

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ВВЕДЕНИЕ В БИОХИМИЮ

*Учебное пособие для внеаудиторной  
самостоятельной работы*

Уфа  
2014

УДК 612.015 (076)

ББК 28.057.2

В 24

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России *Е. Г. Бутолин*

Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой биологической химии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России *А. А. Никоноров*

Доктор химических наук, профессор кафедры общей химии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России *Р. М. Кондратенко*

**В 24 Введение в биохимию:** уч. пос. для внеаудиторной работы/ Сост.: И. А. Меньшикова, Э. Р. Бикметова, Э.Ф. Аглетдинов, Ф. Х. Камилов. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2014. – 125с.

Учебное пособие подготовлено в соответствии с рабочей программой (2012 г.), действующего учебного плана (2012 г.) и в соответствии с требованиями ФГОС ВПО по специальности по специальности стоматология для изучения дисциплины Биологическая химия. Биохимия полости рта.

В пособие излагаются данные о строении, классификации и биологической роли основных химических компонентов клеток живых организмов – углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, аминокислот и белков.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальности 060201 – стоматология.

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом и утверждено и утверждено Редакционно-издательского совета ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

УДК 612.015 (076)

ББК 28.057.2

© И.А. Меньшикова, Э.Р. Бикметова, Ф.Х. Камилов, 2014

© Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2014

# СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
РАЗДЕЛ 1. УГЛЕВОДЫ.....	7
1.1. Функции углеводов.....	7
1.2. Классификация углеводов.....	8
1.3. Моносахариды.....	9
1.3.1. Типы моносахаридов и их номенклатура.....	9
1.3.2. Стереохимия моносахаридов.....	10
1.3.3. Таутомерия моносахаридов.....	11
1.3.4. Мутаротация.....	14
1.3.5. Конформация моносахаридов.....	15
1.3.6. Реакции, характерные для моносахаридов.....	15
1.4. Производные моносахаридов.....	19
1.5. Дисахариды.....	22
1.6. Полисахариды.....	24
1.7. Контрольные вопросы к разделу «Углеводы».....	31
РАЗДЕЛ 2. ЛИПИДЫ.....	33
2.1. Структурные компоненты липидов.....	33
2.2. Классификация липидов.....	35
2.3. Функции липидов.....	36
2.4. Простые липиды.....	40
2.4.1. Глицериды.....	40
2.4.2. Воска.....	42
2.4.3. Стериды.....	42
2.5. Сложные липиды.....	44
2.5.1. Фосфолипиды (глицеролфосфатиды).....	44
2.5.2. Сфинголипиды.....	48
2.6. Контрольные вопросы к разделу «Липиды».....	50
РАЗДЕЛ 3. НУКЛЕОТИДЫ И НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ.....	51
3.1. Нуклеиновые (азотистые) основания.....	52
3.2. Углеводный компонент.....	53
3.3. Нуклеозиды.....	54
3.4. Нуклеотиды.....	55
3.4.1. Нуклеозидполифосфаты.....	57
3.4.2. Циклические нуклеотиды.....	58
3.4.3. Коферменты-нуклеотиды.....	59

3.5. Структуры нуклеиновых кислот.....	60
3.5.1. Уровни структурной организации дезоксирибонуклеиновых кислот.....	60
3.5.2. Структура и функции РНК.....	66
3.6. Контрольные вопросы к разделу «Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты».....	70
<b>РАЗДЕЛ 4. АМИНОКИСЛОТЫ. ПЕПТИДЫ. БЕЛКИ.....</b>	<b>71</b>
4.1. Аминокислоты – структурные компоненты белков.....	71
4.1.1. Классификация аминокислот.....	72
4.1.2. Свойства аминокислот.....	75
4.2. Пептиды.....	79
4.3. Белки.....	80
4.3.1. Структура белков.....	80
4.3.2. Уровни организации белков.....	84
4.3.3. Физико-химические свойства белков.....	93
4.3.4. Функции белков в организме.....	103
4.4. Простые и сложные белки.....	109
4.4.1. Простые белки.....	109
4.4.2. Сложные белки.....	113
4.5. Контрольные вопросы к разделу «Аминокислоты. Пептиды. Белки». ....	118
5. Тестовые задания по разделам «Углеводы. Липиды. Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Аминокислоты. Пептиды. Белки» .....	119
Рекомендуемая литература.....	124

## ВВЕДЕНИЕ

Современная биохимия - быстро прогрессирующая наука о молекулярных основах жизни. Она изучает химический состав и химические процессы, лежащие в основе жизнедеятельности организма. Использование физико-химических и математических методов, компьютерной техники позволило выяснить молекулярные механизмы хранения и передачи наследственной информации, биосинтеза белка, исследовать структуру и функции биологических мембран, гормонов и других сигнальных молекул, разработать биотехнологические способы в изучении живого, расшифровать геном человека, способствовало достижению успехов в протеомике, биоинформатике и других направлениях.

Знание биохимии будущим специалистам в медицине создаёт прочную базу для успешного усвоения других дисциплин медико-биологических направлений, клинических дисциплин, формирует основы для понимания молекулярных механизмов жизнедеятельности здорового организма, химических закономерностей развития основных патологических процессов и заболеваний человека.

Учебное пособие представляет в краткой форме данные о строении, классификации и биологической роли основных химических компонентов клеток живых организмов – углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, аминокислот и белков. Эти вопросы изучает раздел биологической химии, получивший название «статическая биохимия». Пособие содержит минимум материала, необходимого для дальнейшего изучения предмета. Без знаний строения химических компонентов живых организмов невозможно познать процессы обмена веществ и его регуляции, особенности функционирования различных органов и тканей организма. Изучение данного раздела биохимии и биохимии полости рта необходимо для дальнейшего обучения студентов и

подготовки к основным видам профессиональной деятельности врача-стоматолога: диагностической, лечебной, профилактической, научно-исследовательской работе, направлено на формирование общекультурных и важнейших профессиональных компетенций – ОК-1, ОК-2, ОК-5, ПК-21, ПК-50, ПК-51, ПК-52.

Учебное пособие предназначено для студентов первого курса стоматологического факультета и студентов второго курса других факультетов медицинского вуза и соответствует учебному плану и программе по биологической химии.

## РАЗДЕЛ 1. УГЛЕВОДЫ

Углеводы относятся к важнейшим химическим соединениям, входящих в состав живых организмов, наряду с белками, липидами, нуклеиновыми кислотами. Углеводы образуются в растениях в процессе фотосинтеза. Животные не способны сами синтезировать углеводы из углекислого газа и поэтому полностью зависят от растений как их поставщиков.

### 1.1. ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ

➤ *Энергетическая* - углеводы удовлетворяют примерно половину всей потребности организма человека в энергии. Преимущество углеводов состоит в их способности окисляться как в аэробных, так и анаэробных условиях. В энергетическом обмене человека главная роль принадлежит глюкозе и гликогену.

➤ *Защитно-механическая* - гиалуроновая кислота и другие гликозаминогликаны образуют «смазку» основное вещество трущихся поверхностей суставов. Они покрывают интиму в сосудах и слизистых оболочках, образуют гликокаликс клеток.

➤ *Гидроосмотическая и ионрегулирующая* - гетерополисахариды обладают высокой гидрофильностью, отрицательным зарядом и, таким образом, удерживают воду, ионы  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$  и другие в межклеточном веществе, обеспечивают тургор кожи, упругость тканей.

➤ *Пластическая* - входят в состав сложных молекул, например, пентозы (рибоза и дезоксирибоза) являются главными компонентами нуклеиновых кислот, моносахара, их производные, олигосахара – гликопротеинов.

Общеизвестный представитель - глюкоза - является обязательным компонентом крови и тканей животных и непосредственным источником энергии для клеточных реакций (при окислении глюкозы выделяется 4,1 ккал/г

или 17,6 кДж энергии). Содержание глюкозы в крови составляет 3,33-5,55 ммоль/л (или 0,6-1,0 г/л). Количество глюкозы в слюне не превышает 0,06-0,17 ммоль/л (0,1-0,3 г/л). Часть глюкозы может поступать с секретами слюнных желёз и отражать её концентрацию в плазме крови. Углеводы в слюне находятся в связанном с белками состоянии. Свободные углеводы появляются после гидролиза полисахаридов и гликопротеинов гликозидазами бактерий слюны и  $\alpha$ -амилазой. Образовавшиеся продукты - дисахара, глюкоза, галактоза, манноза, гексозамины и сиаловые кислоты утилизируются микрофлорой ротовой полости и превращаются в органические кислоты. Именно эти кислоты, выделяющиеся при брожении углеводов, приводят к разрушению поверхности эмали. Наиболее интенсивно идёт поглощение сахарозы, менее интенсивно - глюкозы и фруктозы. Различные микроорганизмы способны осуществлять разные виды брожения: молочнокислое, пропионовокислое, уксуснокислое, лимоннокислое и др.

## **1.2. КЛАССИФИКАЦИЯ УГЛЕВОДОВ**

По своему строению углеводы являются многоатомными спиртами с альдегидной или кето- группой. Согласно современной классификации, основанной на их структуре, углеводы делятся на три основные группы: моносахариды, олигосахариды и полисахариды (рис. 1).



Рисунок 1. Классификация углеводов.

Моносахариды не гидролизуются с образованием более простых углеводов. Полисахариды способны к гидролизу, они являются высокомолекулярными соединениями, макромолекулы которых содержат сотни и тысячи моносахаридных остатков. Промежуточное положение между ними составляют олигосахариды, имеющие небольшую молекулярную массу, содержат от двух до десяти моносахаридных остатков.

## 1.3. МОНОСАХАРИДЫ

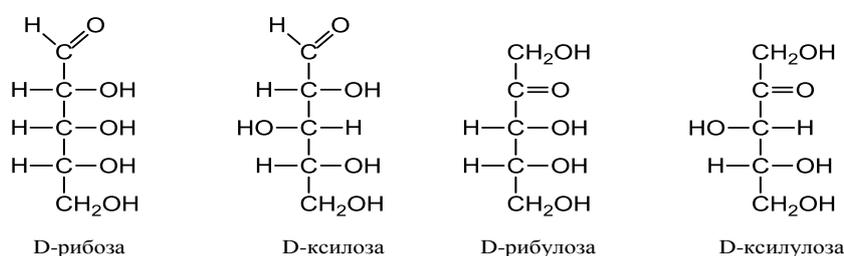
### 1.3.1. Типы моносахаридов и их номенклатура.

В зависимости от числа атомов углерода в молекуле моносахариды делятся на триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы, октозы и т.д..

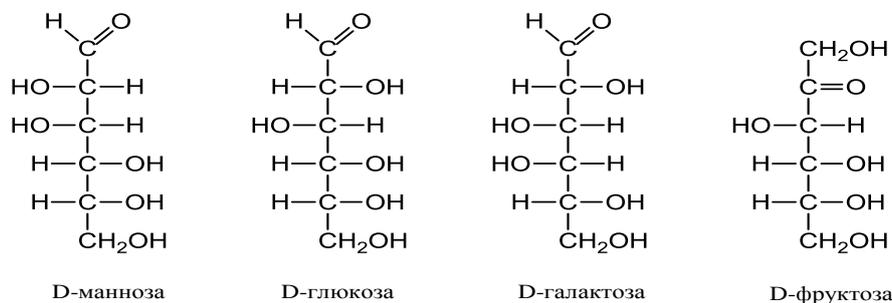


Альдотетрозы содержат 2 асимметрических атома, альдопентозы - 3, альдогексозы - 4. Соотнесение к D- или L-ряду производится по конфигурации хирального центра, наиболее удаленного от карбонильной или оксо- группы. Положение OH-группы моносахаридов справа относит их к D-ряду, а слева - L-ряду, т.е. по аналогии со стереохимическим стандартом - глицериновым альдегидом.

Большинство природных моносахаридов принадлежит к D-ряду. Из альдопентоз часто встречаются D-рибоза и D-ксилоза, а из кетопентоз - D-рибулоза и D-ксилулоза.

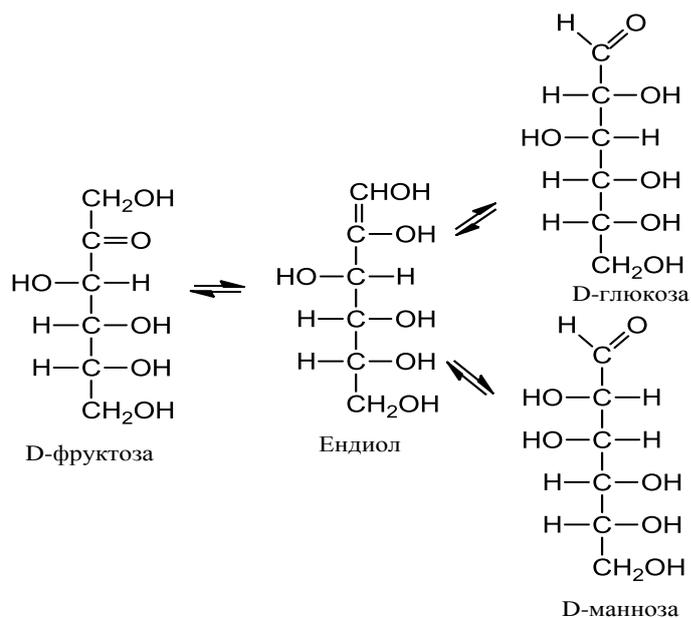


Наиболее распространены в природе альдогексозы: D-глюкоза, D-галактоза и D-манноза, а из кетогексоз - D-фруктоза.



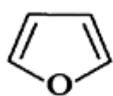
### 1.3.3. Таутомерия моносахаридов

Альдозы и кетозы, как и обычные альдегиды и кетоны, способны к енолизации под действием агентов основного характера (разбавленных щелочей, гидроперекисей щелочноземельных металлов, пиридина и хинолина). Этот процесс называется *кето-енольной таутомерией (эпимерией)*.



Таким образом, из глюкозы в присутствии основания образуются манноза и фруктоза. Такое взаимопревращение глюкозы, маннозы и фруктозы, являющихся эпимерами (соединениями, различающимися конфигурацией только при одном асимметрическом центре), называется *эпимеризацией*.

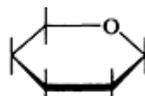
Было установлено, что пентозы и гексозы в кристаллическом состоянии представляют собой внутренние циклические полуацетали, т.е. для них характерна *кольчато-цепная* или *цикло-оксо-таутомерия*. Образование циклических форм моносахаридов - это результат внутримолекулярного взаимодействия карбонильной и одной из гидроксильной групп, содержащихся в молекуле. В результате циклизации образуются термодинамически более устойчивые фуранозные (пятичленные) и пиранозные (шестичленные) циклы. Хеурс предложил изображать молекулы пиранозных и фуранозных форм моносахаридов с помощью, так называемых перспективных формул, т.е. таким образом, чтобы оксидное кольцо в них располагалось перпендикулярно плоскости рисунка.



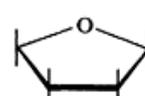
фуран



пиран

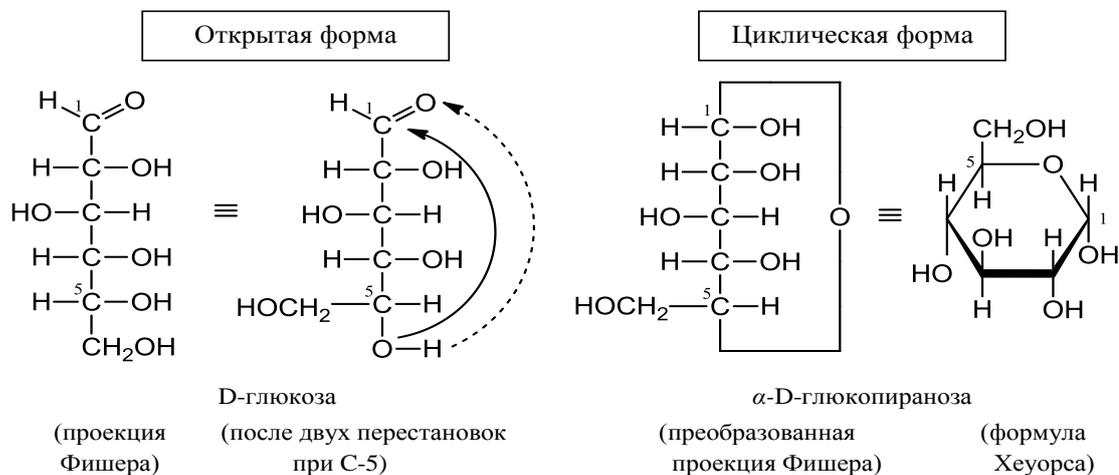


пиранозный цикл



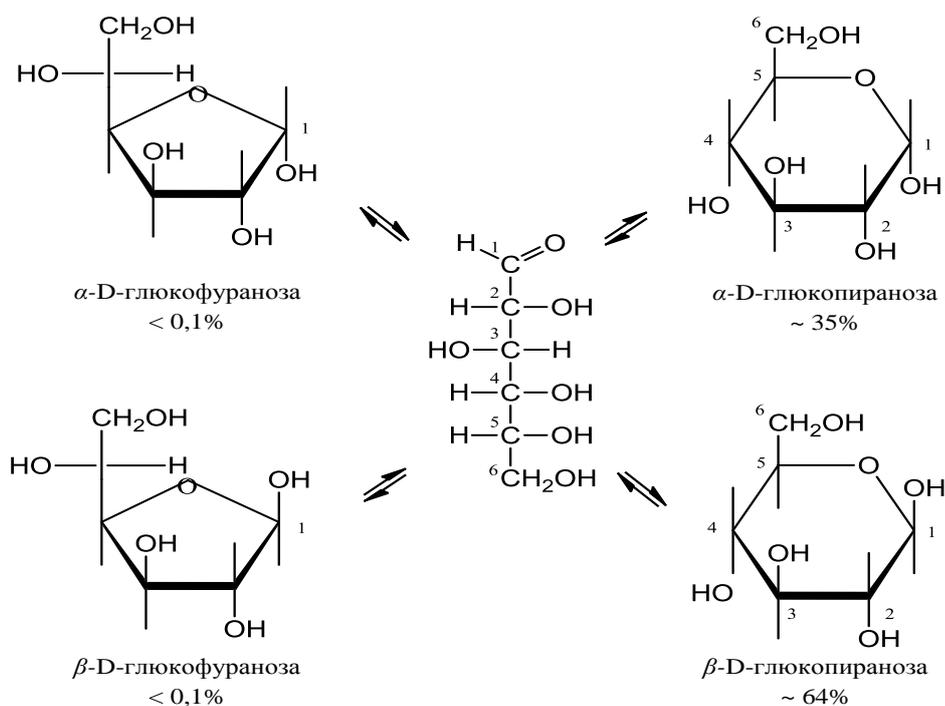
фуранозный цикл

В циклической форме создается дополнительный центр хиральности - атом углерода при котором находится полуацетальная ОН-группа, т.е. у альдогексоз и альдопентоз первый атом углерода. Появляется новый вид изомерии - аномерия (от греческого «ано» - вверху).



Если полуацетальный гидроксил расположен снизу (под плоскостью цикла), то он называется —  $\alpha$ -аномером, если сверху (над плоскостью цикла) —  $\beta$ -аномером. Таким образом, у глюкозы существует пять таутомерных форм —  $\alpha$ - и  $\beta$ -пиранозных и фуранозных циклических и открытой форм.

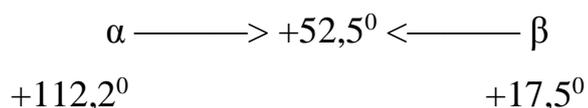
Используя такой подход, нетрудно написать формулы  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров любых пентоз и гексоз.



### 1.3.4. Мутаротация

Приведенные выше равновесия между циклической и открытой формами моносахаридов используется при изготовлении сплавов и растворов. Подтверждается это тем, что при растворении в воде каждого из чистых кристаллических аномеров первоначальное, удельное вращение растворов (при пропускании через них поляризованного луча света) меняется во времени, и становится постепенно одинаковым для растворов, полученных как из  $\alpha$ -, так и из  $\beta$ -аномеров.

Например, для чистой  $\alpha$ -D-глюкопиранозы угол вращения при растворении в воде уменьшается от  $+112,2^\circ$  до  $+52,5^\circ$ , а для чистой  $\beta$ -D-глюкопиранозы угол вращения увеличивается от  $+17,5^\circ$  до  $+52,5^\circ$ .

