  - нейтральный,
  - положительный;
- в) на примере одного из написанных пептидов пунктиром покажите один виток  $\alpha$ -спирали, назовите связь, стабилизирующую его и группы, которые ее образуют;
- г) из написанных пептидов выберите пары аминокислот, способные образовывать связи между радикалами, укажите тип связи, назовите, какой структурный уровень они стабилизируют.

### 5. Установите соответствие.

#### Тип связи:

- А. Ионная.
- Б. Дисульфидная.
- В. Пептидная.
- Г. Водородная.
- Д. Гидрофобная.

#### Межрадикальное взаимодействие:

- 1. Фен–Мет.
- 2. Сер–Асн.
- 3. Арг–Асп.

### 6. Выберите правильные ответы.

#### Центр связывания белка:

- А. Является участком полипептидной цепи.
- Б. Формируется на уровне третичной структуры.
- В. Находится в углублении на поверхности белка.
- Г. Взаимодействует с лигандом.
- Д. Отвечает за функцию белка.

## 7. Выберите правильные ответы.

**Олигомерный белок:**

- А. Содержит несколько протомеров, связанных слабыми связями.
- Б. Стабилизируется дисульфидными связями.
- В. Может иметь только один центр связывания.
- Г. Имеет 4 уровня пространственной укладки.
- Д. Образован водородными связями между группами пептидного остова.

**РЕШИТЕ ЗАДАЧИ**

1. Для обработки инфицированных корневых каналов используют ватные тампоны, пропитанные формальдегидом. Объясните целесообразность применения формальдегида, если известно, что он проникает в дентинные каналы корня и взаимодействует с альбумином. Для этого:

- а) объясните, что такое денатурация белка, укажите, какие структурные уровни белка изменяются при этом;
- б) перечислите типы связей, которые разрушаются при денатурации, приведите примеры аминокислот, образующих такие связи;
- в) назовите, какой участок белка отвечает за его функцию, дайте определение;
- г) объясните, изменится ли биологическая активность альбумина после его взаимодействия с формальдегидом и почему.

2. Большие слюнные железы синтезируют и секретуют в слюнный проток белок муцин. Благодаря наличию в молекуле большого количества олигосахаридных цепей, связанных с ОН-группами серина, муцин имеет высокий отрицательный заряд. Белок удерживает много молекул воды и придает смешанной слюне вязкость. Почему при снижении pH слюны муцин адсорбируется на поверхности эмали? Для ответа на вопрос:

- а) укажите, является ли муцин сложным белком и почему;
- б) напишите, какие функциональные группы обеспечивают высокий отрицательный заряд молекул муцина;
- в) объясните, как изменится заряд этих групп и растворимость муцина при снижении pH;
- г) предположите, будет ли происходить адсорбция муцинов на поверхности эмали в присутствии микроорганизмов ротовой полости, которые могут отщеплять отрицательно заряженные группы олигосахаридов.

3. Фермент алкогольдегидрогеназа расщепляет этанол в печени и построен из 500 аминокислотных остатков. Белок незначительно отличается по структуре у европейцев и жителей Азиатского региона. Замена аминокислоты Глу в положении 487 на Лиз делает фермент неактивным и повышает чувствительность людей к токсическому действию этанола. Объясните причины снижения активности фермента. Для этого:

- а) напишите формулу фрагмента полипептидной цепи алкогольдегидрогеназы;

487

–Вал–Глу–Сер–Асп–

- б) укажите свойства радикалов аминокислот, входящих в тетрапептид, и связи, которые они могут образовывать;
- в) напишите формулу мутантного фрагмента, содержащего Лиз, и поясните, как изменятся свойства пептида и как это повлияет на пространственную структуру белка, его активность.

**1.4. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГЕМОГЛОБИНА**

В организме существует 2 белка, осуществляющих транспорт и депонирование кислорода — гемоглобин и миоглобин.

**Гемоглобин (Hb)** — сложный олигомерный белок, состоящий из 4 протомеров двух типов (2 $\alpha$  и 2 $\beta$ ), включающих 574 аминокислотных остатка. Содержится в эритроцитах, на его долю приходится до 90% массы белков клетки. Гемоглобин обеспечивает перенос кислорода из легких в ткани и удаление диоксида углерода из тканей.

В мышцах внутриклеточный транспорт и кратковременное депонирование кислорода осуществляет другой белок — **миоглобин (Mb)**. Он не является олигомером, состоит только из одной

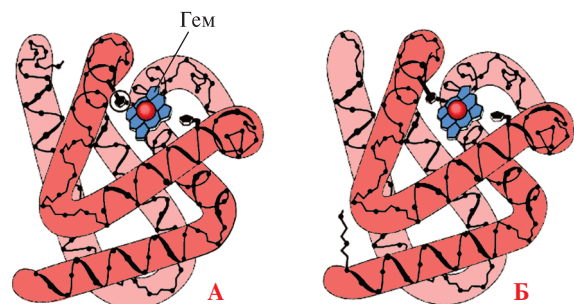


Рис. 1.20. Структура миоглобина и  $\beta$ -цепи гемоглобина

А — миоглобин; Б —  $\beta$ -цепь гемоглобина

полипептидной цепи, конформация которой очень похожа на пространственную структуру  $\beta$ -цепи гемоглобина (рис. 1.20). Большую часть молекулы Mb и протомеров Hb составляют 8  $\alpha$ -спиральных участков, образующих глобулу с гидрофобным углублением, в котором находится центр связывания с кислородом (**активный центр**). При этом полипептидные цепи миоглобина и протомеров гемоглобина идентичны всего на 20%.

Оба белка являются холопротеинами. Простетическая группа – гем, находится в активном центре и участвует во взаимодействии с кислородом (рис. 1.21. Б). **Гем** (ферропротопорфирин) представляет собой органическое соединение с плоской молекулой, включающей 4 пиррольных цикла и ион железа  $Fe^{2+}$ . Он является окрашенным

соединением и придает красный цвет гемоглобину, эритроцитам (красные кровяные тельца) и крови.

Гем присоединяется к неполярным радикалам активного центра своими пиррольными циклами, а также к радикалу гистидина с помощью атома Fe. Пиррольные кольца гема расположены в одной плоскости, а ион  $Fe^{2+}$  в неокисигенированном состоянии Hb выступает над плоскостью на 0,6 Å. При присоединении кислорода ион железа погружается в плоскость колец гема (рис. 1.22). В результате сдвигается и участок полипептидной цепи, нарушаются слабые связи в молекуле Hb и изменяется конформация всей глобулы. Таким образом, присоединение кислорода вызывает изменение пространственной структуры молекулы миоглобина или протомеров гемоглобина.

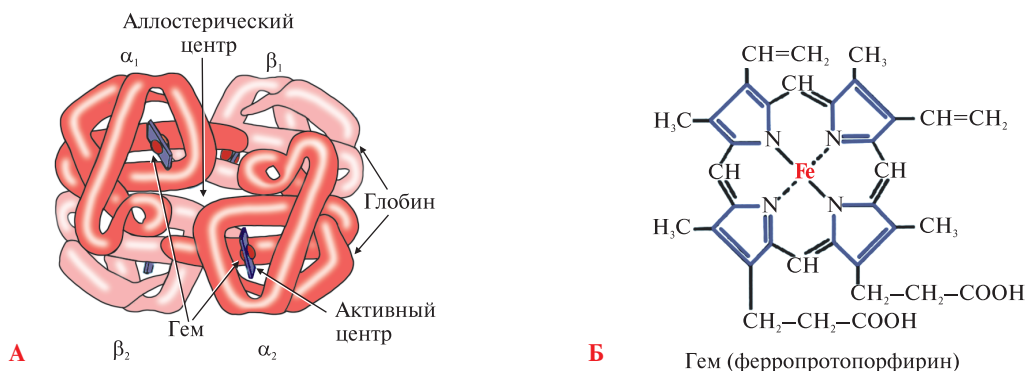


Рис. 1.21. Структура гемоглобина и гема

**А** – гемоглобин – сложный белок, олигомер, состоит из 2  $\alpha$ - и 2  $\beta$ -субъединиц глобина, каждая из которых имеет центр связывания, где располагается небелковая часть молекулы – гем. Он участвует в присоединении молекулы кислорода. Между протомерами образуется аллостерический центр для присоединения регуляторного лиганда гемоглобина 2,3-бисфосфоглицерата;