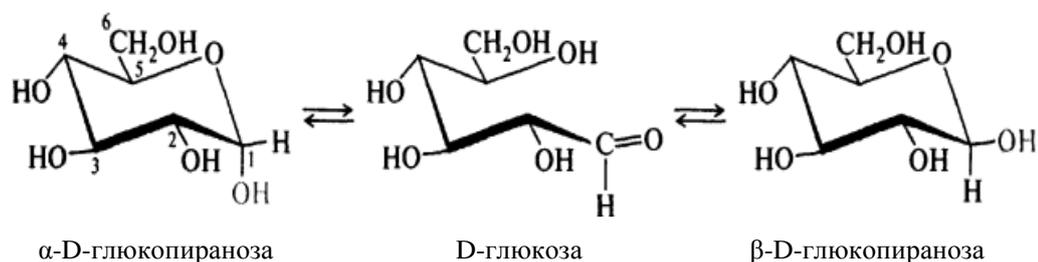


Явление изменения удельного вращения свежеприготовленных водных растворов моносахаридов называется мутаротацией. Химическая сущность мутаротации состоит в способности моносахаридов к существованию в виде

равновесной смеси таутомеров – открытой и циклической форм (цикло-оксо-таутомерии). В растворе D-глюкозы после установления равновесия содержится 35%  $\alpha$ - и 64%  $\beta$ -аномера. Концентрация открытой формы, через которую и осуществляются взаимопревращения аномеров, составляет всего 0,024%.

### 1.3.5. Конформация моносахаридов

Конформация, или пространственное расположение молекул в живых организмах, в течении биохимических процессов имеет огромное значение. Молекулы моносахаридов, как и молекулы других органических соединений, могут существовать в различных конформациях. Из всех конформаций наиболее устойчивой будет та, в которой нековалентные взаимодействия между отдельными заместителями (фрагментами) минимальны. Поэтому предпочтительной будет та конформация, в которой большая часть объёмистых заместителей (гидроксильных и особенно оксиметильной групп) находятся не в аксиальном, а экваториальном положении. Для пиранозной формы глюкозы устойчивой является конформация кресла, при этом все объёмные заместители занимают экваториальное положение, полуацетальная OH-группа у  $\beta$ -аномера занимает экваториальное положение, а у  $\alpha$ -аномера — аксиальное. Более устойчивой является  $\beta$ -D-глюкопираноза, т.к. в ней все заместители находятся в экваториальном положении, поэтому максимально удалены друг от друга.

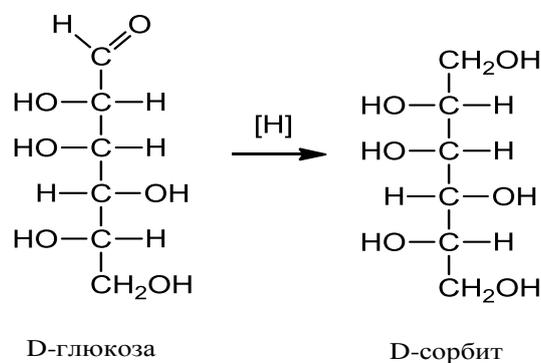


### 1.3.6. Реакции, характерные для моносахаридов

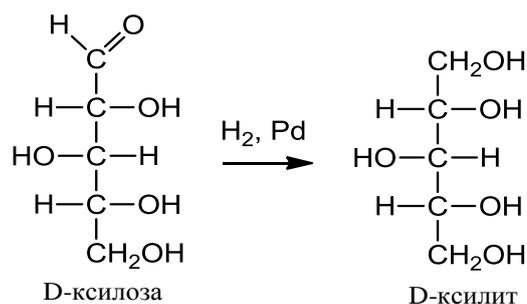
Присутствие гидроксильных, альдегидных и кетогрупп позволяет моносахаридам вступать в реакции, характерные для спиртов, альдегидов или

кетонов. Этим реакциям довольно много. Рассмотрим реакции на примере D-глюкозы, имеющие наибольшее биологическое значение.

1) При восстановлении моносахаридов образуются многоатомные спирты (полиолы) — *альдиты*. При восстановлении глюкозы образуется сорбит:



При восстановлении маннозы образуется маннит, галактозы — дульцит, ксилозы — ксилит и т. д.

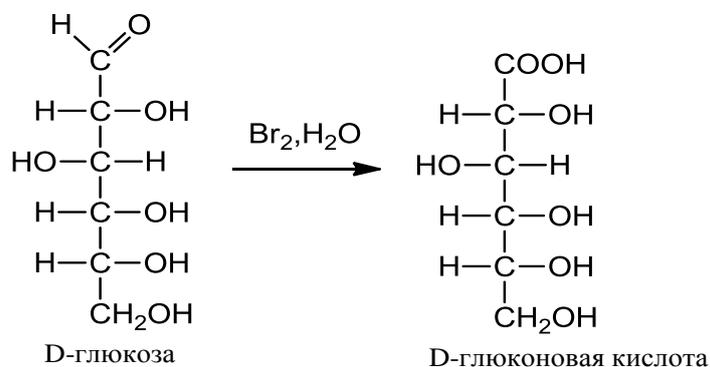


При восстановлении альдоз образуется один спирт, при восстановлении кетоз получаются два стереомерных полиола. Так, при восстановлении фруктозы образуются сорбит и маннит. Они не вовлекаются в обмен углеводов в организме человека и не токсичны. Сорбит служит исходным веществом в синтезе аскорбиновой кислоты. Альдиты легко растворимы в воде, обладают сладким вкусом. Ксилит и сорбит используются как заменители сахара, например, больными сахарным диабетом.

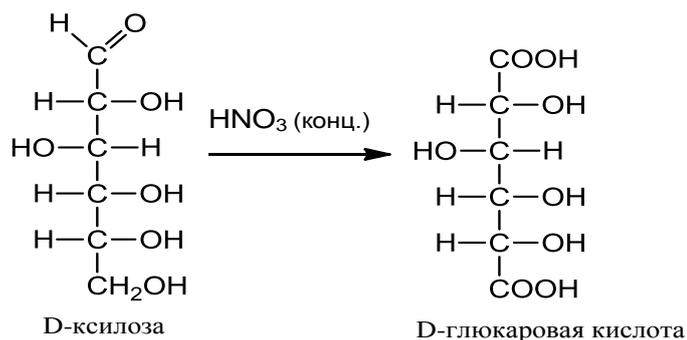
2) *Реакции окисления*. Окислению может подвергаться любой атом углерода, но легче всего окисляется альдегидная группа альдоз.

- *мягким окислителем* (бромная вода) можно окислить альдегидную

группу в карбоксильную, при этом образуются *альдоновые кислоты*. При окислении D-глюкозы бромной водой получается D-глюконовая кислота. В медицине используется ее кальциевая соль — глюконат кальция.



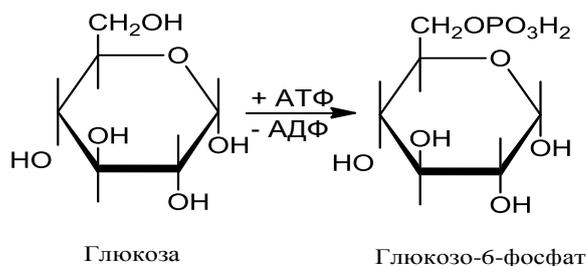
• *окислители со средней окисляющей способностью* (концентрированная азотная кислота, перманганат калия, ионы  $\text{Cu}^{2+}$  или  $\text{Ag}^+$ ) окисляют концевые группы альдоз одновременно в карбоксильные группы, образуя альдаровые (сахарные) кислоты. D-глюкоза превращается в D-глюкоаровую кислоту:



Способность к окислению используется для качественного обнаружения моносахаридов, например, глюкозы в биологических жидкостях (моча, кровь, слюна).

Реактивы Толленса и Фелинга используются как качественные тесты для обнаружения альдоз и кетоз. Принцип действия реактивов одинаков и основан на восстановлении двухвалентной меди в одновалентную с осаждением оксида меди (I)  $\text{Cu}_2\text{O}$  (красно-кирпичный цвет). Моносахариды вступающие в реакции с этими реактивами называют *восстанавливающими*.

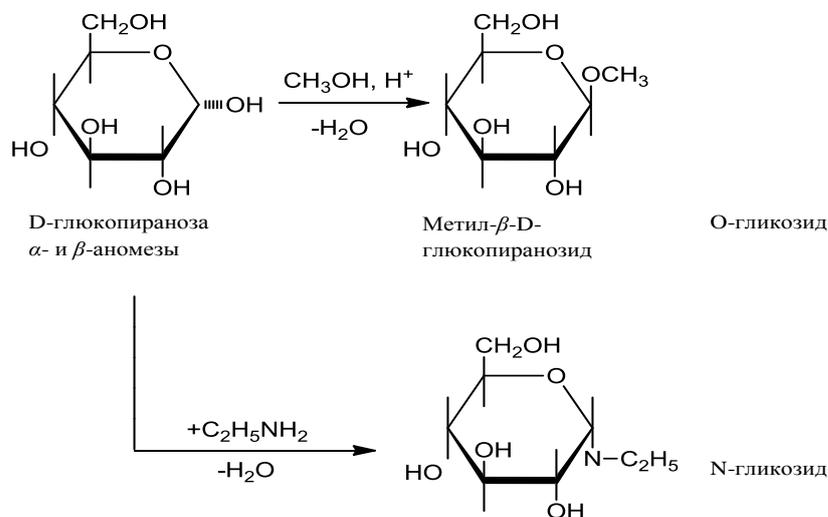




5) *Образование гликозидов* (эти реакции идут по полуацетальному гидроксилу). Атом углерода  $C_1$ , у которого произошло замещение называется гликозидным центром, выступающий заместитель — агликоном.



Таким образом, молекула гликозида состоит из двух частей: углеводной и агликоновой. Гликозиды, образованные с гидроксилсодержащими агликонами (спирты, фенолы, моносахариды и др.), называются О-гликозидами. Гликозиды, образованные аминами — N-гликозидами.

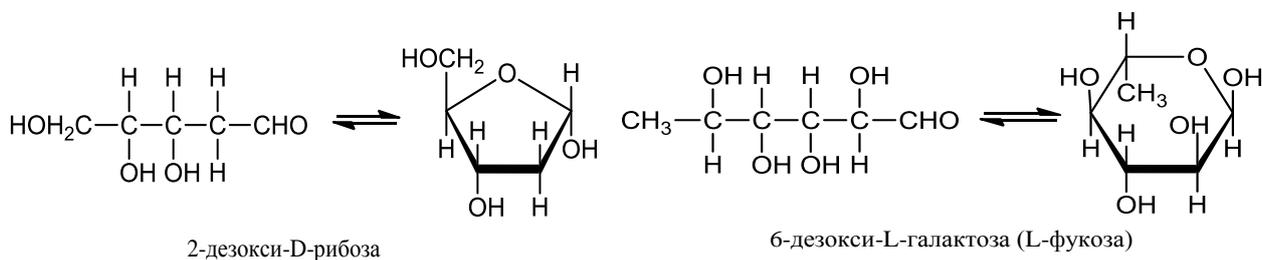


## 1.4. ПРОИЗВОДНЫЕ МОНОСАХАРИДОВ

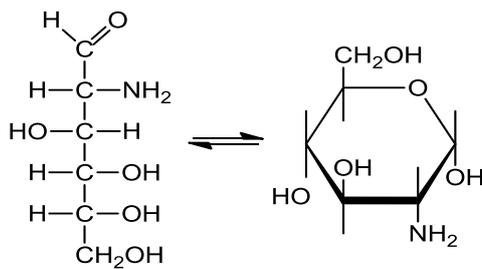
Кроме известных моносахаридов из природных объектов выделяют соединения, которые можно рассматривать как продукты определенных изменений в молекулах обычных альдоз и кетоз. Чаще в живом организме они

входят в структуру биополимеров и оказывают влияние на их функционирование. К производным моносахаридов, или неклассическим моносахаридам относят соединения имеющие общую структуру с обычными моносахаридами (альдозами и кетозами), но отличающихся видоизменением одной или нескольких функциональных групп, или отсутствием некоторых из них.

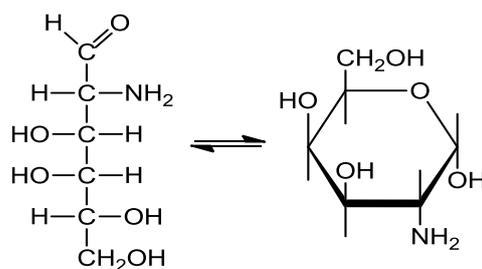
1) *Дезоксисахара*. Это моносахариды, в которых одна или несколько OH-групп заменены на атом водорода. К важнейшим дезоксисахарам относятся — 2-дезокси-D-рибоза и фукоза. Дезоксирибоза — структурный компонент нуклеиновых кислот (ДНК). 6-дезокси-L-галактоза (фукоза) — компонент полисахаридов животного происхождения. Концевые участки L-фукозы, например, входят в углеводную группу, определяющих групповую принадлежность крови человека. Дезоксисахара обладают свойствами обычных моносахаридов.



2) *Аминосахара*. Эти производные, содержат вместо гидроксильной группы аминогруппу, чаще всего при C<sub>2</sub>. Важнейшими представителями являются аналоги D-глюкозы и D-галактозы — D-глюкозамин и D-галактозамин. Аминосахара обладают основными свойствами, образуют с кислотами хорошо кристаллизующиеся соли, легко ацилируются, алкилируются, образуют основания Шиффа.

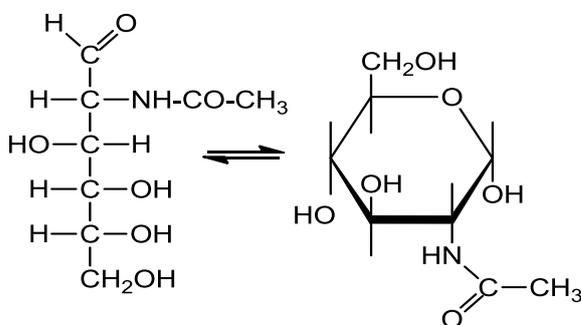


D-глюкозамин

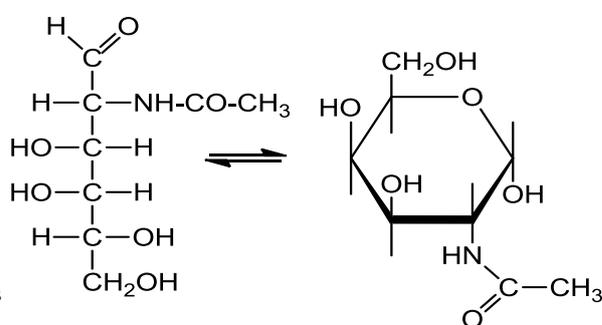


D-галактозамин

Аминосахара являются компонентами гетеробиополимеров (хитин, мурамин, гепарин и др.). Так, N-ацетилглюкозамин является главным компонентом хитина (панцири ракообразных и насекомых, стенки клеток грибов, дрожжей, бактерий).



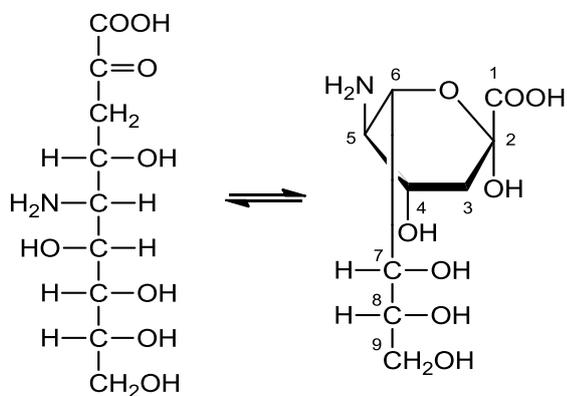
N-ацетилглюкозамин



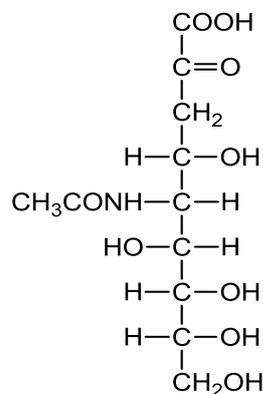
N-ацетилгалактозамин

3) *Нейраминовая кислота* — представляет собой соединение, образованное из маннозамина и пировиноградной кислоты.

4) *Сиаловые кислоты* — являются N- и O-ацилпроизводными нейраминовой кислоты. Сиаловые кислоты распространены в природе в свободном и связанном виде.



Нейраминовая кислота



N-ацетилнейтраминовая кислота

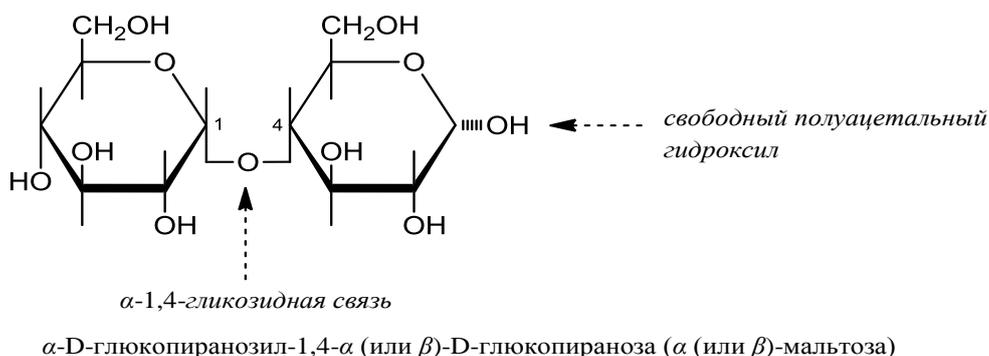
Они служат компонентами специфических веществ крови, слюны, тканей; входят в состав ганглиозидов мозга, участвующих в проведении нервных импульсов.

## 1.5. ДИСАХАРИДЫ

**Дисахариды** (биозы) — наиболее распространённые олигомерные углеводы, встречающиеся в свободной форме, т.е. не связанной с другими соединениями. По химической природе дисахариды представляют собой О-гликозиды, которые содержат два моносахарида, соединённые гликозидной связью в  $\alpha$ - или  $\beta$ -конфигурации. Пищевое значение имеют в основном такие дисахариды, как сахароза, лактоза и мальтоза. При гидролизе дисахариды распадаются на составляющие их моносахариды.

**Восстанавливающие дисахариды** — одна молекула моносахарида соединяется за счет полуацетального гидроксила, а другая за счет спиртового гидроксила. В дисахариде имеется свободная полуацетальная гидроксильная группа, поэтому сохраняется способность к раскрытию цикла. К восстанавливающим дисахаридам относятся мальтоза, лактоза, целлобиоза, изомальтоза.

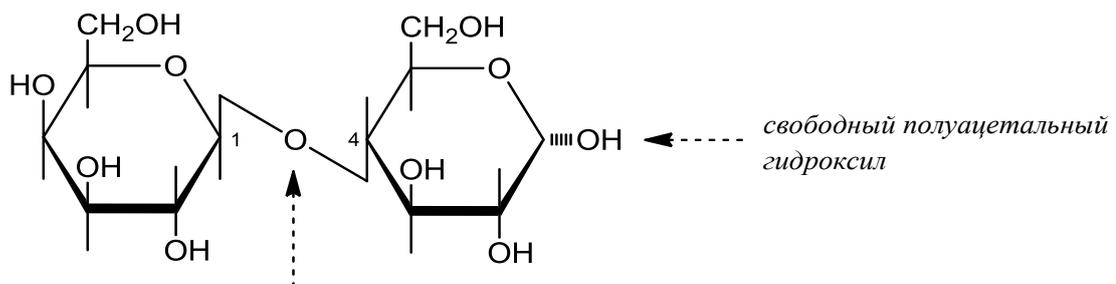
**Мальтоза** (солодовый сахар) — продукт гидролиза крахмала под действием фермента слюны — амилазы, два остатка глюкозы связаны  $\alpha$ -1,4-гликозидной связью, содержится в солоде, проростках злаков. В свободном виде практически не встречается.



Связывание моносахаридных остатков происходит за счет полуацетального гидроксила одного моносахарида и спиртовой ОН-группы другого (восстанавливающие дисахариды: мальтоза, изомальтоза, лактоза, целлобиоза).

**Изомальтоза** — промежуточный продукт, образующийся при расщеплении крахмала в кишечнике. Состоит из двух остатков D-глюкозы, но соединены эти моносахариды  $\alpha$ -1,6-гликозидной связью.

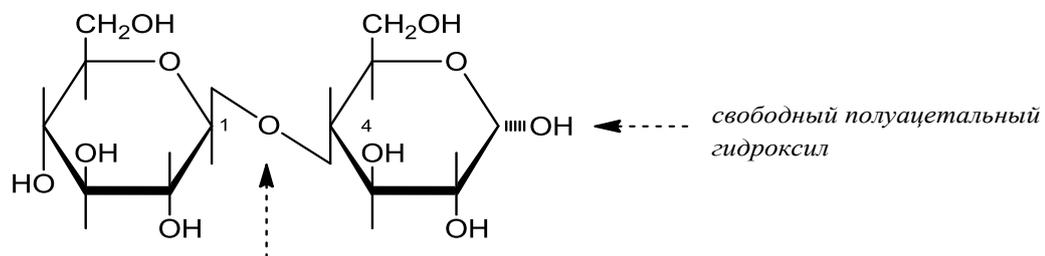
**Лактоза** – молочный сахар, остаток галактозы связан с глюкозой  $\beta$ -1,4-гликозидной связью, содержится в молоке (4-5%), в грудном молоке до 8%. Получается из молочной сыворотки после отделения творога. Лактоза применяется в фармацевтической практике при изготовлении порошков и таблеток. Лактоза имеет в 4-5 раз менее сладкий вкус, чем сахароза.



$\beta$ -1,4-гликозидная связь

$\beta$ -D-галактопиранозил-1,4- $\alpha$  (или  $\beta$ -D-глюкопираноза ( $\alpha$  (или  $\beta$ )-лактоза)

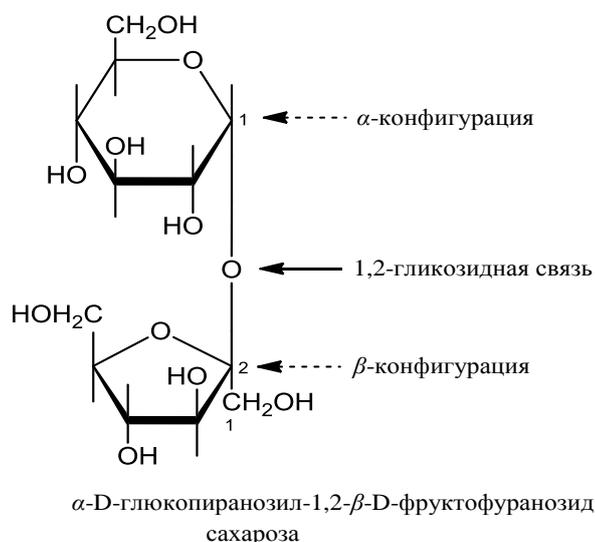
**Целлобиоза** – промежуточный продукт гидролиза целлюлозы в кишечнике животных, в котором остатки глюкозы связаны  $\beta$ -1,4-гликозидной связью.



$\beta$ -1,4-гликозидная связь

$\beta$ -D-глюкопиранозил-1,4- $\alpha$  (или  $\beta$ -D-глюкопираноза ( $\alpha$  (или  $\beta$ )-целлобиоза)

**Сахароза** – пищевой сахар, в котором остатки глюкозы и фруктозы связаны  $\alpha$ -1,2-гликозидной связью. В наибольшем количестве содержится в тростнике и сахарной свекле (до 28% от сухого остатка), моркови, ананасах. В сахарозе в образовании гликозидной связи участвуют полуацетальные гидроксилы обеих моносахаридов и нет свободной полуацетальной гидроксильной группы. Поэтому сахароза является невосстанавливающим углеводом, а остатки моносахаридов не способны к цикло-оксо-таутомерии и растворы сахарозы не мутаротируют.



Дисахариды — кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде, оптически активны. Они вступают во многие реакции, характерные моносахаридам. Так, они образуют простые и сложные эфиры, окисляются в кислой среде в гликобионовые кислоты и др. Дисахариды обладают способностью гидролизоваться в кислой (но не щелочной) среде с образованием моносахаридов.

## 1.6. ПОЛИСАХАРИДЫ

**Полисахариды** продукты поликонденсации моносахаридов, которые связаны между собой гликозидной связью и образуют линейные или разветвленные цепи. В отличие от дисахаридов, полисахариды в воде

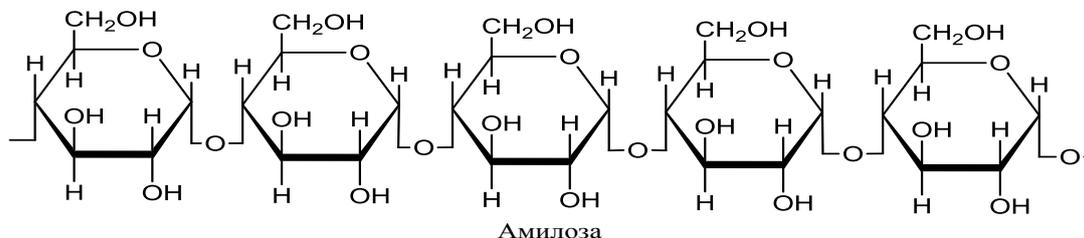
растворяются плохо или совсем не растворяются и сладкого вкуса не имеют. Полисахариды подразделяются на *гомополисахариды (гомogliканы)*, т.е. состоящие из одинаковых моносахаридных остатков, и *гетерополисахариды (гетерогликаны)*, состоящие из различных остатков моносахаридов.

Полисахариды имеют высокий уровень структурной организации молекул. Наряду с первичной структурой, т.е. определенной последовательностью моносахаридных звеньев, в них выделяют вторичную, третичную и четвертичную структуры, характеризующие пространственное расположение молекул. Полисахариды, в особенности гетерополисахариды в организме часто связаны с белками и образуют сложные надмолекулярные комплексы.

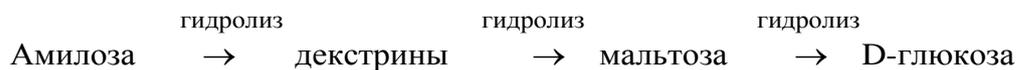
**Гомополисахариды.** В зависимости от типа моносахаридов они могут быть гексозанами (глиуканы, маннаны, галактаны) или пентозанами (арабаны, ксиланы). К гомополисахаридам относятся многие полисахариды растительного (крахмал, целлюлоза, пектиновые вещества), животного (гликоген, хитин) и бактериального (декстраны) происхождения. Основу органического вещества зубного налета составляют гомополисахариды, синтезируемые некоторыми штаммами микроорганизмов, находящимися в ротовой полости, с огромной молекулярной массой от  $5 \cdot 10^6$  до  $2 \cdot 10^7$  дальтон. Это декстран-глиукан, состоящий из остатков глиукозы, и леван-фруктан, состоящий из остатков фруктозы. Гомополисахариды по функциональному назначению можно подразделить на две группы: резервные и структурные.

**Крахмал** – резервный полисахарид растений. Крахмальное зерно состоит из амилозы (10-30%) (линейные цепочки из остатков  $\alpha$ -глиукозы) и амилопектина (70-90%), имеющего разветвленное строение. Крахмал накапливается в зернах кукурузы (68%), пшеницы (70%), риса (80%), в клубнях картофеля (20%) и в некоторых других овощах. Синтезировать крахмал способны почти все растения.

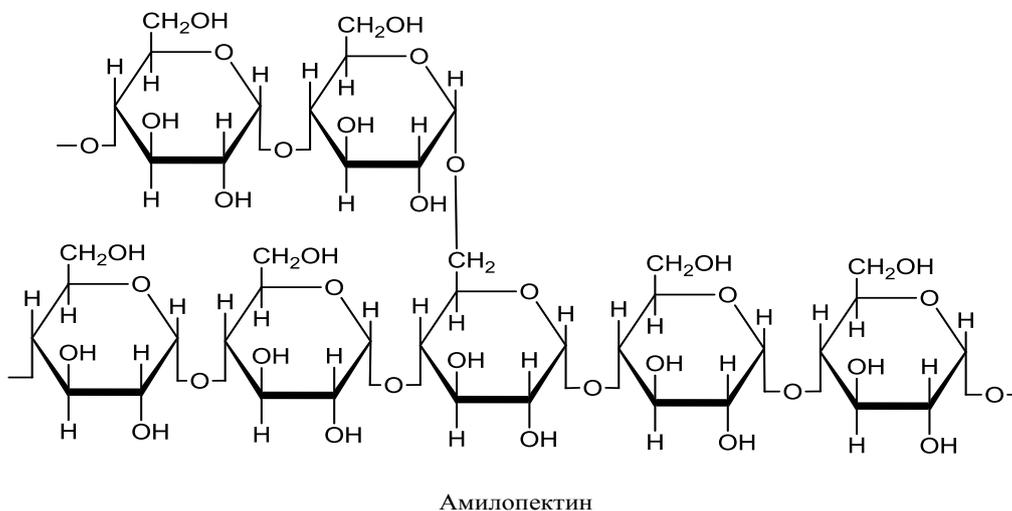
***α-Амилоза*** состоит из длинных, неразветвленных цепей α-D-глюкопиранозы, связанных α-1,4-гликозидной связью (содержит от 200 до 1000 моносахаридных остатков). Молекулярная масса доходит до 500 тыс. дальтон. Молекулы амилозы свёрнуты в левую спираль. На каждый виток спирали приходится 6 углеводных звеньев.



Амилоза при ферментативном гидролизе образует вначале декстрины, затем мальтозу и при полном гидролизе — глюкозу:



***Амилопектин*** содержит 1000 и более остатков α-D-глюкопиранозы. Молекула разветвленная, в основной цепи моносахаридные остатки связаны α-1,4-гликозидной связью, а в местах ветвления α-1,6-гликозидной связью.



Между точками ветвления содержится около 20-25 моносахаридных остатков. Молекулы амилопектина имеют сферическую форму с молекулярной массой от 100 тысяч до нескольких миллионов дальтон.

При частичном гидролизе амилопектина также происходит расщепление макромолекулы на декстрины, которые легче усваиваются организмом. Такой

процесс расщепления осуществляется при хлебопечении, при глажке крахмаленного белья.



У животных резервным полисахаридом служит **гликоген**, он содержится практически во всех органах и тканях человека и животных, в наибольшей степени содержится в печени и мышцах. Гликоген при расщеплении снабжает клетки и организм глюкозой. Молекула гликогена построена из ветвящихся полигликозидных цепей, в которых остатки глюкозы соединены  $\alpha$ -1,4-гликозидными связями, в точках ветвления имеются  $\alpha$ -1,6-гликозидные связи. По строению гликоген близок к амилопектину, но более разветвлен (рис. 2). Ответвления встречаются чаще (через 6-12 остатков). Молекулярная масса гликогена достигает 10 млн. дальтон.

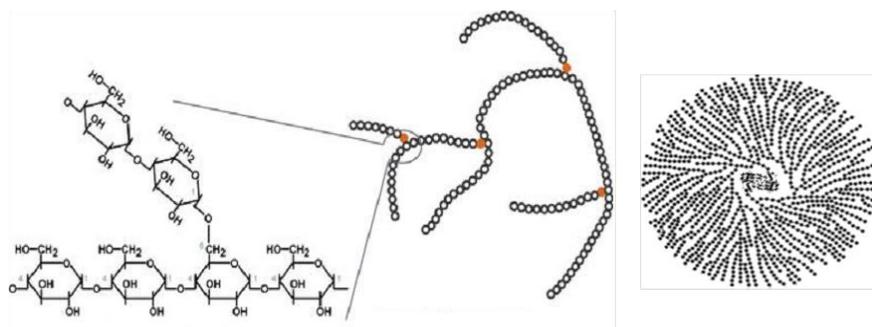
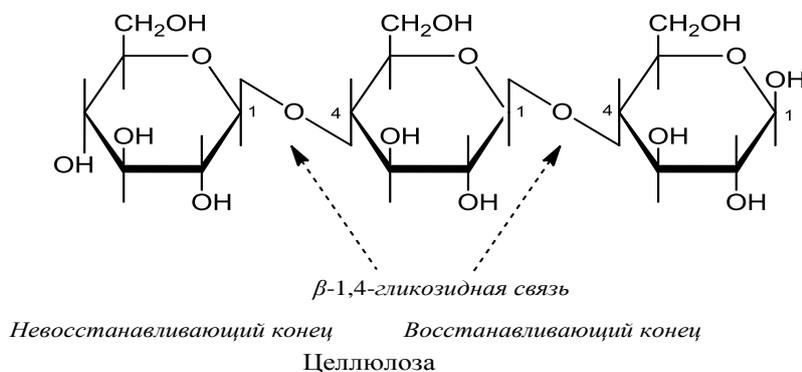


Рисунок 2. Строение гликогена.

Гликоген растворяется в горячей воде и даёт с йодом красно-фиолетовую окраску. При гидролизе гликоген, подобно крахмалу, расщепляется с образованием сначала декстринов, затем мальтозы, изомальтозы и глюкозы.

**Целлюлоза (клетчатка)** – основной структурный полисахарид растений, выполняет опорные функции, обладает большой механической прочностью. Содержится в древесине (50-70%), хлопке (100%). В отличие от предыдущих полисахаридов она является внеклеточной молекулой, имеет волокнистую структуру и абсолютно нерастворима в воде. Её молекула линейна. Единственным типом связи в ней является  $\beta$ -1,4-гликозидная связь.

Молекулярная масса достигает 1-2 млн. дальтон. При частичном гидролизе целлюлозы образуется дисахарид целлобиоза, а при полном гидролизе – D-глюкоза. Пищеварительная система человека не имеет ферментов, гидролизующих  $\beta$ -связи в полисахаридах. В этой связи целлюлоза является неиспользуемым «пищевым» углеводом.



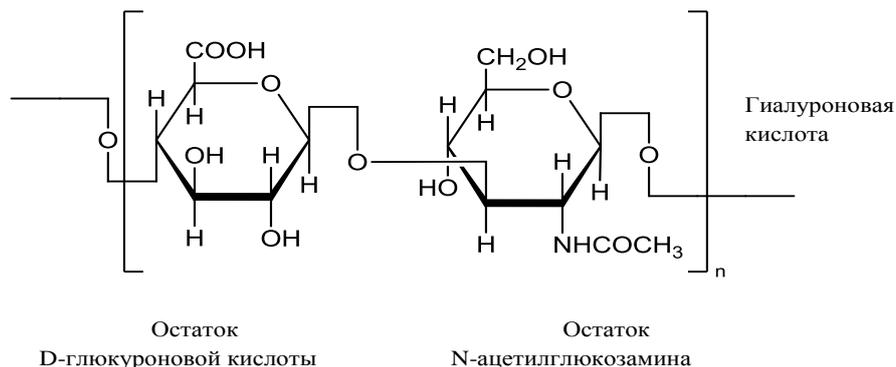
Благодаря наличию свободных гидроксильных групп, целлюлоза способна реагировать со спиртами и кислотами с образованием эфиров. При нитровании целлюлозы азотной кислотой образуется нитрат целлюлозы, применяемый в изготовлении взрывчатых веществ, лаков, целлюлоида. Ацилирование уксусным ангидридом приводит к образованию волокнистой массы, из которой изготавливают искусственный шёлк.

Целлюлоза не расщепляется в желудочно-кишечном тракте человека, но является необходимым для нормального функционирования кишечника балластным веществом.

**Гетерополисахариды** — полисахариды, в структуре которых характерно наличие двух или более типов моносахаридных звеньев. Важнейшие представители гетерополисахаридов в органах и тканях животных и человека – гликозаминогликаны (мукополисахариды). Они состоят из цепей сложных углеводов, содержащих аminosахара и уроновые кислоты. Различают шесть основных классов гликозаминогликанов.

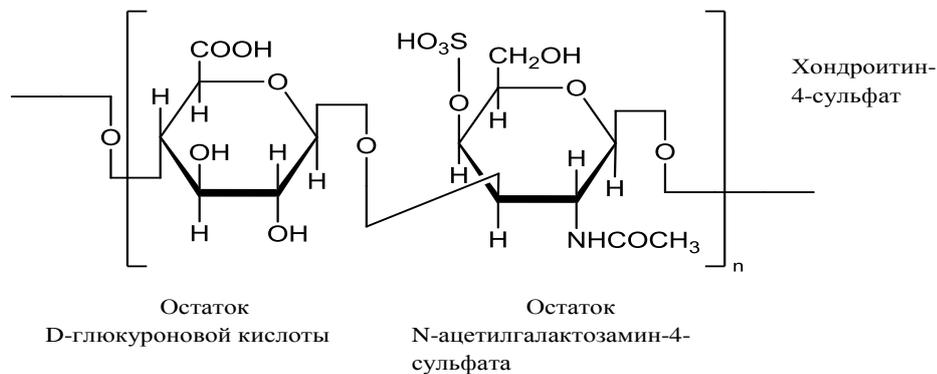
**Гиалуроновая кислота** — находится во всех органах и тканях человека и животных. В тканях она связана с белками и участвует в образовании протеогликановых агрегатов межклеточных пространств. Образует очень

вязкие растворы, в которых взвешены клетки и волокна; обладает барьерными свойствами по отношению к микроорганизмам.

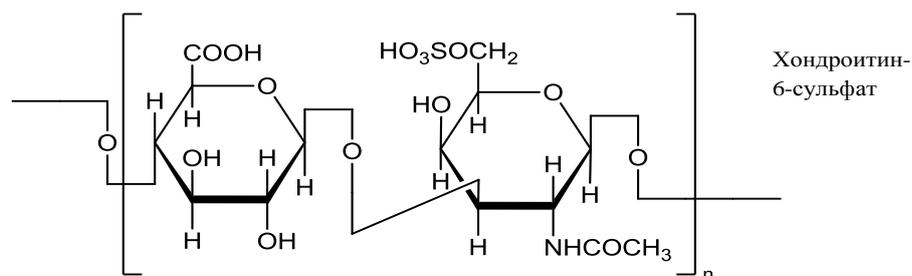


В суставной жидкости гиалуроновая кислота выполняет роль смазочного вещества, уменьшая трение между суставными поверхностями. Дисахаридный фрагмент состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, связанных между собой  $\beta$ -1,3-гликозидной связью. Молекулярная масса доходит до 10 млн. дальтон.

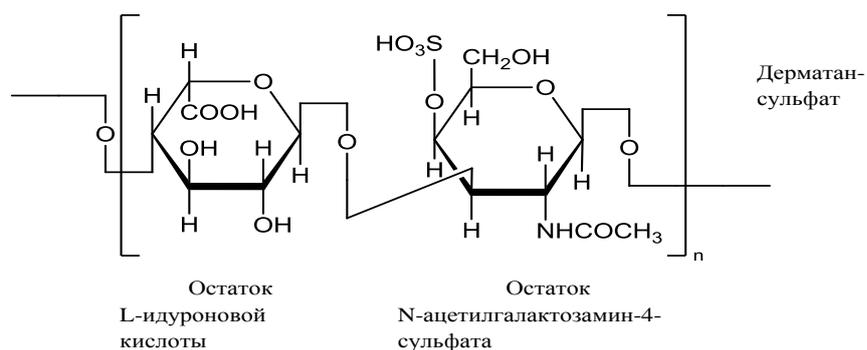
**Хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат** — они построены одинаковым образом, отличаются только положением сульфатной группы. Хондроитинсульфат неперменная составная часть хряща, костной ткани, сухожилий, сердечных клапанов, кожи и других тканей животных и человека.



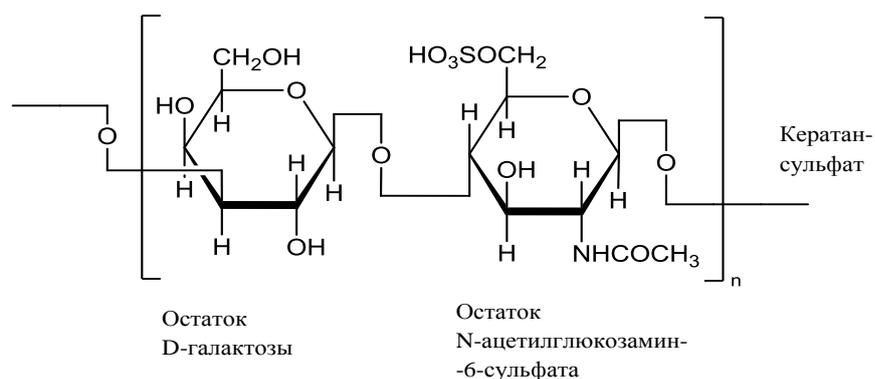
Дисахаридный фрагмент состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты и сульфатированного остатка N-ацетил-D-галактозамина, связанных между собой  $\beta$ -1,3-гликозидной связью. Молекулярная масса — до 300 тысяч дальтон.



**Дерматансульфат** характерен для кожи (дерма), кровеносных сосудов, сердечных клапанов. Молекулярная масса колеблется от 15 до 40 тысяч дальтон.

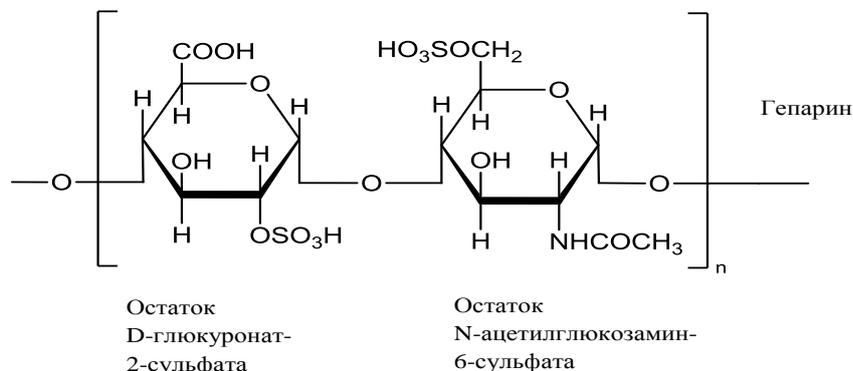


**Кератансульфаты** отличаются друг от друга по содержанию углеводов и распределению в разных тканях. Кератансульфат I находится в роговице глаза. Кератансульфат II обнаружен в хрящевой ткани, костях, межпозвоночных дисках. Молекулярная масса колеблется от 4 до 20 тысяч дальтон.