**Б** – гем – простетическая группа гемоглобина, миоглобина и других гемопротеинов. Связывается с глобином гидрофобными связями между пиррольными циклами и гидрофобными радикалами аминокислот. В центре молекулы расположен ион железа ( $Fe^{2+}$ ), который образует 6 координационных связей: 4 – с атомами азота пиррольных колец гема, 1 – с азотом радикала гистидина в цепи глобина, 1 – с молекулой кислорода. В присоединении  $O_2$  к гему участвует еще один радикал гистидина цепи глобина

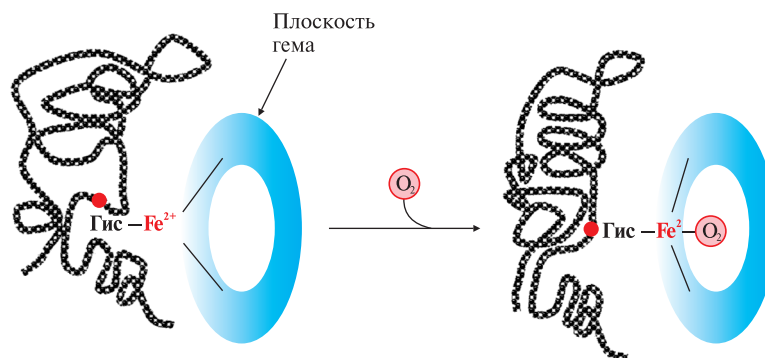
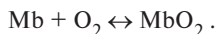


Рис. 1.22. Взаимодействие кислорода с гемом в гемоглобине

Молекула миоглобина может присоединять только 1 молекулу кислорода в свой активный центр:



Гемоглобин является олигомерным белком и имеет ряд особенностей функционирования, характерных для всех олигомерных белков. Молекула гемоглобина состоит из 4 протомеров и имеет 4 центра связывания  $\text{O}_2$  (активные центры). Гемоглобин может существовать как в свободной (дезоксигемоглобин), так и в оксигенированной форме, присоединяя до 4 молекул кислорода. Взаимодействие с кислородом 1-го протомера вызывает изменение его конформации, а также кооперативные конформационные изменения остальных протомеров (рис. 1.23, А). Сродство к кислороду возрастает, и присоединение  $\text{O}_2$  к активному центру 2-го протомера происходит легче, вызывая дальнейшую конформационную перестройку всей молекулы. В результате еще сильнее изменяется структура оставшихся протомеров и их активных центров, взаимодействие с  $\text{O}_2$  еще больше облегчается. В итоге 4-я молекула кислорода присоединяется к  $\text{Hb}$  примерно в 300 раз легче, чем 1-я (рис. 1.23, Б). Так происходит в легких при высоком парциальном давлении кислорода. В тканях, где содер-

жание кислорода ниже, наоборот, отщепление каждой молекулы  $\text{O}_2$  облегчает освобождение последующих.

Таким образом, взаимодействие олигомерного белка гемоглобина с лигандом ( $\text{O}_2$ ) в одном центре связывания приводит к изменению конформации всей молекулы и других пространственно удаленных центров, расположенных на других субъединицах (принцип «домино»). Подобные взаимосвязанные изменения структуры белка называют **кооперативными конформационными изменениями**. Они характерны для всех олигомерных белков и используются для регуляции их активности.

Взаимодействие обоих белков ( $\text{Mb}$  и  $\text{Hb}$ ) с кислородом зависит от его парциального давления в тканях. Эта зависимость имеет разный характер, что связано с особенностями их структуры и функционирования (рис. 1.24).

Гемоглобин имеет S-образную кривую насыщения  $\text{O}_2$ , которая показывает, что субъединицы белка работают кооперативно, и чем больше кислорода они отдают, тем легче идет освобождение остальных молекул  $\text{O}_2$ . Этот процесс зависит от изменения парциального давления кислорода в тканях.