**Гепарин** — мощный антикоагулянт (предотвращает свертывание крови), участвует в обмене липопротеинов и в иммунных реакциях. В состав дисахаридных звеньев входят остатки D-глюкозамина и D-глюкуроновой или L-идуроновой кислоты. Внутри дисахаридного звена  $\alpha$ -1,4-гликозидная связь, а между звеньями  $\alpha$ -1,4-гликозидная связь, если фрагмент оканчивается L-

идуроновой кислотой,  $\beta$ -1,4-гликозидная связь, если — D-глюкуроновой кислотой. Молекулярная масса около 17 тысяч дальтон. Гепарин растворим в воде.



Синтезируется и накапливается в «тучных» клетках (лаброцитах). Широко используется для увеличения сохранности крови доноров, при лечении тромбоэмболических состояний.

**Гепарансульфат** — находится во многих органах и тканях. Он входит в состав протеогликанов базальных мембран, является постоянным компонентом клеточной поверхности. Гепарансульфат содержит аналогичные дисахаридные единицы, как гепарин, но имеет больше N-ацетильных групп и меньше N-сульфатных. Молекулярная масса цепи гепарансульфата колеблется от 5 до 12 тысяч дальтон.

## 1.7. КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ «УГЛЕВОДЫ»

1. Стереоизомерия моносахаридов. L- и D-стереохимические ряды. Структуры наиболее распространенных в природе альдогексоз и кетогексоз.
2. Проекционные (Фишера) и перспективные (Хеуорса) формулы глюкозы и фруктозы.  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеры.
3. Химические свойства моносахаридов. Реакция с участием спиртовых гидроксильных групп, образование сложных (ацетаты, фосфаты) и простых эфиров.

4. Окисление моносахаридов. Получение альдоновых, альдаровых и уроновых кислот в зависимости от условий окисления.
5. Дезоксисахара. Аминосахара: D-глюкозамин, D-галактозамин. Альдиты: D-сорбит, D-ксилит. D-Глюкуроновая, D-галактуриновая, D-глюконовая кислоты. Нейраминавая и сиаловые кислоты.
6. Олигосахариды. Принцип строения; номенклатура. Восстанавливающие и невосстанавливающие дисахариды.
7. Полисахариды. Принцип построения; номенклатура. Гомо- и гетерополисахариды.
8. Крахмал ( $\alpha$ -амилоза, амилопектин), целлюлоза, инулин, пектиновые вещества. Пространственное строение амилозы и целлюлозы.
9. Гликозаминогликаны. Важнейшие представители, их биологическая роль в организме (где находятся и какие функции выполняют).
10. Представление о гетерополисахаридах (хондроитинсульфаты, гиалуриновая кислота, гепарин).

## РАЗДЕЛ 2. ЛИПИДЫ

Липиды (от греч. λίπος, lípos - жир) - большая группа веществ биологического происхождения, хорошо растворимых в органических растворителях, таких, как метанол, ацетон, хлороформ и бензол. В то же время эти вещества нерастворимы или малорастворимы в воде.

Некоторые липиды (жиры животные, растительные масла) используют с древнейших времен как продукты питания, для приготовления лекарственных и косметических препаратов, лакокрасочных материалов, а также для освещения. С начала 18 века липиды стали использовать для мыловарения, а в 20 веке - для приготовления моющих средств, эмульгаторов, детергентов, пластификаторов и технологических смазок.

### 2.1. СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЛИПИДОВ

Для всех липидов, несмотря на их разнообразия, характерно присутствие в структуре двух компонентов – спиртов и высших жирных кислот (высших карбоновых кислот).

В составе липидов обнаружены:

- высшие одноатомные спирты ( $C_{16}$  и более);
- трехатомный спирт глицерин;
- двухатомный неопределенный аминспирт сфингозин.

Высшие ациклические спирты входят в структуру восков, наиболее часто встречаются цетиловый и триаконтиловый:

- цетиловый  $CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH$ ;
- триаконтиловый  $CH_3(CH_2)_{28}CH_2OH$ .

Глицерин входит в состав жира и фосфолипидов.

Сфингозин входит в состав гликолипидов, фосфолипидов.

Большинство высших карбоновых кислот были выделены из жиров, и они получили название жирные. В организме человека наиболее распространены и являются биологически важными монокарбоновые кислоты с неразветвленной углеродной цепью и четным числом углеродных атомов в цепи.

По строению жирные кислоты неоднородны и различаются длиной цепи и количеством двойных связей. К наиболее распространенным и важным для человека *насыщенным* (предельным) жирным кислотам относится пальмитиновая (C<sub>16</sub>), стеариновая (C<sub>18</sub>) и арахидоновая (C<sub>20</sub>) кислоты:

пальмитиновая CH<sub>3</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub> - COOH или C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>COOH; C<sub>16:0</sub>;

стеариновая CH<sub>3</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub> - COOH или C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>COOH; C<sub>18:0</sub>;

арахиновая CH<sub>3</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub> - COOH или C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>COOH; C<sub>20:0</sub>;

лигноцеридовая CH<sub>3</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>22</sub> - COOH или C<sub>23</sub>H<sub>47</sub>COOH; C<sub>24:0</sub>.

К *мононенасыщенным* (моноеновым) относятся:

пальмитолеиновая CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-COOH или C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>COOH; (C<sub>16:1</sub>, Δ<sup>9</sup>);

олеиновая CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH - (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-COOH или C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>COOH; (C<sub>18:1</sub>, Δ<sup>9</sup>);

гевконовая CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> - CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>COOH или C<sub>23</sub>H<sub>45</sub> COOH; C<sub>23:1</sub>, Δ<sup>15</sup>.

К *полиненасыщенным* (полиеновым) жирным кислотам, содержащим от 2-х и более двойных связей, разделенных метиленовой группой, относятся:

линолевая CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-COOH или C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>COOH; (C<sub>18:2</sub>, Δ<sup>9,12</sup>);

линоленовая CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-COOH или C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>COOH; C<sub>18:3</sub>, Δ<sup>9,12,15</sup>;

арахидоновая CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-COOH или C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>COOH; C<sub>20:4</sub>, Δ<sup>5,8,11,14</sup>.

Кроме отличий по количеству двойных связей, кислоты различаются их положением относительно начала цепи (обозначается через греческую букву Δ "дельта") или последнего атома углерода цепи (обозначается буквой ω "омега").

Жирные кислоты выполняют разнообразные функции:

- жирные кислоты являются строительными блоками различных липидов, в том числе мембранных;
- многие белки при ковалентном связывании с жирными кислотами модифицируются, изменяя свое расположение в пространстве, что особенно важно для белков биологических мембран;
- жирные кислоты являются топливным материалом, при окислении которых освобождается много энергии. В организме они запасаются в виде триацилглицеролов (нейтральных жиров);
- жирные кислоты и их производные выполняют регуляторную функцию;
- непредельные жирные кислоты – линолевая, линоленовая и арахидоновая кислоты участвуют в транспорте холестерина и образовании липопротеинов.

Степень ненасыщенности и длина цепей высших карбоновых кислот (т.е. число атомов углерода) определяет физические свойства того или иного жира. Жиры с короткими и непредельными кислотными цепями имеют низкую температуру плавления. При комнатной температуре это жидкости (масла) либо мазеподобные вещества, они характерны для растительных клеток. И наоборот, жиры с длинными и насыщенными цепями высших карбоновых кислот при комнатной температуре представляют собой твердые вещества, они характерны для животных клеток. При гидрировании (насыщении кислотных цепей атомами водорода по двойным связям), происходит превращение жидких масел в твердые жиры, например подсолнечное масло, превращается в маргарин.

## **2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПИДОВ**

Выделяют два класса – простые и сложные липиды.

I. Простые липиды: сложные эфиры жирных кислот с различными спиртами:

1. *Глицериды* (нейтральные жиры) включают глицерин + три жирные кислоты;

2. *Воска* включают спирт + жирную кислоту.

3. *Стериды* являются сложными эфирами жирных кислот и высокомолекулярных полициклических спиртов (стеринов, или стиролов).

II. Сложные липиды: сложные эфиры жирных кислот со спиртами, дополнительно содержащие и другие группы:

1. *Фосфолипиды* включает:

1) фосфатидовые кислоты (глицерин + две жирные кислоты + фосфатная группа);

2) фосфатиды (глицерин + две жирные кислоты + фосфатная группа + спирт);

3) сфинголипиды (сфингозин + жирная кислота + фосфатная группа + спирт).

2. *Гликолипиды* включают:

1) цереброзиды (сфингозин + жирная кислота + один углеводный остаток);

2) ганглиозиды (сфингозин + жирная кислота + несколько углеводных остатков, в том числе нейраминавая кислота).

### **2.3. ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ**

*1. Структурная функция.* Ряд липидов принимает участие в образовании клеточных мембран. Типичными мембранными липидами являются фосфолипиды, гликолипиды и холестерин. Это - амфифильные соединения, т. е. имеют гидрофильные и гидрофобные участки. На рисунке 3 представлена общая схема строения фосфо- и гликолипидов.

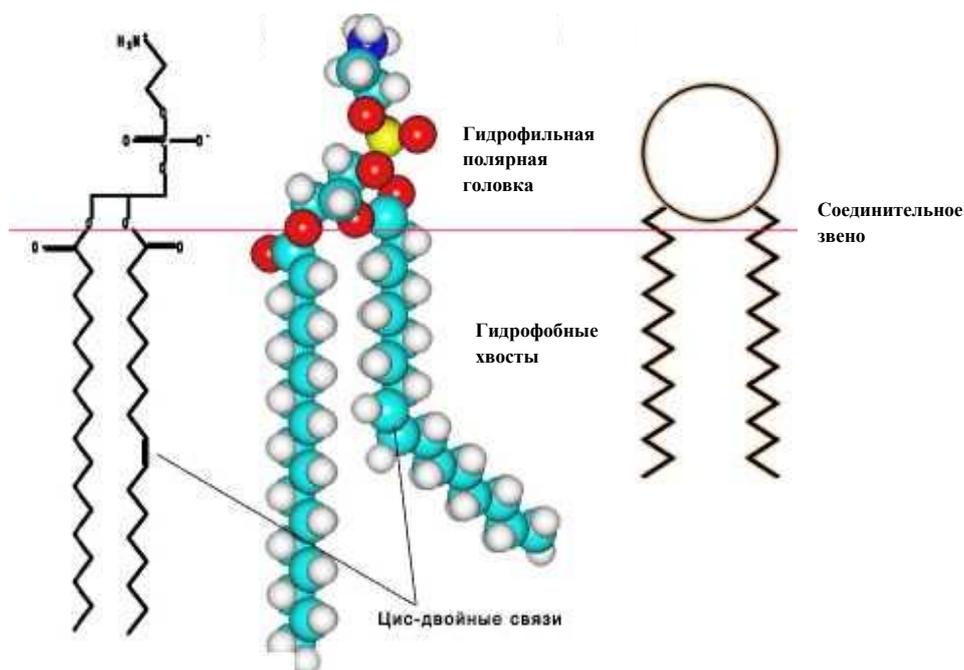


Рисунок 3. Схема строения амфифильных липидов.

В состав этих молекул входят, с одной стороны, длинные углеводородные остатки, отличающиеся низким сродством к воде, т.е. гидрофобные (липофильные) радикалы. С другой стороны – более компактные гидрофильные группы, получившие название полярных головок. Подобные амфифильные (обладающие двойным сродством) молекулы проявляют значительную тенденцию к агрегации.

При этом липофильные (гидрофобные) участки молекул, стремясь попасть в гидрофобную фазу, образуют сплошные неполярные области, а полярные группы формируют границу раздела между гидрофобной фазой и водой.

Двойственная природа этих липидов обуславливает их ключевую роль в организации биологических мембран (рис. 4).

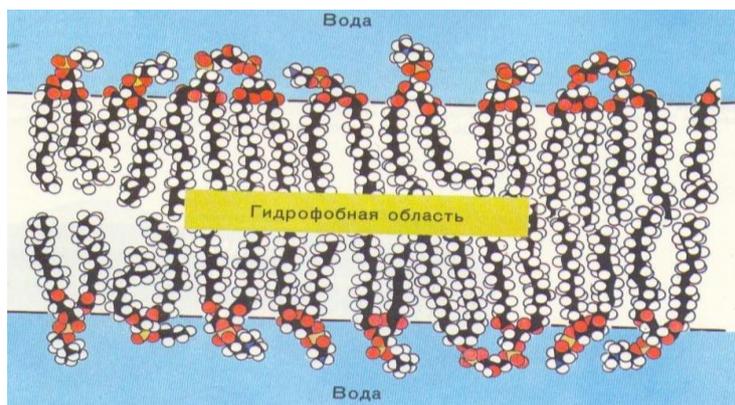


Рисунок 4. Липидный бислой как основа организации биологических мембран.

Фосфолипиды взаимодействуя с мембранными белками (рис. 5), контролируют их транспортную и рецепторную активность; холестерин является регулятором текучести мембран.

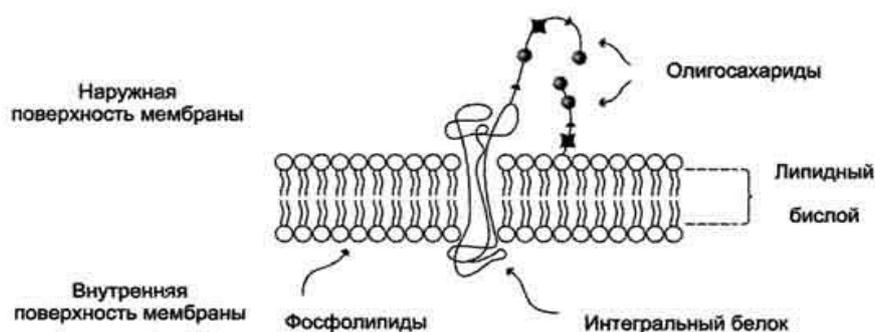


Рисунок 5. Поперечный разрез плазматической мембраны.

*2 Энергетическая функция.* Липиды используются организмом как источник энергии. Благодаря окислению липидов ткани организма получают около половины всей необходимой энергии, только эритроциты и нервные клетки не используют их в этом качестве. Как энергетический субстрат используются, в основном, насыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты. При окислении 1г жира высвобождается 38,9 кДж/моль (около 9,3 ккал/моль) энергии, что в 2 раза больше, чем при окислении углеводов и белков.

*3. Защитная функция.* Накапливаясь в жировых депо (подкожная жировая клетчатка, жировая капсула вокруг некоторых органов (почки, кишечник), сосудистых и нервных пучков), липиды защищают тело и органы от механических повреждений, обеспечивают амортизацию внутренних органов.

*4. Теплоизоляционная функция.* Жир - хороший теплоизолятор, поэтому у многих теплокровных животных он откладывается в подкожной жировой ткани, уменьшая потери тепла, что позволяет, например, многим животным обитать в условиях холодного климата. Особенно толстый подкожный жировой слой характерен для водных млекопитающих (китов, моржей, тюленей и др.).

*5. Регуляторная функция.* Выделяют группы веществ липидной природы, обладающих регуляторными функциями:

1) Липиды являются растворителями для жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К), играющих важную роль в различных функциях и метаболизме организма. Витамин А - играет центральную роль в процессе зрительного восприятия; Д - минерализации костной ткани; Е - основной антиоксидантный витамин; К - в свертывании крови. Поскольку некоторые жирные кислоты не синтезируются в организме человека, они должны поступать с пищей (витамин F).

2) Гормоны липидной природы (половые и кортикостероиды) образуются из холестерина. Мужской половой гормон тестостерон отвечает за развитие мужского организма и мужскую репродуктивную функцию. Женские половые гормоны эстрогены и прогестины отвечают за развитие женского организма, регулируют менструальный цикл, репродуктивную деятельность. Минералокортикоиды (альдостерон и др.) контролируют водно-солевой обмен. Глюкокортикоиды (кортизол и др.) принимают участие в регуляции углеводного и белкового обменов.

3) Еще одна, и очень важная функция ненасыщенных жирных кислот, а именно - содержащих 20 и более углеродных атомов (эйкозановые кислоты), заключается в том, что они являются субстратом для синтеза биологически

активных веществ, участвующих в регуляции обмена веществ, функциональной активности клеток. Эти вещества называют местными или тканевыми гормонами. Для длинноцепочечных ( $C_{22}$ ,  $C_{24}$ ) полиненасыщенных жирных кислот мозга установлена функция участия в механизмах запоминания и поведенческих реакциях.

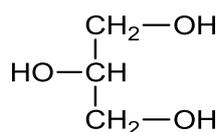
4) *Метаболическая*. Производное холестерина - витамин Д играют ключевую роль в обмене кальция и фосфора. Образующиеся при окислении холестерина желчные кислоты, участвуют в процессах пищеварения (эмульгирование жиров) и всасывания липидов. Также липиды являются источником метаболической воды.

## 2.4. ПРОСТЫЕ ЛИПИДЫ

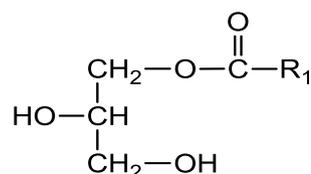
### 2.4.1. Глицериды

*Глицериды* (триацилглицеролы, триглицериды, нейтральные жиры) являются наиболее распространенными липидами в организме человека. В среднем их доля составляет 16-23% от массы тела взрослого. В нейтральных глицеридах гидроксильные группы глицерола замещены остатками жирных кислот, алифатических спиртов или альдегидов. Глицериды образуются при взаимодействии жирных кислот с глицерином.

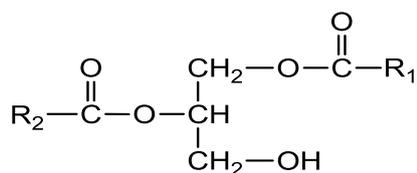
Соединения с одним остатком жирной кислоты относятся к группе *моноацилглицеролов*. Путем последующей этерификации этих соединений можно перейти к *диацил-* и далее к *триацилглицеролам*.



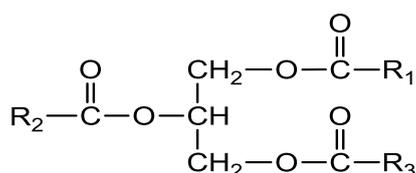
Глицерол



Моноацилглицерол

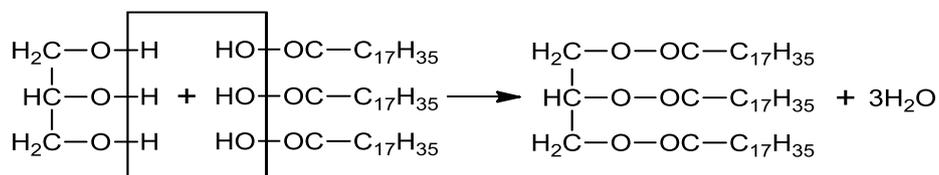


Диацилглицерол



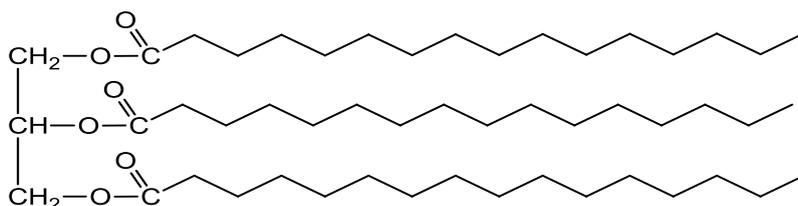
Триацилглицерол

Образование триацилглицерола:



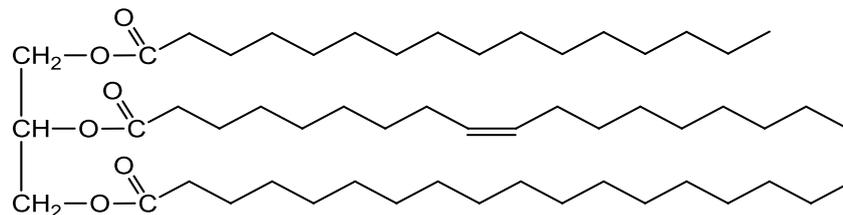
Так как молекулы жиров не несут заряда, эту группу веществ называют *нейтральными липидами*.

По строению можно выделить простые и сложные триацилглицеролы. В простых триацилглицеролах все жирные кислоты одинаковые, например трипальмитат, тристеарат.



Трипальмитат

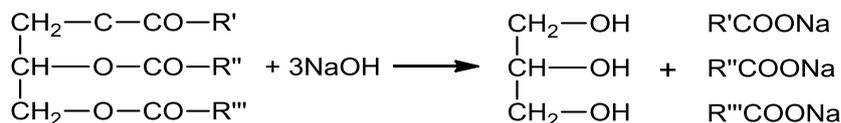
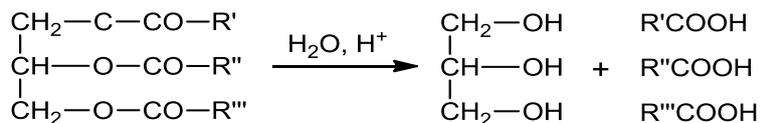
В сложных триацилглицеролах жирные кислоты отличаются, например, дипальмитоилстеарат, пальмитоилолеилстеарат.



Пальмитоилолеилстеарат

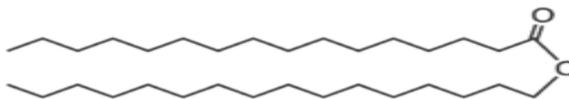
При гидролизе жиры распадаются на глицерол и свободные высшие карбоновые кислоты. Расщепление жиров на глицерин и соли высших карбоновых кислот проводится обработкой их щёлочью - (едким натром, или

едким кали), перегретым паром, иногда - минеральными кислотами. Этот процесс называется омыление жиров:



### 2.4.2. Воска

Воска – сложные эфиры высших жирных кислот и высших одноатомных ациклических спиртов. Они образуют защитную смазку на коже человека и животных. Например, цетиловый эфир пальмитиновой кислоты (цетилпальмитат) является главным компонентом спермацета, который содержится в спермацетовом масле. Спермацетовое масло используется как индифферентная основа для приготовления различных мазей. Воска покрывают некоторые фрукты, находятся в растениях и предохраняют их от высыхания.

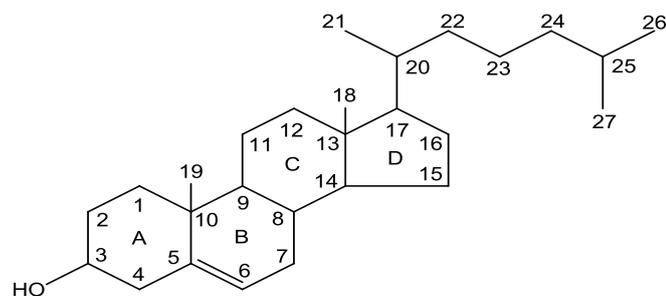


Цетиловый эфир пальмитиновой кислоты

### 2.4.3. Стериды

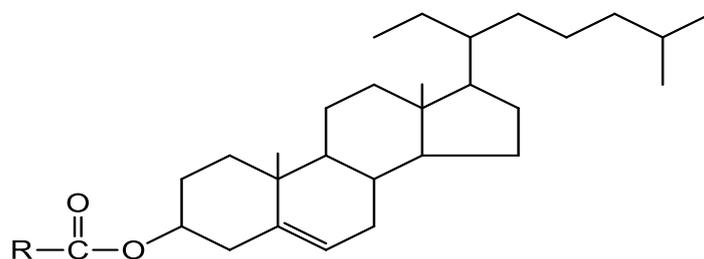
Стериды – сложные эфиры стеринов и высших жирных кислот. *Стеринами* (стеролами) называются циклические спирты на основе стерана (циклопентанпергидрофенантрена). Различают зоостерины (выделены из животных), фитостерины (из растений), микостерины (из грибов), стериды микроорганизмов.

Одним из самых распространенных в организме животных стеридом является *холестерин*.



Холестерин

Холестерин присутствует во всех животных тканях. Он является важнейшей составной частью клеточных мембран, где регулирует их текучесть. Запасной формой в цитоплазме клеток и транспортной в плазме крови формами холестерина служат его эфиры с жирными кислотами (холестериды). Наряду с другими липидами холестерин и его эфиры, присутствуют в составе липопротеиновых комплексов плазмы крови, холестерин входит в состав желчи и желчных камней, из которых был и выделен впервые в 1812г. М. Шеврёлом, является предшественником желчных кислот, стероидных гормонов (кортизола, альдостерона, половых гормонов) и витамина Д.



Эфир холестерина

Нарушение обмена холестерина играет важную роль в развитии атеросклероза, заболевания связанного с образованием атерогенных липидных бляшек на стенках кровеносных сосудов при повышенном уровне холестерина в крови. Это приводит к сужению диаметра сосудов, к уменьшению эластичности их стенок.

## 2.5. СЛОЖНЫЕ ЛИПИДЫ

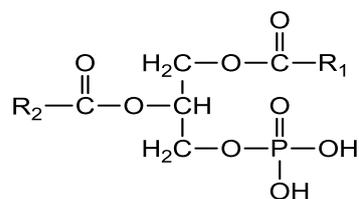
### 2.5.1. Фосфолипиды (глицеролфосфатиды)

К этой группе относятся липиды, состоящие из остатков глицерина, двух высших жирных кислот, фосфорной кислоты и спирта (чаще всего азотистого). В основном это глицерофосфолипиды, но имеются и сфингофосфолипиды. Фосфолипиды характеризуются высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот. Они являются главными липидными компонентами клеточных мембран.

**Глицерофосфолипиды.** По химическому строению они представляют собой диацильные производные фосфорного эфира глицерола L-глицеро-3-фосфата.

Среди глицерофосфолипидов наиболее распространенными являются фосфатиды – сложно-эфирные производные фосфатидовых кислот. В их состав также входят холин, этаноламин, серин, инозит, глицерин. Фосфатидная кислота играет важную роль как предшественник биосинтеза других фосфолипидов.

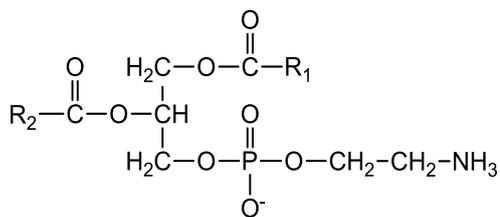
В природных фосфолипидах в положении 1 глицериновой цепи находится остаток предельной жирной кислоты, а в положении 2 – непредельной.



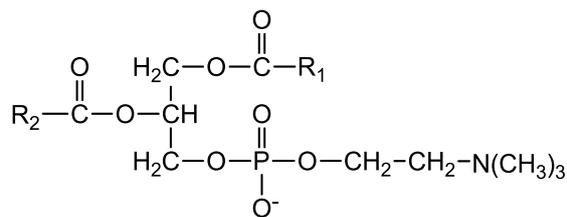
Фосфатидная кислота

Одна из гидроксильных групп фосфорной кислоты эстерифицирована многоатомным спиртом (глицерин, инозит), аминспиртом (этанолламин, холин) и аминокислотой серином. В тканях (рН 7,4) оставшаяся свободная группировка фосфорной кислоты и другие ионогенные группировки в

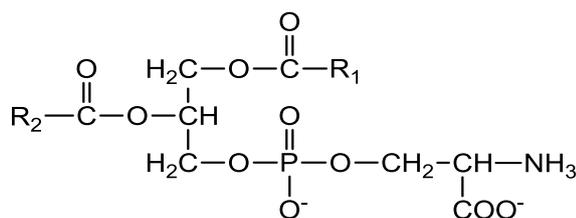
фосфатидах ионизированы. Благодаря этому фосфатидилэтаноламины и фосфатидилхолины, относятся к соединениям с нейтральным характером.



Фосфатидилэтаноламины  
(коламинкефалины, фосфатидилколамины)



Фосфатидилхолины (лецитины)

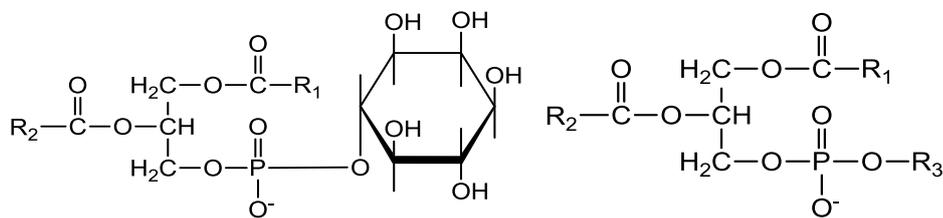


Фосфатидилсерины (серинкефалины)

Фосфатидилсерины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидиохолины являются основными структурными компонентами, которые вместе с холестерином формируют липидный бислой клеточных мембран, участвуют в регуляции конформационных изменений и активности мембранных белков, вязкости и проницаемости биологических мембран. В животных тканях фосфатидилхолины составляют около 50%, фосфатидилэтаноламины 15-30%, фосфатидилсерины 10-15% суммы всех фосфолипидов.

Кроме этого, дипальмитоилфосфатидилхолин, являясь поверхностно активным веществом, служит основным компонентом сурфактанта легочных альвеол, составляя более 70% всех липидов этого поверхностно активного вещества. Его недостаток в легких недоношенных младенцев приводит к развитию синдрома дыхательной недостаточности. Еще одной функцией фосфатидилхолина является участие в образовании желчи и поддержании находящегося в ней холестерина в растворенном состоянии.

В тканях животных также содержатся фосфатиды - фосфатидинозиты и фосфатидилглицерины, в структуре которых находятся остатки многоатомных спиртов.

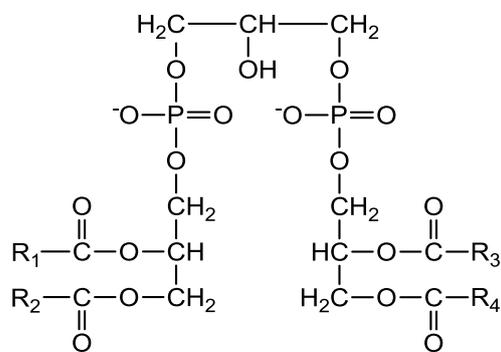


Фосфатидинозитол

Глицерофосфолипид

Эти фосфатиды относятся к кислым глицерофосфолипидам, поскольку в их структуре отсутствует аминогруппа аминок спиртов. Фосфатидилглицерины наиболее распространены среди микроорганизмов и растений. В животных тканях присутствуют в минорных количествах.

Гораздо более редким являются дифосфатидилглицерины – кардиолипины – структурные компоненты мембраны митохондрий, получившие свое название в связи с тем, что впервые были выделены из сердечной мышцы.

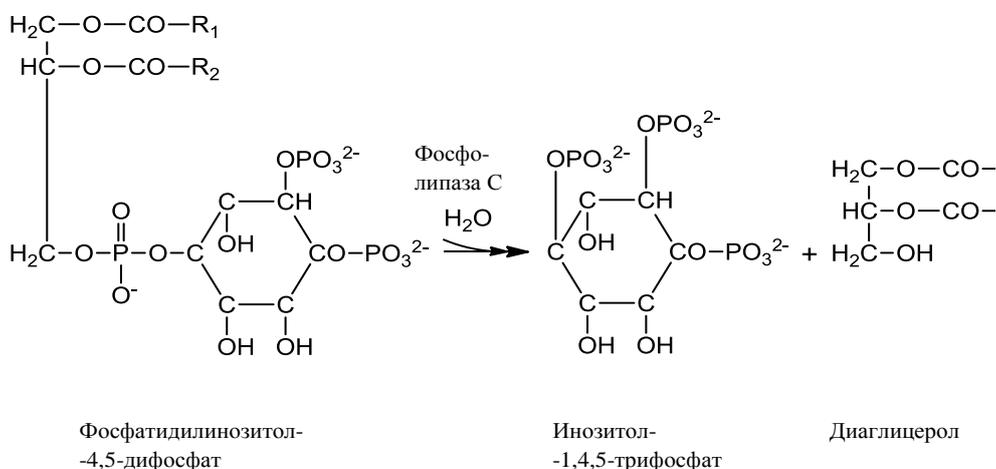


Дифосфатидилглицерин (кардиолипин)

В этой формуле R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> – радикалы высших жирных кислот

Фосфатидинозитол присутствует во всех животных тканях. Он играет ведущую роль в фосфолипид-кальциевом механизме передачи гормонального сигнала в клетку, его производное - фосфатидинозитол-4,5-дифосфат - важный в функциональном отношении компонент биологических мембран. При ферментативном расщеплении (фосфолипазой C) он образует два вторичных

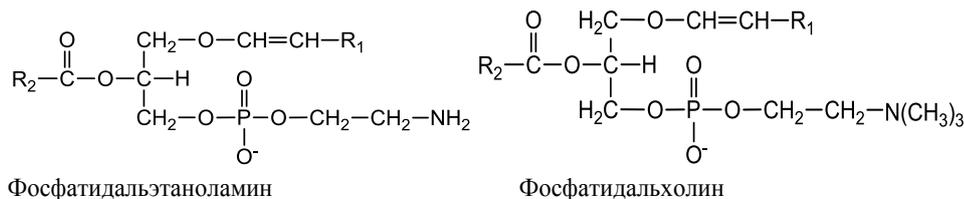
мессенджера - диацилглицерол и инозитол-1,4,5-трифосфат, участвующие в передаче внешних регуляторных сигналов в клетках. Больше всего полифосфоинозитов содержится в тканях мозга.



Помимо глицеролфосфолипидов с двумя остатками жирных кислот в тканях в небольших количествах содержатся производные глицеролфосфата, имеющие лишь один гидрофобный остаток. Они образуются под действием эндогенной фосфолипазы A<sub>2</sub> и носят общее название лизофосфолипиды. Лизофосфолипиды являются поверхностно активными веществами и способствуют эмульгированию пищевых жиров в тонком кишечнике.

Глицеролфосфолипиды, которые содержат в положении 1 глицеролфосфата вместо ацильного остатка простой эфир высшего непредельного спирта (енола), являющиеся производными высших жирных кислот альдегидов, получили название плазмалогены. Они обнаружены в тканях всех животных. У человека особенно велико содержание в белом веществе нервной ткани, сердечной мышце, надпочечниках, сперме.

#### Плазмалогены





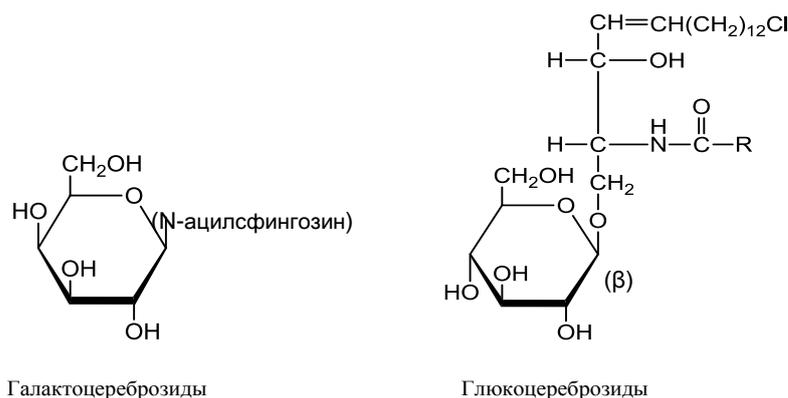
## Гликофинголипиды

Гликофинголипиды - это обширная и разнообразная группа липидов, построенных на основе спирта сфингозина, содержащего остаток высших карбоновых кислот и в гидрофильной полярной головке одну или несколько углеводных остатков, соединенных гликозидной связью с гидрофобной частью липидной молекулы. В качестве основных углеводных компонентов чаще всего встречаются глюкоза и галактоза, аминсахара (N-ацетилгалактозамин) и сиаловые кислоты.

К наиболее простым представителям этой группы относятся гликозилцерамиды, содержащие один остаток гексозы, галактозилцерамид и глюкозилцерамид (так называемые цереброзиды).

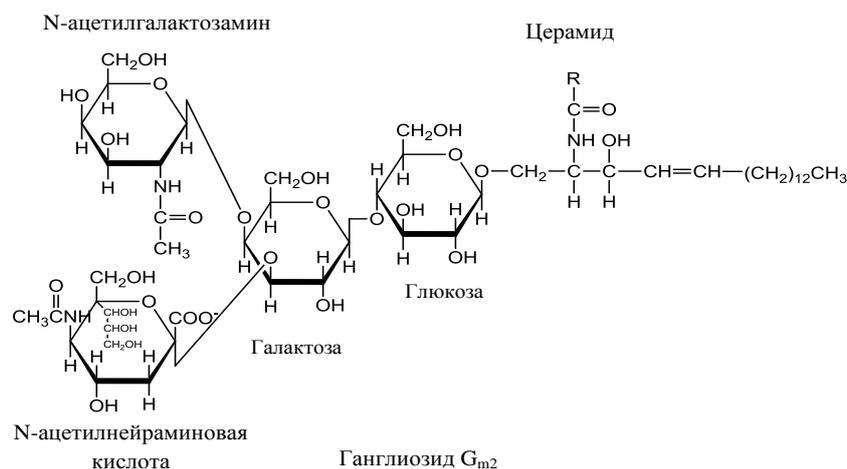
Галактоцереброзид является одним из основных гликолипидов мозга.

Цереброзиды



Другой группой гликофинголипидов являются широко представленные в нервной ткани *ганглиозиды*. Они содержат церамид, остатки моносахаров и их производных (сульфосахаров и аминсахаров) и одну или несколько молекул сиаловых кислот (ацильные производные нейраминовой кислоты). Олигосахаридная часть ганглиозидов может содержать от 2 до 10 и более углеводных остатков.

Впервые ганглиозиды были обнаружены в ганглиях, откуда и произошло их название.



Наиболее богато ганглиозидами серое вещество мозга, хотя они присутствуют и в других тканях – почках, печени, селезенке, легких и т.д. Ганглиозиды преимущественно локализируются на внешней поверхности плазматических мембран, в значительной степени определяют межклеточные контакты, контактные торможения, адгезию и электрофоретическую подвижность клеток, играют определенную роль в рецепции и антигенных свойствах клеток.

## 2.6. КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ «ЛИПИДЫ»

1. Классификация липидов.
2. Строение и свойства высших жирных кислот.
3. Строение и свойства нейтральных жиров (триацилглицеролов).
4. Строение и свойства стероидов и стеридов: холестерина, эфира холестерина, производных холестерина.
5. Строение и свойства фосфолипидов: фосфатидной кислоты, фосфатидилглицеролов, кардиолипинов, фосфатидилхолинов (лецитинов), кефалинов (фосфатидилэтаноаминов), фосфатидилсеринов, плазмалогенов, фосфатидилинозитов.
6. Строение и свойства сфинголипидов: сфингозина, церамидов, сфингомиелинов, цереброзидов, ганглиозидов.

### РАЗДЕЛ 3. НУКЛЕОТИДЫ И НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

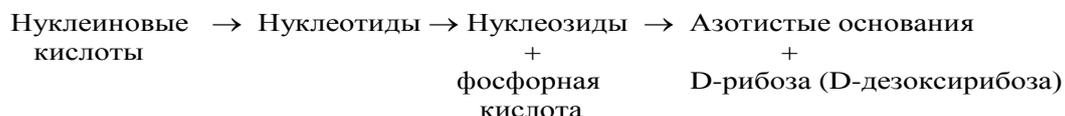
Структура этого просто обязана существовать.

*Джеймс Уотсон, Двойная спираль, 1968.*

В клеточном метаболизме нуклеотиды выполняют множество функций. Они переносят энергию для биохимических превращений, играют роль важных химических посредников (вторичных мессенджеров) в ответе клеток на действие гормонов и других внеклеточных стимулов, входят как структурные элементы в состав ряда кофакторов ферментов и метаболических интермедиатов. Также, из нуклеотидов построены нуклеиновые кислоты: дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и рибонуклеиновая кислота (РНК), основная биологическая функция которых связана с сохранением и реализацией наследственности. Способность хранить и передавать генетическую информацию от одного поколения другому входит в число основных условий жизни.

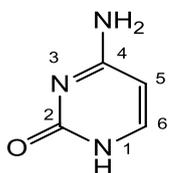
Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные соединения, молекулярная масса которых колеблется от 25 тысяч до 1 млн и более. Полимерные цепи нуклеиновых кислот построены из нуклеотидов, при полном гидролизе они распадаются на:

- 1) азотистое основание (пуриновое и пиримидиновое);
- 2) углеводный компонент — пентозы: D-рибоза и 2-дезокси-D-рибоза;
- 3) фосфорная кислота.