График насыщения миоглобина кислородом имеет характер простой гиперболы, т.е. насыще-

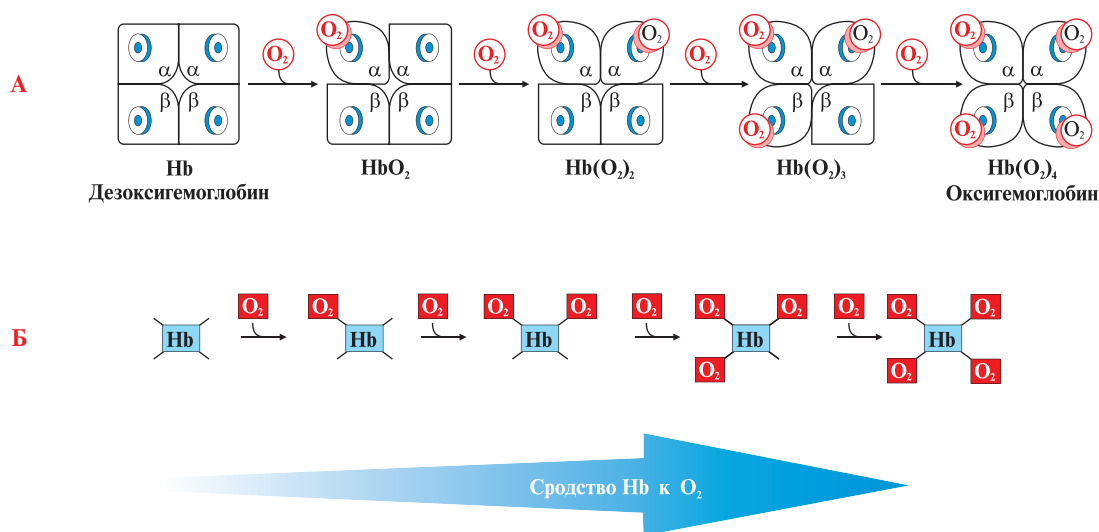


Рис. 1.23. Кооперативные изменения конформации молекулы гемоглобина при взаимодействии с кислородом

**А** – при взаимодействии молекулы дезоксигемоглобина  $\text{Hb}$  с  $\text{O}_2$  происходят кооперативные конформационные изменения, которые сопровождают присоединение каждой последующей молекулы кислорода;

**Б** – в результате изменения конформации активного центра возрастает сродство  $\text{Hb}$  к кислороду, 4-я молекула кислорода присоединяется к оксигенированному гемоглобину  $[\text{Hb}(\text{O}_2)_3]$  в 300 раз легче, чем 1-я

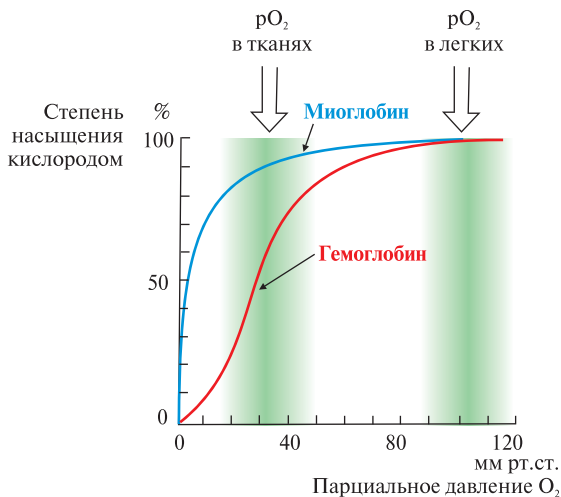


Рис. 1.24. Кривые насыщения миоглобина и гемоглобина кислородом

ние Mb кислородом происходит быстро и отражает его функцию – обратимое связывание с кислородом, высвобождаемым гемоглобином, и освобождение в случае интенсивной физической нагрузки.

Изменение сродства гемоглобина к O<sub>2</sub> обеспечивает быстрое насыщение крови кислородом в легких, а также освобождение и передачу его в ткани. Миоглобин обладает более высоким сродством к O<sub>2</sub>, поэтому связывает и передает в митохондрии клеток кислород, транспортируемый Hb в мышцы.

Гемоглобин доставляет в сутки до 600 л (850 г) O<sub>2</sub> в ткани и способствует удалению из них ~ 500 л (1000 г) CO<sub>2</sub>. Движущей силой этих потоков является градиент концентраций O<sub>2</sub> между альвео-

лярным воздухом и межклеточной жидкостью. Парциальное давление O<sub>2</sub> в альвеолярном воздухе составляет 100 мм рт.ст. Парциальное давление O<sub>2</sub> в тканях намного ниже (~ 40 мм рт.ст.), что обусловлено поступлением и использованием кислорода митохондриями клеток, где он превращается в H<sub>2</sub>O. Таким образом O<sub>2</sub> поглощается клетками.

Обмен O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> происходит в капиллярах: в легких O<sub>2</sub> переходит из альвеолярного воздуха в эритроциты, а CO<sub>2</sub> – в обратном направлении; в капиллярах тканей O<sub>2</sub> из эритроцитов перемещается в клетки тканей, а CO<sub>2</sub> – в обратном направлении (рис. 1.25).

**В регуляции работы гемоглобина основная роль принадлежит протонам H<sup>+</sup>.**

- **В ткани Hb** поступает преимущественно в виде Hb(O<sub>2</sub>)<sub>4</sub>. Но при низком парциальном давлении O<sub>2</sub> происходит отщепление части кислорода. Увеличение содержания не полностью оксигенированных форм Hb облегчает высвобождение O<sub>2</sub>.

В мышцах образуется много CO<sub>2</sub>, который поступает в кровь, а затем в эритроцит, где под действием **карбоангидразы** (Zn<sup>2+</sup>-зависимый фермент) превращается в угольную кислоту H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, диссоциирующую на H<sup>+</sup> и бикарбонат-ион:



Повышение концентрации H<sup>+</sup> вызывает протонирование ионогенных групп Hb, что приводит к изменению его заряда и снижению сродства к O<sub>2</sub>:

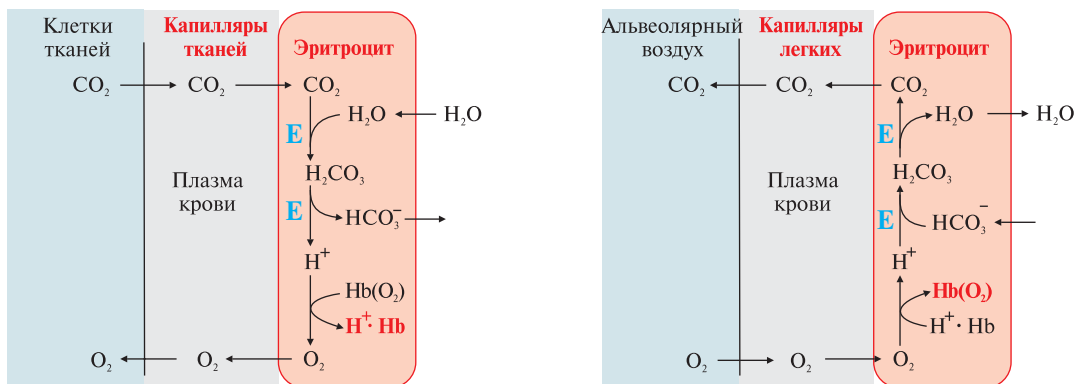
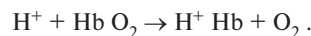


Рис. 1.25. Перенос кислорода эритроцитом. Эффект Бора  
E-карбоангидраза

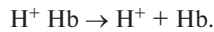


• **В легкие** поступает кровь с высоким содержанием протонированного дезоксигемоглобина. В такой форме гемоглобин имеет пониженное сродство к  $O_2$ .

Из капилляров диффундирует  $CO_2$ , освобождающийся в результате реакции:



Это стимулирует депротонирование гемоглобина:



Высокое парциальное давление  $O_2$  приводит к оксигенированию  $Hb$ .

Частичное оксигенирование гемоглобина повышает его сродство к кислороду, все реакции, приведенные выше, происходят в обратном порядке.

Зависимость сродства гемоглобина к кислороду от концентрации ионов водорода ( $H^+$ ) получила название **эффекта Бора** по имени датского физиолога, изучавшего функционирование гемоглобина (рис. 1.25).