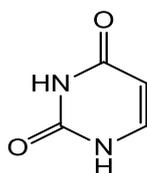


### 3.1. НУКЛЕИНОВЫЕ (АЗОТИСТЫЕ) ОСНОВАНИЯ

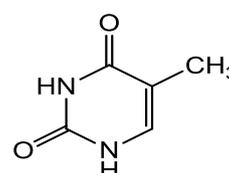
1) Основными пиримидиновыми азотистыми основаниями являются цитозин (входит в состав ДНК и РНК), урацил (входит в состав РНК) и тимин (входит в состав ДНК):



Цитозин (Ц)  
(4-амино-2-оксопиримидин)

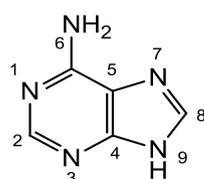


Урацил (У)  
(2, 4-диоксопиримидин)

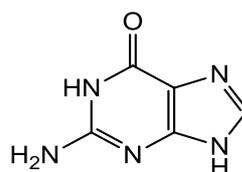


Тимин (Т)  
(5-метил-2,4-диоксопиримидин)

2) Пуриновые нуклеиновые основания представлены аденином и гуанином:

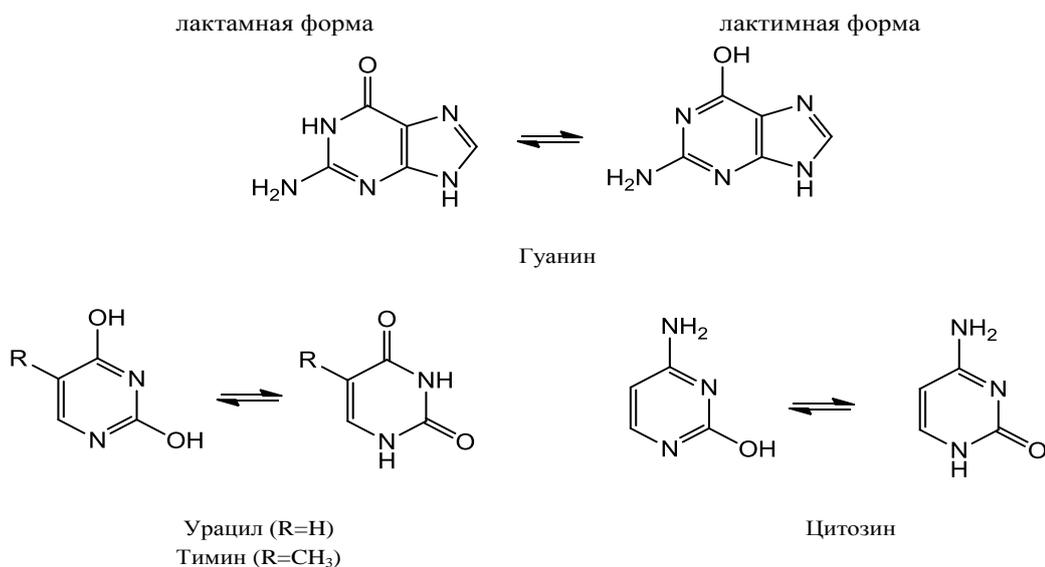


Аденин (А)  
(6-аминопурин)



Гуанин (Г)  
(2-амино-6-оксопурин)

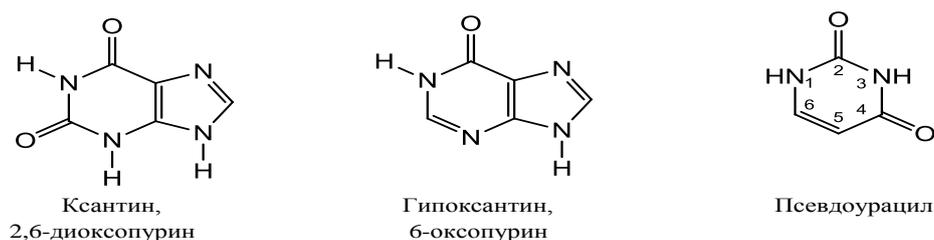
Пуриновые и пиримидиновые основания содержат сопряженную систему кратных связей и заместители (группы -ОН и -NH<sub>2</sub>), что обуславливает способность оснований к таутомерным превращениям: лактам-лактимную для оксипроизводных и амин-иминную для аминопроизводных. На примере пуринового (гуанин) и пиримидиновых оснований можно представить эти превращения в следующем виде:



В нуклеиновых кислотах в небольших количествах встречаются *минорные (экзотические) основания*. Особенно много минорных компонентов содержится в транспортных РНК: дигидроурацил, псевдоурацил, ксантин (2,6-диоксипурин), гипоксантин (6-оксипурин), ацетилцитозин, оротовая кислота и др..

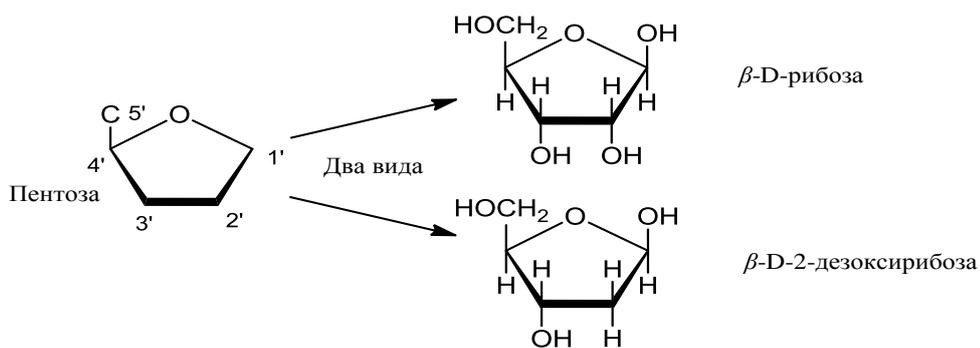
В состав ДНК в незначительных количествах входят 5-метилцитозин и 6-метиладенин. Эти метилированные основания защищают «свои» ДНК от расщепления ферментами — ДНК-азами.

Необычные основания выделены из матричных РНК — 7-метилгуанин, 1-метил-2-амино-6-оксопурин, 6-диметиламинопурин.



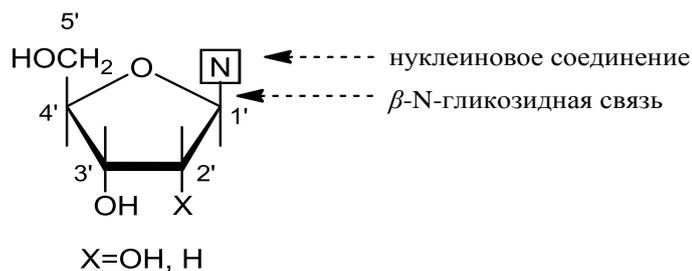
### 3.2. УГЛЕВОДНЫЙ КОМПОНЕНТ

Углеводная часть нуклеотидов, входящих в РНК, представлена рибозой, а в ДНК — дезоксирибозой. Пентозы в нуклеиновых кислотах всегда присутствуют в β-D-фуранозной форме.



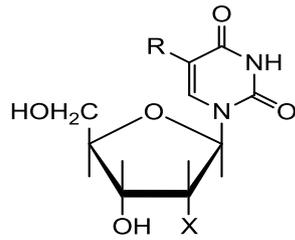
### 3.3. НУКЛЕОЗИДЫ

Соединения азотистых оснований с пентозой называют нуклеозидами. Азотистые основания образуют N-гликозидную связь за счет одного из атомов азота с аномерным центром пентозы. Природные нуклеозиды всегда являются  $\beta$ -аномерами.

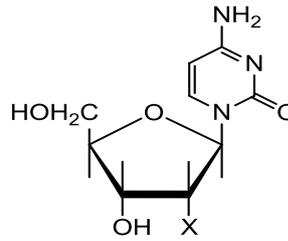


Пуриновые нуклеозиды: аденозин, гуанозин. Пиримидиновые нуклеозиды: уридин, тимидин, цитидин. Нуклеозиды, содержащие дезоксирибозу, называются с приставкой дезокси- (дезоксиаденозин). Обозначаются нуклеозиды сокращенно однобуквенным кодом, используя начальную букву их латинского названия с добавлением латинской буквы d в случае дезоксинуклеозидов. Например, дезоксиаденозин обозначается dA.

#### Пиримидиновые нуклеозиды

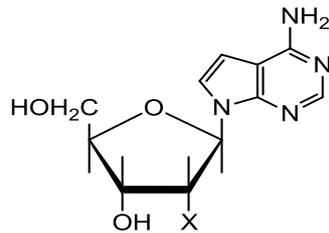


Уридин (R=H, X=OH)  
Тимидин (R=CH<sub>3</sub>, X=H)

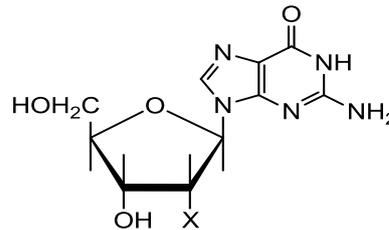


Цитидин (X=OH)  
Дезоксицитидин (X=H)

#### Пуриновые нуклеозиды



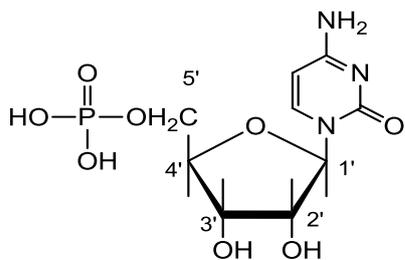
Аденозин (X=OH)  
Дезоксиаденозин (X=H)



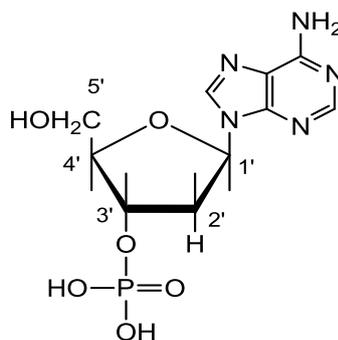
Гуанозин (X=OH)  
Дезоксигуанозин (X=H)

### 3.4. НУКЛЕОТИДЫ

Нуклеотиды — мономерные звенья нуклеиновых кислот — представляют собой монофосфорные эфиры нуклеозидов. При построении нуклеотидов необходимо три компонента: азотистое основание, пентоза, ортофосфорная кислота (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>). Азотистое основание нуклеотида соединено β-гликозидной связью с С<sub>1</sub>-углерода пентозы, а С<sub>5</sub>-углерод соединяется эфирной связью с фосфатом. У рибонуклеотидов остаток фосфорной кислоты может находиться в положениях 2', 3' и 5'.



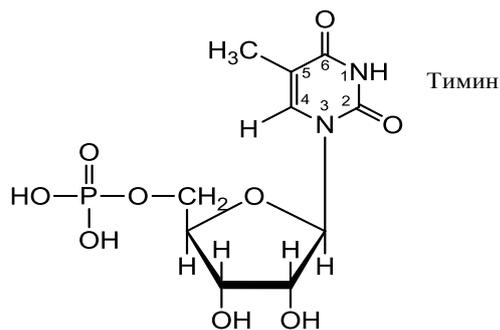
Цитидин-5'-фосфат  
(ЦМФ)



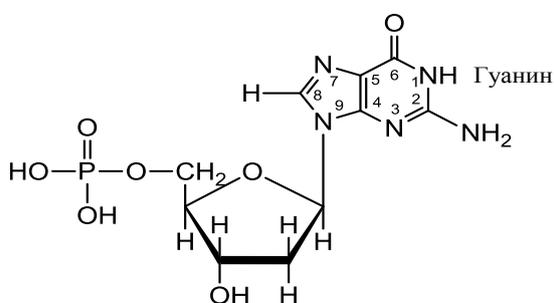
Дезоксиаденозин-3'-фосфат  
(3'-дАМФ)



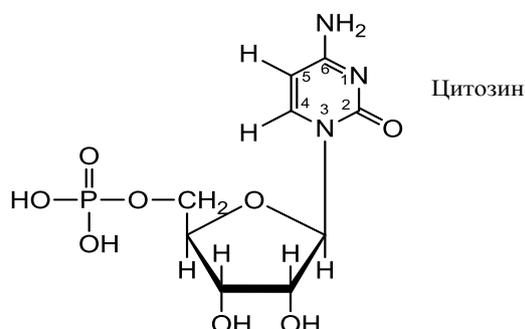
Дезоксиаденозин-5'-фосфат (дАМФ)  
(дезоксиадениловая кислота)



Дезокситимидин-5'-фосфат (дТМФ)  
(тимидиловая кислота)



Дезоксигуанозин-5'-фосфат (дГМФ)  
(дезоксигуаниловая кислота)



Дезоксицитидин-5'-фосфат (дЦМФ)  
(дезоксицитидиновая кислота)

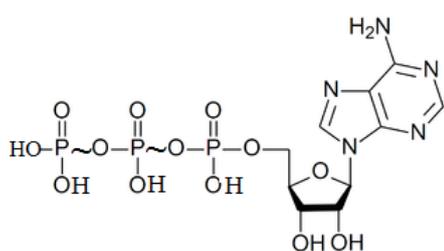
В случае дезоксирибонуклеотидов остаток фосфорной кислоты может находиться только в положениях 3' и 5'. Названия нуклеотидов включают наименование нуклеозида с добавлением сочетания -иловая кислота.

Нуклеотиды являются сильными кислотами ( $pK_a=1$ ), поэтому ДНК и РНК называются кислотами. Также нуклеотиды способны поглощать свет в

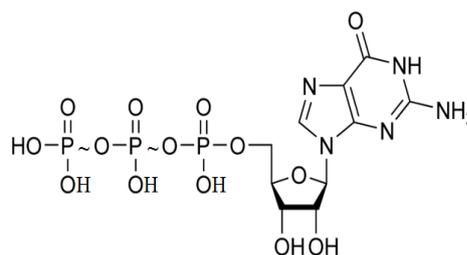
ультрафиолетовой области, на этом основан спектрофотометрический способ количественного определения ДНК и РНК.

### 3.4.1. Нуклеозидполифосфаты

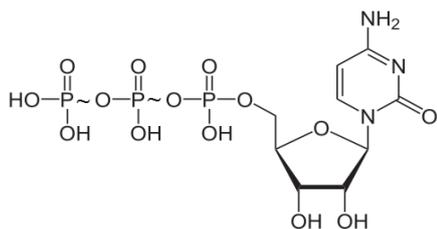
В тканях организма в свободном состоянии содержатся не только монофосфаты нуклеозидов, но и ди-, трифосфаты. Особенно широко представлены аденинсодержащие нуклеозидполифосфаты — аденозин-5'-дифосфат (АДФ) и аденозин-5'-трифосфат (АТФ).



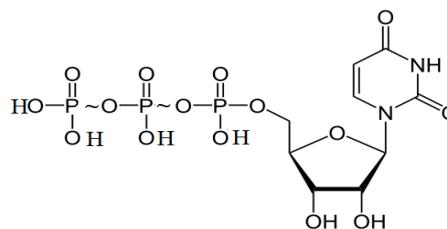
Аденозинтрифосфат (АТФ)



Гуанозинтрифосфат (ГТФ)



Цитидинтрифосфат (ЦТФ)



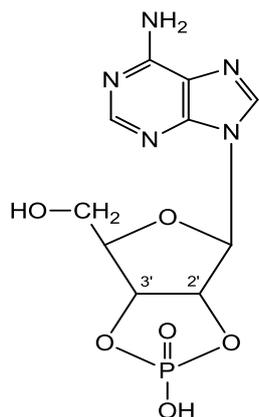
Уридинтрифосфат (УТФ)

Нуклеотиды, фосфорилированные в разной степени, способны к взаимопревращениям путем наращивания или отщепления фосфатных групп. АДФ содержит одну, а молекула АТФ две ангидридные связи, называемые *макроэргическими*, обладающие большим запасом потенциальной энергии, при расщеплении которых выделяется около 32 кДж/моль. Их принято обозначать волнистой чертой. АТФ и АДФ играют центральную роль в энергообмене всех типов клеток, являясь субстратами и продуктами реакций окислительного, субстратного и фотосинтетического фосфорилирования. Энергия АТФ в живых организмах может обеспечивать выполнение всех видов биологической работы. ГТФ энергетически обеспечивает процессы трансляции или синтеза белков,

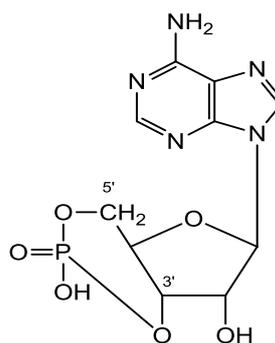
УТФ необходим для синтеза гликогена и гетерополисахаридов, ЦТФ участвует в синтезе глицерофосфолипидов.

### 3.4.2. Циклические нуклеотиды

К циклическим относятся нуклеотиды, у которых одна молекула фосфорной кислоты этерифицирует одновременно две гидроксильные группы углеводного остатка в положениях 3' и 5'.



Циклический 2', 3'-АМФ



Циклический 3', 5'-АМФ

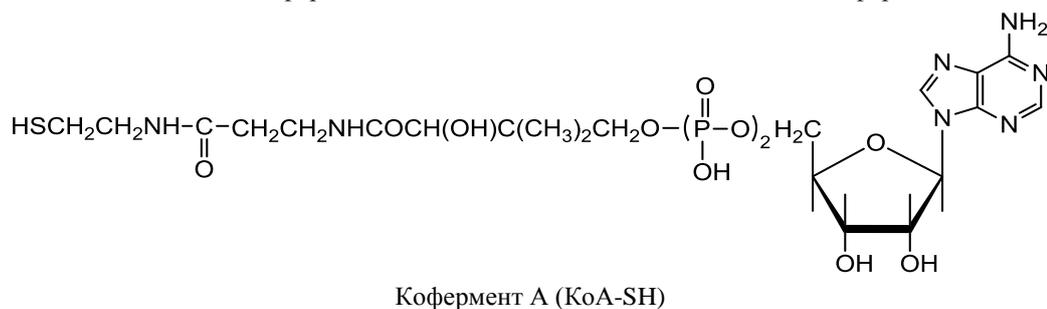
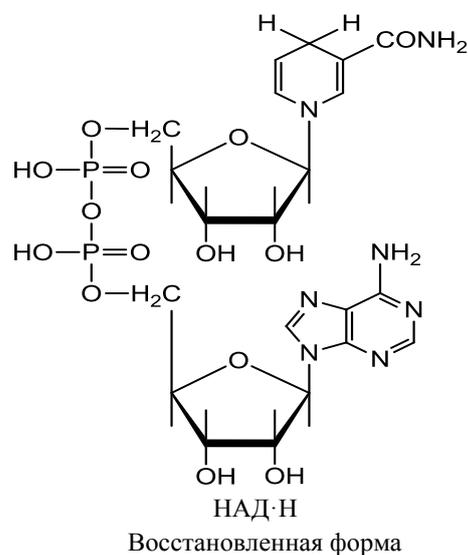
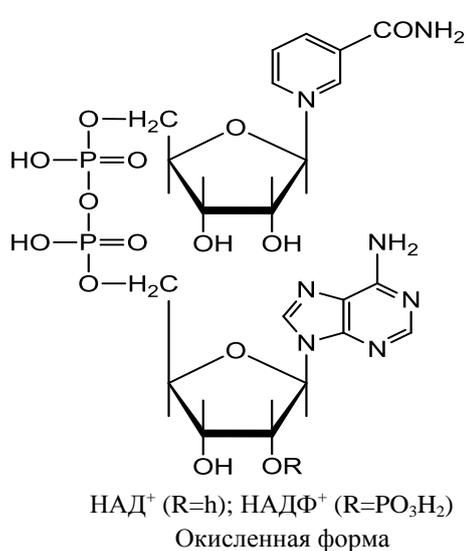
Циклические нуклеотиды образуются в клетке при участии ферментов – циклаз. цАМФ и цГМФ наделены рядом уникальных функций и высокой биологической активностью. Они принимают участие в регуляции процессов обмена, выполняя роль передатчиков внеклеточных сигналов (гормонов, нейромедиаторов и т.д.) внутри клеток животных. Другие циклические соединения – 2',3'-АМФ и 2',3'-ГМФ являются промежуточными продуктами распада нуклеиновых кислот.

В качестве лекарственных средств в онкологии используют синтетические производные азотистых оснований — 5-фторурацил и 6-меркаптопурин. Конкурируя с метаболитами, они нарушают синтез нуклеиновых кислот на разных этапах в опухолевых клетках. Оротовая кислота применяется как стимулятор обменных процессов. Метилтиоурацил — при лечении заболеваний, связанных с нарушением функции щитовидной железы.

Многие аналоги нуклеозидов (5-иоддезоксигуанидин, арабинозилцитозин и др.) зарекомендовали себя как противовирусные препараты.

### 3.4.3. Коферменты - нуклеотиды

Аденозинмонофосфат входит в состав многих коферментов: *никотинамидадениндинуклеотида* (НАД<sup>+</sup>), *никотинамиднуклеотидфосфата* (НАДФ<sup>+</sup>), *флавинадениндинуклеотида* (ФАД), КоА. Эти соединения выполняют важную роль коферментов большого числа ферментов дегидрогеназ и оксидаз, и являются участниками окислительно-восстановительных реакций. Поэтому они могут существовать как в окисленной, так и в восстановленной формах.



### 3.5. СТРУКТУРЫ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Нуклеиновые кислоты, построенные из рибонуклеотидов, называют *рибонуклеиновыми кислотами, или РНК*. Нуклеиновые кислоты, нуклеотид которых содержит дезоксирибозу, называют *дезоксирибонуклеиновыми кислотами, или ДНК*.