Таким образом, количество транспортируемого гемоглобином в ткани кислорода регулируется и повышается при увеличении содержания  $CO_2$  и  $H^+$  в крови (например, при интенсивной физической работе). При сдвиге рН крови в щелочную сторону (**алкалозе**) или **ацидозе** доставка кислорода в ткани понижается.

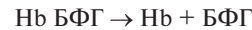
Изменение функциональной активности белка при взаимодействии с другими лигандами вследствие конформационных изменений называется **аллостерической регуляцией**, а соединения-регуляторы – **аллостерическими лигандами**. Способность к аллостерической регуляции характерна, как правило, для олигомерных белков, т.е. для проявления аллостерического эффекта необходимо взаимодействие протомеров. При воздействии аллостерических лигандов белки меняют свою конформацию (в том числе и активного центра) и функцию.

Молекула гемоглобина способна связываться с несколькими лигандами:  $O_2$ ,  $H^+$ ,  $CO$ , 2,3-бисфосфоглицератом (БФГ). БФГ является аллостерическим регулятором активности гемоглобина и присоединяется к участкам (аллостерическим центрам), пространственно удаленным от активного центра.

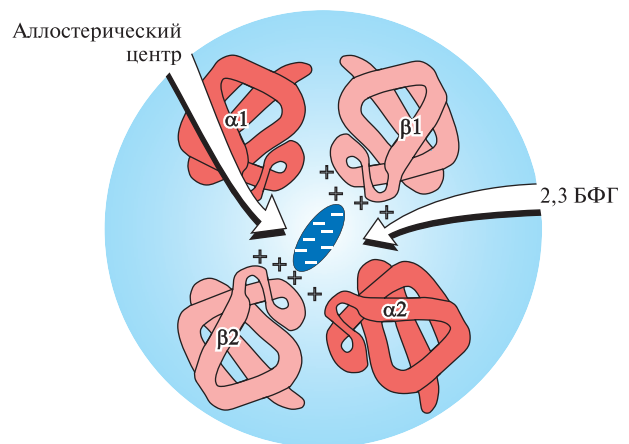
Повышение концентрации аллостерического лиганда снижает сродство гемоглобина к кислороду.

БФГ образуется из глюкозы в эритроцитах и является одним из регуляторов функции гемоглобина. Его молярная концентрация близка к молярной концентрации  $Hb$ . В центре молекулы гемоглобина полипептидные цепи 4 протомеров образуют полость (аллостерический центр), причем величина ее увеличивается в дезоксигемоглобине и уменьшается в оксигемоглобине. БФГ поступает в полость дезоксигемоглобина, связываясь с положительно заряженными группами на  $\beta$ -протомере (рис. 1.26). При этом его сродство к  $O_2$  снижается в 26 раз. В результате происходит высвобождение кислорода в капиллярах ткани при низком парциальном давлении  $O_2$ .

В легких высокое парциальное давление  $O_2$ , наоборот, приводит к оксигенированию  $Hb$  и освобождению БФГ.



Содержание БФГ в эритроцитах человека соответствует содержанию гемоглобина и повышается при понижении содержания кислорода в воздухе (гипоксии) или затруднении дыхания при заболеваниях легких. Понижение



**Рис. 1.26. Связывание БФГ с дезоксигемоглобином**

Центр связывания БФГ находится в положительно заряженной полости между 4 протомерами гемоглобина. Взаимодействие БФГ с центром связывания изменяет конформацию  $\alpha$ - и  $\beta$ -протомеров  $Hb$  и их активных центров. Сродство  $Hb$  к молекулам  $O_2$  снижается, и кислород высвобождается в ткани. В легких при высоком парциальном давлении  $O_2$  активные центры гемоглобина насыщаются за счет изменения конформации и БФГ вытесняется из аллостерического центра

его концентрации ухудшает снабжение тканей кислородом. Это важно учитывать при переливании крови и сохранять необходимую концентрацию БФГ при консервации. Переливание донорской крови с пониженным содержанием БФГ может привести к гипоксии и гибели больных.