ДНК хранитель и переносчик наследственной информации во всех живых организмах. РНК участники реализации этой генетической информации в фенотипе. Нуклеиновые кислоты построены из большого количества нуклеотидов (табл. 1).

Таблица 1 - Особенности строения, локализации и функциях ДНК и РНК.

Локализация	ДНК	РНК
	98% - в ядре, 2% - в митохондри	90% - в цитоплазме, 10% - в ядре
Углеводный остаток	Дезоксирибоза	Рибоза
Азотистые основания	Тимин Аденин Гуанин Цитозин	Урацил Аденин Гуанин Цитозин
Функция	Хранение и передача наследственной информации	Реализация генетической информации (непосредственно участвует в синтезе белка)
Форма вторичной структуры	Двойная спираль	Одноцепочечная молекула

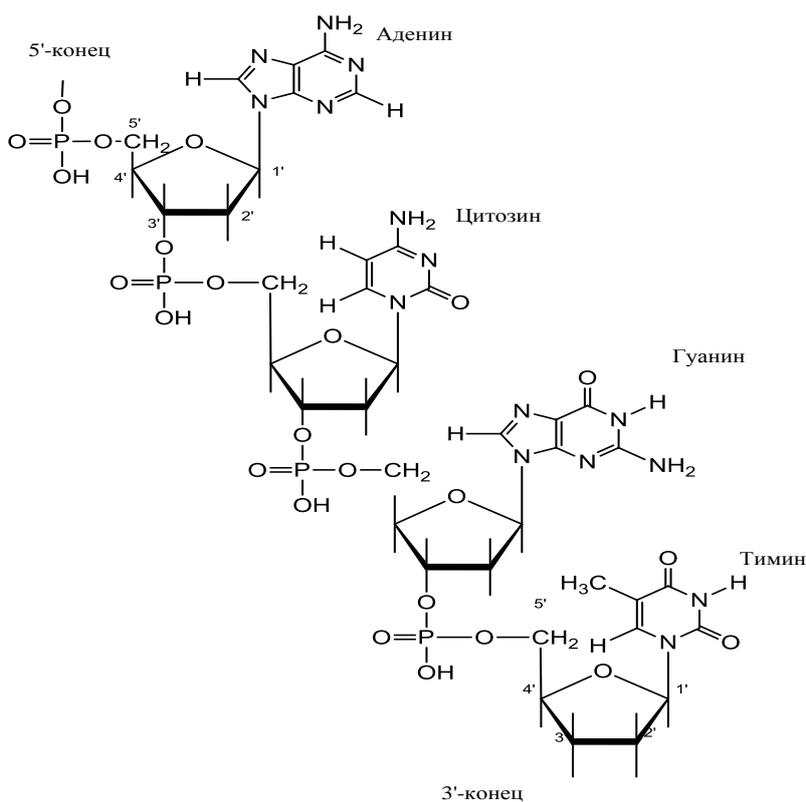
#### 3.5.1. Уровни структурной организации дезоксирибонуклеиновых кислот

В нуклеиновых кислотах различают первичную, вторичную и третичную структуры. Под *первичной структурой нуклеиновых кислот* понимают порядок, последовательность расположения моонуклеотидов в

полинуклеотидной цепи. Такая цепь стабилизируется 3',5'-фосфодиэфирными связями.

На одном конце полинуклеотидной цепи сохраняется свободная фосфорная кислота при С<sub>5</sub> пентозы — 5'-конец, на другом — свободная гидроксильная группа при С<sub>3</sub> пентозы — 3'-конец. Направление цепи принято считать с 5' конца к 3' концу.

Фрагмент первичной структуры ДНК:



*Вторичная структура ДНК.* В соответствии с моделью Дж. Уотсона и Ф. Крика, предложенной в 1953 г., молекула ДНК состоит из двух антипараллельных цепей, образуя правовращающую спираль, в которую обе полинуклеотидные цепи закручены вокруг одной и той же оси. Удерживаются цепи относительно друг друга благодаря водородным связям, образующимся между их азотистыми основаниями.

В суммарном нуклеотидном составе всех типов ДНК имеются закономерности, установленные Е. Чаргаффом:

- сумма пуриновых нуклеотидов равна сумме пиримидиновых нуклеотидов  $A+Г/Ц+T=1$ ;
- молярное соотношение аденина к тимину равно 1 ( $A=T$ , или  $A/T=1$ );
- молярное соотношение гуанина к цитозину равно 1 ( $Г=Ц$ , или  $Г/Ц=1$ ).

Таким образом, пуриновые основания одной цепи и пиримидиновые основания другой составляют комплементарные пары. Отношение  $Г+Ц/A+T$  получило название коэффициент специфичности, отражающий характеристику вида ДНК.

Двойная спираль ДНК подчиняется определенным закономерностям:

- *принцип антипараллельности*: одна цепь имеет направление  $5' \rightarrow 3'$ , другая  $3' \rightarrow 5'$ ;
- *принцип комплементарности*: в парах нуклеотидов азотистые основания направлены внутрь двойной спирали, между А и Т образуется две водородные связи, а Г и Ц — три,  $A=T$ ,  $Г \equiv Ц$ . Водородные связи образуются между аминогруппой одного основания и карбонильной группой другого (рис. 6).

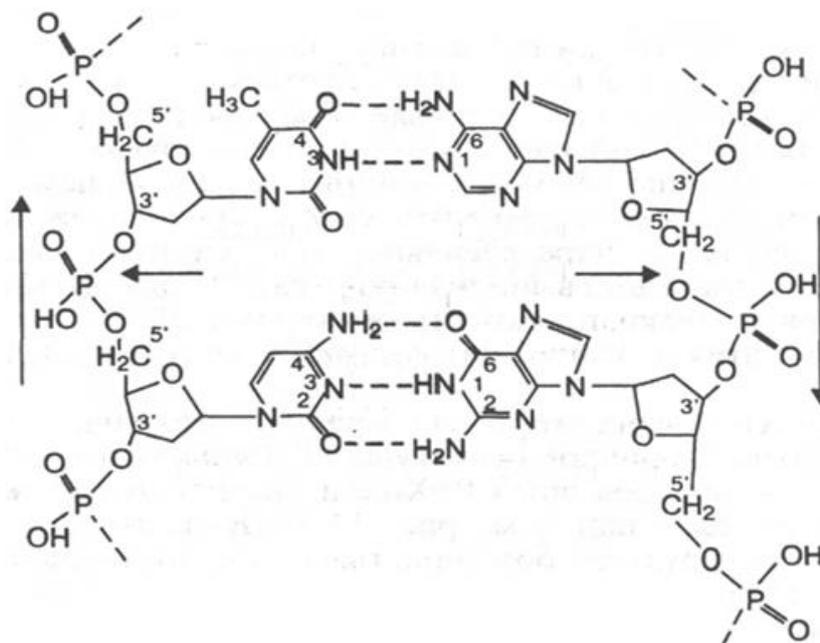


Рисунок 6. Комплементарные взаимодействия азотистых оснований и антипараллельное направление цепей.

Диаметр двойной спирали равен 2 нм, высота витка — 3,4 нм, один виток включает 10 пар нуклеотидов. По боковым поверхностям идут две бороздки: малая и большая, в бороздках располагаются молекулы гистонов (рис. 7).

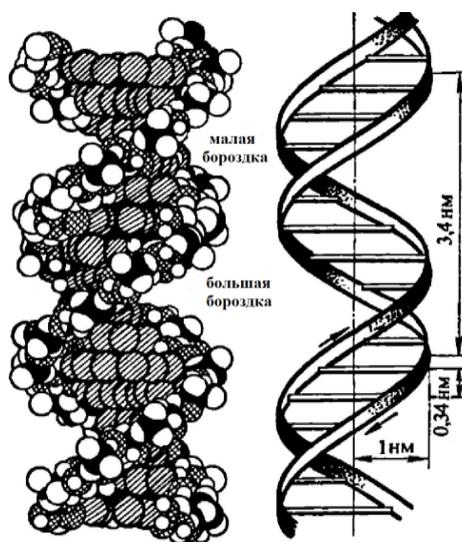


Рисунок 7. Модель В-формы ДНК.

Методами рентгеноструктурного анализа доказано существование нескольких форм ДНК (А, В, С, Z и др.). Формы ДНК различаются диаметром и шагом спирали, числом пар оснований в витке, углом наклона плоскости оснований по отношению к оси молекулы.

Комплементарность цепей составляет химическую основу важнейшей функции ДНК — хранения и передачи наследственных признаков. Сохранность нуклеотидной последовательности является залогом безошибочной передачи генетической информации. Нуклеотидная последовательность ДНК под действием различных факторов может подвергаться изменениям, которые называют мутациями.

*Третичная структура ДНК* представляет собой компактную трехмерную пространственную упаковку двойной спирали в виде клубка или кольца.

Суперспирализация необходима для «упаковки» длинной молекулы ДНК в малом объеме клетки. Помимо этого, суперспирализация ДНК, облегчающая ее расплетение, обеспечивает репликацию и транскрипцию. Ядерный хроматин

содержит ДНК, гистоновые и негистоновые белки, небольшое количество РНК. В пространственной организации хромосом можно выделить несколько уровней.

Первый уровень — нуклеосомный. Сердцевину нуклеосом составляют гистоны по две молекулы  $H_2A$ ,  $H_2B$ ,  $H_3$ ,  $H_4$  (рис. 8). Восемь молекул гистонов образуют диск, на который намотана двуспиральная ДНК. Участок ДНК, спирально оплетающий октамер, содержит в среднем 145-150 нуклеотидных пар и формирует 1,75 витка левой спирали.

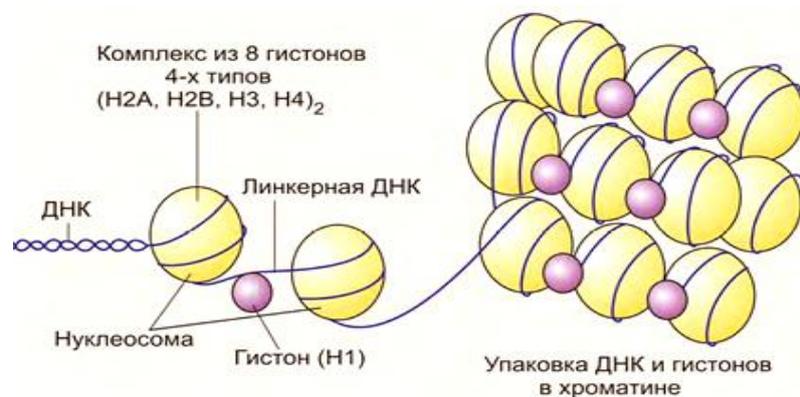


Рисунок 8. Строение нуклеосомы ДНК.

Нить, соединяющая нуклеосомы, называется линкерной (связующей), её длина варьирует от 15 до 100 нм (зависит от типа клетки). Линкерные участки ДНК либо свободны, либо связаны с гистоном  $H_1$ . В результате нуклеосомной организации хроматина двойная спираль ДНК диаметром 2 нм приобретает диаметр 10-11 нм и укорачивается примерно в 7 раз.

Вторым уровнем пространственной организации хромосом является образование из нуклеосомной нити хроматиновой фибриллы (соленоида) диаметром 20-30 нм, что обеспечивает уменьшение линейных размеров ДНК в 6-7 раз. Соленоидная модель упаковки в хроматиновой фибрилле считается наиболее вероятной.

Третий уровень организации хромосом обусловлен укладкой хроматиновой фибриллы в петли. Участок ДНК, соответствующий одной петле,

содержит от 20000 до 80000 пар нуклеотидов. В результате такой упаковки линейные размеры ДНК уменьшаются ещё примерно в 200 раз (рис. 9).

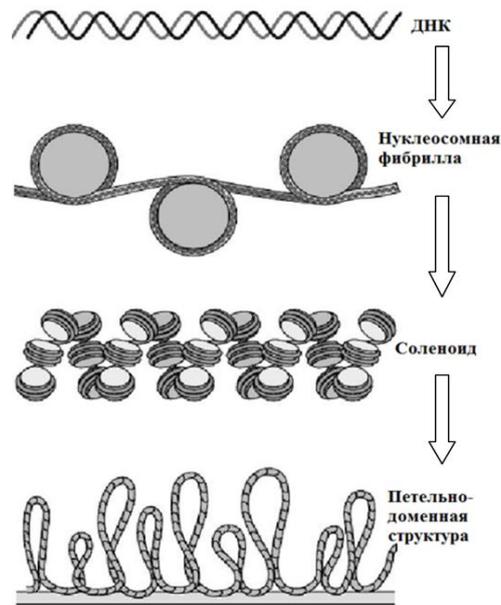


Рисунок 9. Упаковка молекулы ДНК в третичную структуру.

За счет упаковки длина молекулы ДНК уменьшается в десятки тысяч раз (рис. 10).

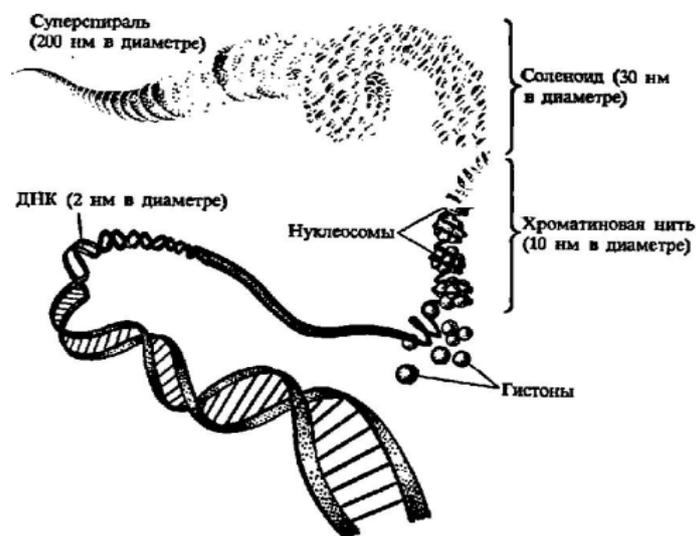


Рисунок 10. Динамика суперспирализации ДНК.

*Функции ДНК.* Хранение наследственной информации и её передача из поколения в поколение при делении клеток. Участвует в качестве матрицы в

реализации генетической информации, регулирует во времени и пространстве биосинтез компонентов клетки. Определяет деятельность клетки и организма в течение жизненного цикла и длительности самого жизненного цикла. Обеспечивает индивидуальность данного организма.

Эти функции ДНК обусловлены тем, что молекулы ДНК служат матрицей для репликации и транскрипции.

### 3.5.2. Структура и функции РНК

Содержащиеся в клетке молекулы РНК различаются составом, размерами, функциями и локализацией. На долю РНК приходится около 5-10% от общей массы клетки. В клетках содержатся три основных функциональных вида РНК.

У некоторых вирусов РНК является основным генетическим материалом. Молекула РНК, в отличие от ДНК, состоит, за редким исключением, из одной полинуклеотидной цепи. Полинуклеотидная цепь РНК, закручиваясь на себя, может образовывать биспиральные структуры, являющиеся вторичной структурой РНК, в которых комплементарными парами являются А-У и Г-Ц. Пространственное расположение (третичная структура) РНК характеризуется участками, содержащими выпуклости, шпильки или крестообразные структуры.

*Транспортная РНК (тРНК)* транспортирует аминокислоты к рибосомам (транспортная функция) и определяет место аминокислоты в полипептидной цепи белка (адапторная функция). Эта РНК составляет 15-20% от всех РНК, молекулярная масса около 35000 Да (4S). В тРНК имеется много минорных азотистых оснований, которые повышают её устойчивость к ферментам, расщепляющим РНК.

Вторичная структура тРНК формируется за счет образования максимального числа водородных связей между внутримолекулярными

комплементарными парами азотистых оснований. Пространственное изображение вторичных структур тРНК имеет вид «листа клевера».

В «клеверном листе» различают четыре обязательные ветви, кроме того, некоторые тРНК, содержат дополнительную ветвь. Транспортную и адапторную функции тРНК обеспечивают: акцепторная ветвь и антикодон (рис. 11). К 3'-концу присоединяется эфирной связью аминокислотный остаток молекулы, на вершине антикодоновой ветви находится петля, содержащая антикодон. Антикодон представляет собой специфический триплет нуклеотидов, который комплементарен в антипараллельном направлении кодону мРНК, кодирующему соответствующую аминокислоту. Т-ветвь (тимидил псевдоуридиловая), содержащая псевдоуридин, обеспечивает взаимодействие тРНК с рибосомой. Д-ветвь (дигидроуридиловая), содержащая дигидроуридин, обеспечивает взаимодействие тРНК с соответствующей аминоацил-тРНК-синтетазой. Функции пятой дополнительной ветви пока мало исследованы.

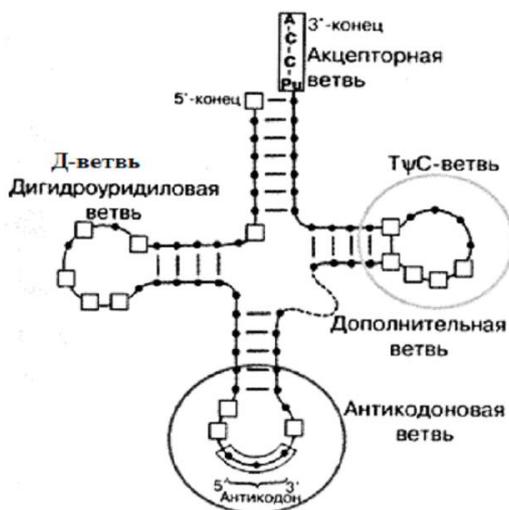


Рисунок 11. «Клеверный лист»: вторичная структура тРНК.

Третичная структура тРНК очень компактна и образуется путем сближения отдельных ветвей «клеверного листа» за счет дополнительных водородных связей и стэкинг-взаимодействий с образованием L-образной

структуры, или «локтевого сгиба» (рис. 12). При этом акцепторная ветвь и Т-ветвь располагаются в одной плоскости, а антикодоновая и Д-ветви располагаются в другой плоскости на втором конце молекулы. Третичные структуры всех тРНК настолько похожи, что смесь различных тРНК образует кристаллы. В то же время имеющиеся в пространственной структуре незначительные отличия обеспечивают специфическое узнавание тРНК соответствующими аминоксил-тРНК-синтетазами.

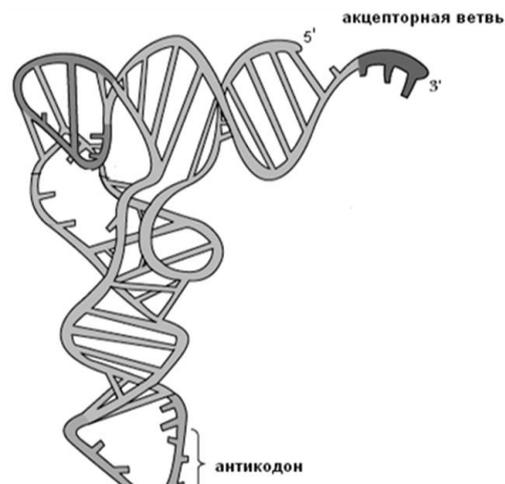


Рисунок 12. Третичная структура тРНК.

*Рибосомальная РНК (рРНК)* — располагается в рибосомах, где осуществляется синтез белка. Этот вид составляет 75-80% от всех РНК. Каждая рибосома эукариотов состоит из двух субъединиц — малой (40S) и большой (60S). S — коэффициент седиментации (рис.13). В малой субчастице (40S) рибосомы располагается молекула РНК с молекулярной массой 750000 Да (18S), в большой субчастице (60S) расположены три молекулы РНК, имеющие молекулярную массу 1,5 млн Да (28S), 45000 Да (5,8S) и 35000 Да (5S).

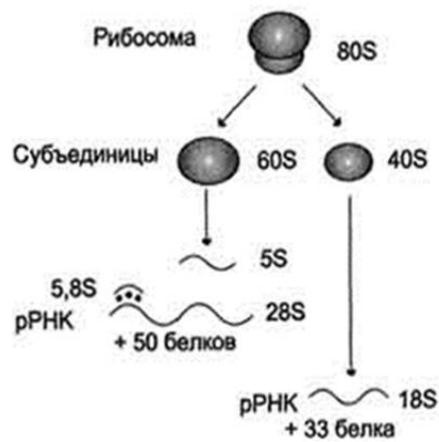


Рисунок 13. Схема строения малой и большой субъединиц рибосом.

Вторичная структура рРНК образуется за счет коротких двуспиральных участков молекулы – шпилек, которые составляют около 2/3 рРНК, 1/3 молекулы представлена однотяжевыми участками, богатыми пуриновыми нуклеотидами, с которыми преимущественно связываются белки. Очищенные рРНК способны спонтанно сворачиваться в компактные структуры, по размерам и форме похожие на рибосомные субъединицы.