## 1.5. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

В организме существуют гомологичные белки, имеющие близкую конформацию, но отличающиеся по структуре полипептидных цепей, как, например, миоглобин и гемоглобин. Они возникли в ходе эволюции при замене отдельных аминокислотных остатков в цепи. Их конформация содержит обычно одинаковое количество  $\alpha$ -спиралей и  $\beta$ -структур, имеет одинаковые повороты и изгибы полипептидных цепей. Гомологичные белки довольно многочисленны, и их объединяют в семейства белков (иммуноглобулины, сериновые протеазы, семейство гемоглобина, семейство альбумина и т.д.).

Самое многочисленное суперсемейство составляют иммуноглобулины.

**Иммуноглобулины (антитела)** — белки (Y-образные гликопротеины), которые вырабатываются В-лимфоцитами в ответ на поступление в организм чужеродных структур (антигенов) и обеспечивают их обезвреживание. **Антигенами** называются обычно вещества, которые вызывают иммунный ответ, например чужеродные белки или другие макромолекулы, бактерии, вирусы, грибы и др. Организм человека вырабатывает более  $10^7$  видов иммуноглобулинов, причем каждый из них производится своим клоном В-лимфоцитов. Антитела локализованы на поверхности иммунных клеток или находятся в свободном виде в плазме крови. Они взаимодействуют с антигенами в крови, лимфе, межклеточной жидкости, слюне и других секретах желез. Функция иммуноглобулинов осуществляется в два этапа: узнавание и связывание соответствующего комплементарного антигена при помощи антигенсвязывающих участков; запуск процесса, в результате которого антиген инактивируется и разрушается (активация системы комплемента).

### Особенности строения иммуноглобулинов

Молекулы иммуноглобулинов имеют характерную Y-образную форму, два конца которой связывают антиген (рис. 1.27). Каждая молекула состоит из 4 полипептидных цепей: 2 идентичных тяжелых (H-цепей, мол. масса 50 000) и 2 легких (L-цепей, мол. масса 25 000 кД). Цепи связаны между собой 4 дисульфидными связями. Тяжелые цепи делятся на 5 типов, специфичных для каждого класса иммуноглобулинов, а легкие — на 2 типа, присутствующих во всех классах.

Легкие цепи состоят из двух доменов: вариабельного ( $V_L$ ) и константного ( $C_L$ ), тяжелые цепи формируют 4 домена: один вариабельный ( $V_H$ ) и три константных ( $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$ ). Все домены имеют  $\beta$ -складчатую структуру и стабилизируются дисульфидными связями между остатками цистеина.

Тяжелая цепь содержит много остатков пролина между доменами  $C_{H1}$  и  $C_{H2}$ , препятствующих формированию вторичной структуры и

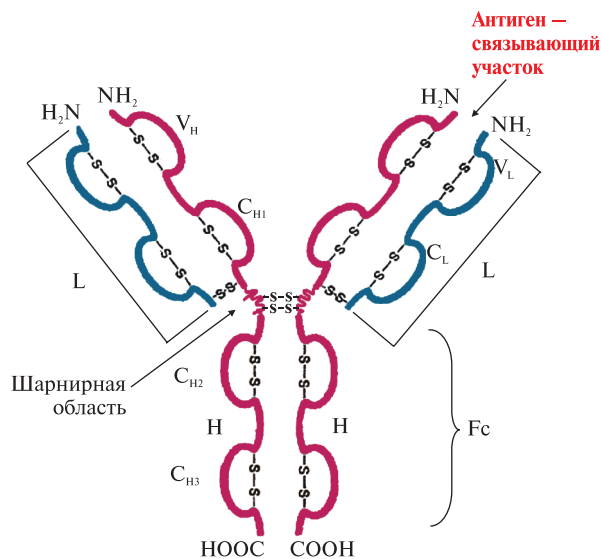


Рис. 1.27. Схема строения мономера иммуноглобулина

H — тяжелая цепь;  
L — легкая цепь;  
 $V_L$ ,  $V_C$  — вариабельные участки тяжелой и легкой цепей;  
 $C_L$ ,  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$  — константные участки тяжелой и легкой цепей;  
Fc — фрагмент, отвечающий за связывание с другими компонентами иммунной системы