**Информационная (иРНК), или матричная (мРНК)** переносит генетическую информацию из ядра к рибосомам. Она составляет 3-4% от всей клеточной РНК. Молекулярная масса иРНК колеблется от 35000 до 1 млн Да (6-25S).

мРНК обладают сложной вторичной структурой, обеспечивающей выполнение ими матричной функции в ходе трансляции. Показано, что в целом в линейной молекуле мРНК формируется несколько двухспиральных шпилек, на концах которых располагаются «сайты» инициации и терминации трансляции.

**Функции РНК.** Хранение наследственной генетической информации у некоторых вирусов. Реализация генетической информации для обеспечения процессов жизнедеятельности клетки и организма. Регуляторная: взаимодействие мРНК и тРНК регулирует начало синтеза белка и др. Ферментативная, в 1980 г. были обнаружены и охарактеризованы молекулы

РНК, обладающие ферментативной активностью, которые названы рибозимами.

### 3.6. КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ

#### «Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты»

1. Определение нуклеиновых кислот. Состав, продукты гидролиза.
2. Пуриновые (аденин, гуанин) и пиримидиновые (урацил, тимин, цитозин) азотистые основания нуклеиновых кислот. Лактим-лактаминная таутомерия.
3. Нуклеозиды, их состав и номенклатура.
4. Нуклеотиды, нуклеотидный состав ДНК и РНК. Гидролиз нуклеотидов.
5. Нуклеозидполифосфаты.
6. Циклические нуклеотиды. Структура и гидролиз цАТФ, цГТФ.
7. Коферменты НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>, КоА.
8. Различия между ДНК и РНК (локализация в клетке, структурные компоненты, функция).
9. Первичная структура нуклеиновых кислот. Дезоксирибонуклеиновые и рибонуклеиновые кислоты. Тип связи, соединяющей нуклеотиды.
10. Вторичная структура ДНК. Правила Чаргаффа. Двухспиральная структура ДНК. Третичная структура ДНК. Уровни пространственной организации хромосом (нуклеосома, соленид).
11. Виды РНК: транспортная, рибосомальная и информационная (матричная).
12. Представление о вторичной структуре рибонуклеиновой кислоты на примере тРНК.

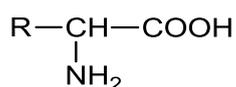
## РАЗДЕЛ 4. АМИНОКИСЛОТЫ. ПЕПТИДЫ. БЕЛКИ

Белки (протеины, полипептиды) — высокомолекулярные органические вещества, состоящие из соединённых в цепочку пептидной связью  $\alpha$ -аминокислот. В живых организмах аминокислотный состав белков определяется генетическим кодом, при синтезе в большинстве случаев используется 20 стандартных аминокислот. Множество их комбинаций дают большое разнообразие свойств молекул белков. Часто в живых организмах несколько молекул белков образуют сложные комплексы, например, фотосинтетический комплекс.

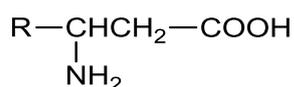
### 4.1. АМИНОКИСЛОТЫ – СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ БЕЛКОВ

*Аминокислоты выполняют роль структурных элементов в белках.*

Аминокислоты – гетерофункциональные соединения, содержащие карбоксильную и аминогруппы. По взаимному расположению карбоксильной и аминогрупп различают  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и т.д. аминокислоты. Природные белки состоят из аминокислот, аминогруппа которых находится в  $\alpha$ -положении.

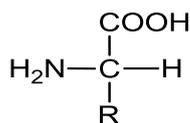
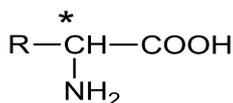


$\alpha$ -аминокислота

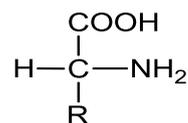


$\beta$ -аминокислота

Все  $\alpha$ -аминокислоты по расположению аминогруппы относят D- или L-ряду.



L-аминокислота



D-аминокислота

В состав природных белков, как правило, входят аминокислоты относящиеся к L-ряду.

Аминокислоты, входящие в состав белков получили название протеиногенные.

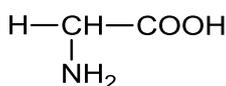
В зависимости от того, могут ли аминокислоты синтезироваться в организме человека, различают *заменяемые аминокислоты* – могут синтезироваться (глицин, аланин, серин, цистеин, глутаминовая кислота, глутамин, аспарагиновая кислота, аспарагин, тирозин, гистидин, аргинин, пролин; *незаменимые аминокислоты* – не могут синтезироваться (валин, лейцин, изолейцин, треонин, метионин, лизин, триптофан, фенилаланин). Незаменимые аминокислоты должны поступать в организм вместе с пищей.

#### 4.1.1. Классификация аминокислот

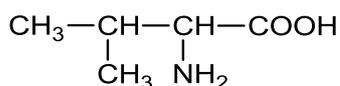
$\alpha$ -Аминокислоты отличаются между собой боковыми радикалами.

##### I. Ациклические аминокислоты

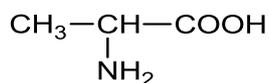
Моноаминомонокарбоновые кислоты  
(алифатические незамещенные кислоты):



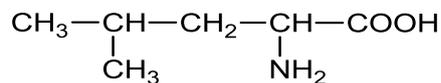
Глицин (Гли)



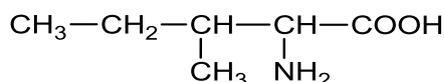
Валин (Вал)



Аланин (Ала)



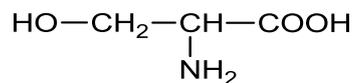
Лейцин (Лей)



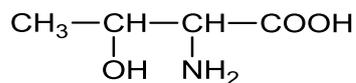
Изолейцин (Иле)

Алифатические замещенные аминокислоты:

а) гидроксиаминокислоты

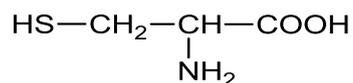


Серин (Сер)

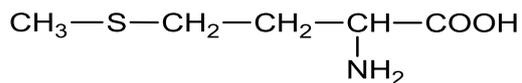


Треонин (Тре)

б) серосодержащие аминокислоты

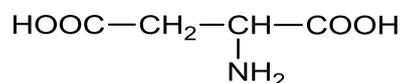


Цистеин (Цис)

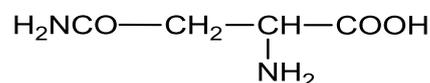


Метионин (Мет)

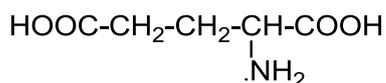
в) моноаминодикарбоновые кислоты



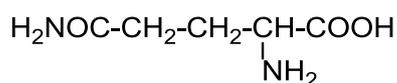
Аспарагиновая кислота (Асп)



Аспрагин (Асп)

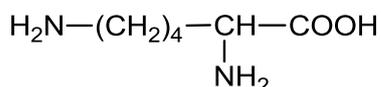


Глутаминовая кислота (Глу)

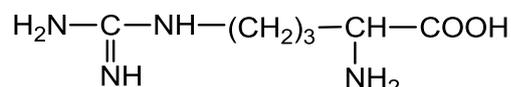


Глутамин (Глн)

г) диаминомонокрбоновые кислоты



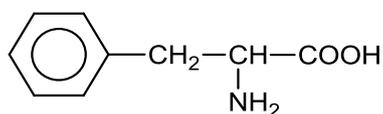
Лизин (Лиз)



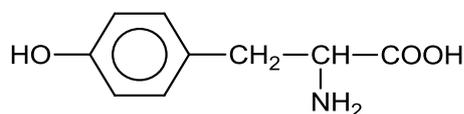
Аргинин (Арг)

## II. Циклические аминокислоты

а) ароматические аминокислоты

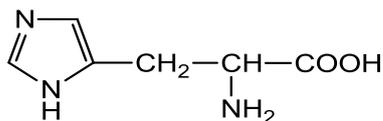


Фенилаланин (Фен)

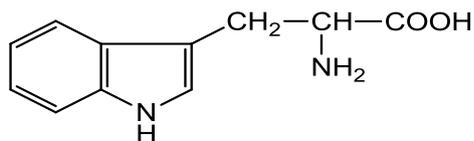


Тирозин (Тир)

б) гетероциклические аминокислоты

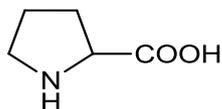


Гистидин (Гис)



Триптофан (Три)

в) циклические иминокислоты

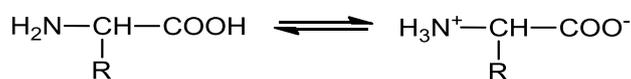


Пролин (Про)

В скобках даны общепринятые сокращения названий аминокислот

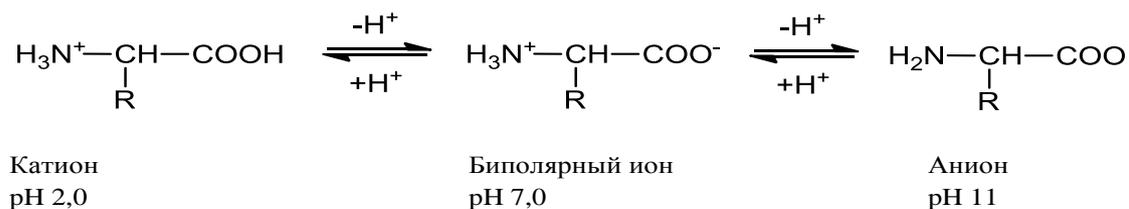
В зависимости от количества аминогрупп и карбоксильных групп, входящих в состав аминокислот, различают: *нейтральные аминокислоты*, имеющие одну карбоксильную группу и одну аминогруппу; *основные аминокислоты*, имеющие более одной аминогруппы; *кислые аминокислоты*, имеющие более одной карбоксильной группы.

Аминокислоты являются *амфотерными* соединениями, так как в растворе могут выступать в роли, как кислот, так и оснований. В водных растворах при нейтральном значении рН аминокислоты существуют в разных ионных формах, которые образуются в результате внутримолекулярного переноса протона от более слабого основного центра ( $\text{COO}^-$ ) к более сильному основному центру ( $\text{NH}_2$ ).



биполярный ион

Ионизация молекул аминокислот в зависимости от pH раствора:

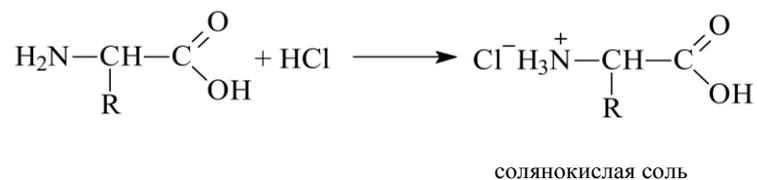


#### 4.1.2. Свойства аминокислот

Химические свойства аминокислот обусловлены наличием аминогруппы, карбоксильной группы и бокового радикала.

Благодаря наличию аминогруппы, аминокислоты взаимодействуют:

- с кислотами с образованием солей

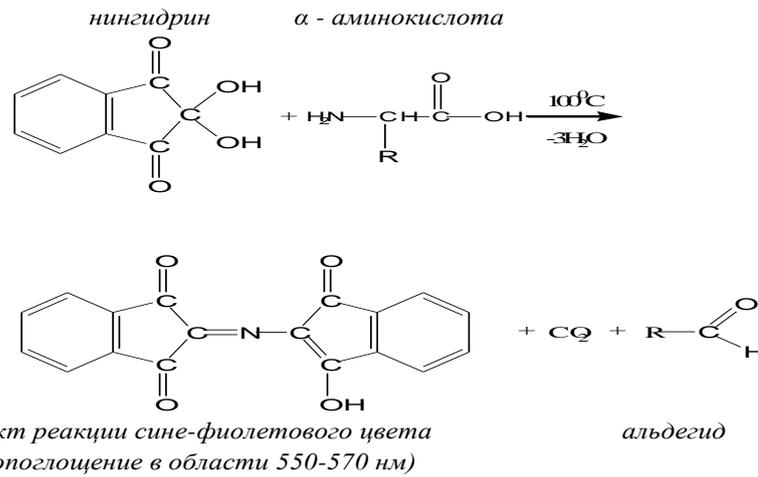


- с альдегидами с образованием Шиффовых оснований

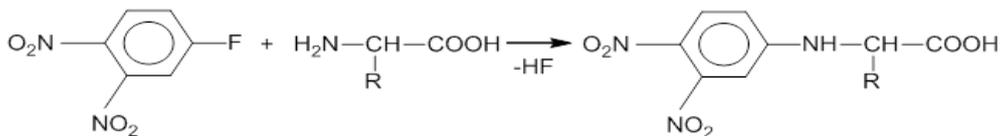


Эта реакция используется при количественном определении азота аминных групп методом формольного титрования.

- с *нингидрином*.  $\alpha$ -аминокислоты при взаимодействии с нингидридом подвергаются дезаминированию. При этом освобождающийся аммиак взаимодействует с другой молекулой нингидрина и участвует в образовании мурексидного комплекса сине-фиолетового цвета. Эта реакция используется для качественного и количественного определения  $\alpha$ -аминокислот.

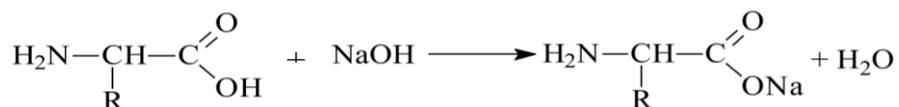


- с *динитрофторбензолом* с образованием динитрофенильного производного, окрашенного в желтый цвет, используется для определения N-концевых аминокислотных остатков в пептидах и белках.



Благодаря наличию *карбоксильной группы* аминокислоты взаимодействуют:

- с *щелочами*, образуя соответствующие соли



- с *аммиаком*, образуя амиды



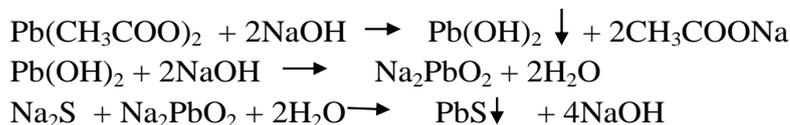
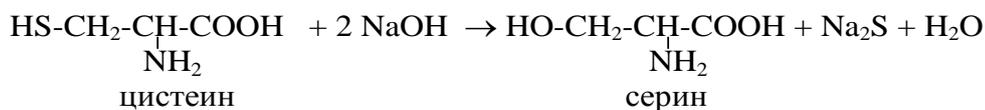
- подвергаются *декарбоксилированию* с образованием аминов



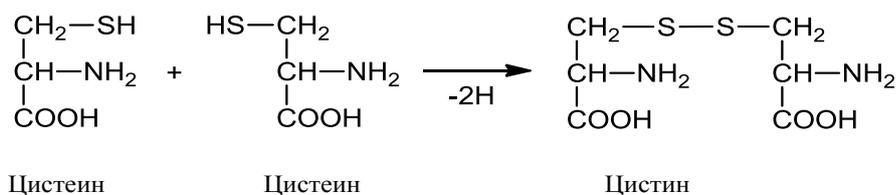
Серин	→	Коламин
Гистидин	→	Гистамин
Триптофан	→	Триптамин, серотонин
Глитаминовая кислота	→	γ-аминомасляная кислота



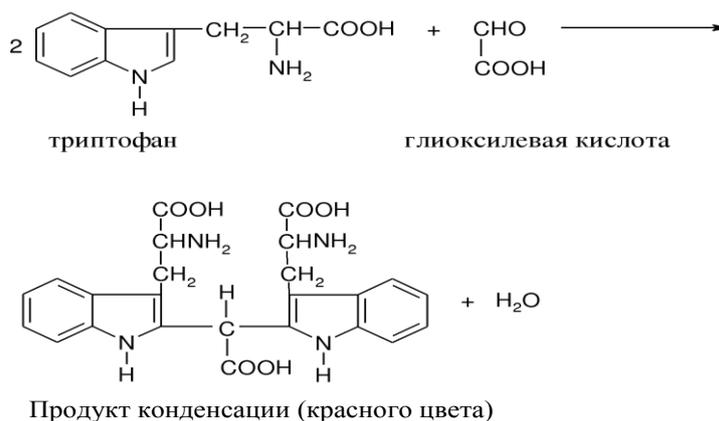
осадок сернистого свинца. Реакцию дают только цистеин и цистин. Метионин, хотя и содержит серу, но реакции не дает, т.к. сера в нем очень прочно связана с метильной группой.



Характерной особенностью остатков цистеина является их способность подвергаться самопроизвольному окислению с образованием «двойной» аминокислоты – цистина. Эта особенность важна, когда цистеин находится в составе молекулы белка.



**Реакция Адамкевича:** аминокислота триптофан в кислой среде, взаимодействуя с альдегидами кислот, образует продукты конденсации красно-фиолетового цвета.



**Реакция Миллона:** эта реакция указывает на наличие аминокислоты тирозина. Реактив Миллона взаимодействует с тирозином с образованием



аминокислота со свободной карбоксильной группой, называют С-концом, а соответствующие аминокислоты получили название N-концевая и С-концевая.

Пептиды выполняют различные биологические функции (рис. 14).

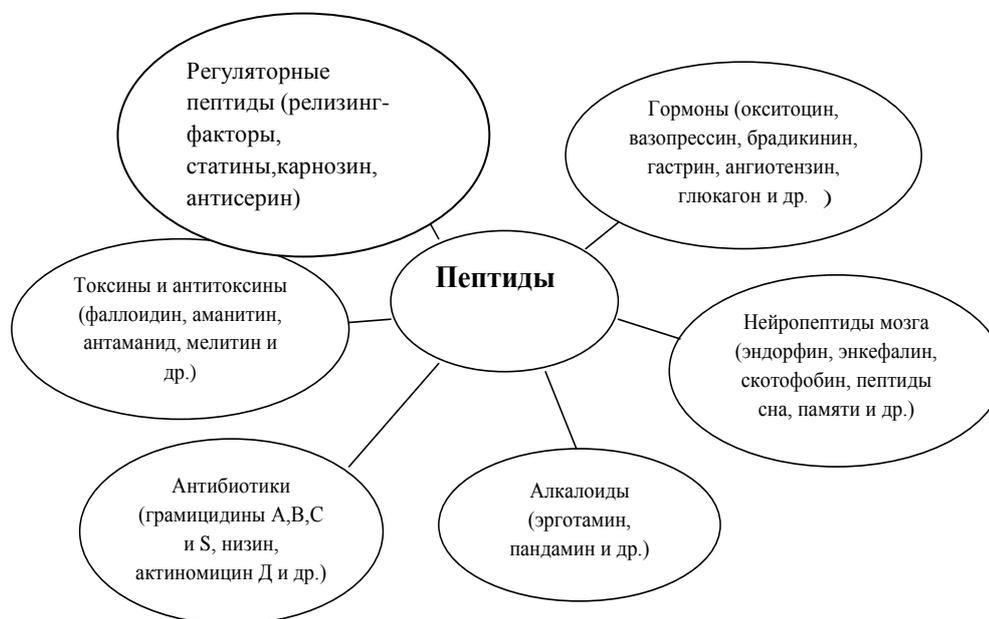


Рисунок 14. Функции пептидов.

## 4.3. БЕЛКИ

Молекулы белков представляют собой линейные полимеры, состоящие из  $\alpha$ -L-аминокислот. В большинстве белков используется «всего» 20 видов аминокислот, из которых в дальнейшем образуются разнообразные белки. Например, из 5 аминокислот может встречаться 3 миллиона различных вариантов пептидов, а цепочка из 100 аминокислот (небольшой белок) может быть представлена более чем в  $10^{130}$  вариантах.

### 4.3.1. Структура белков

В организации структуры белка участвуют различные типы связей. Важнейшей связью, как уже было, отмечено, является пептидная связь.

Пептидная связь имеет некоторые особенности.

1) Пептидная связь примерно на 15% короче одинарной химической связи (рис. 15). Длина пептидной связи составляет всего 1,32 нм против 1,47-1,53 нм обычной связи.

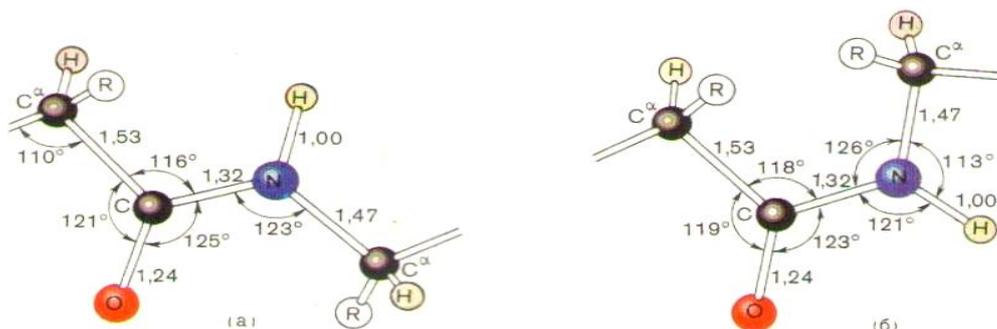
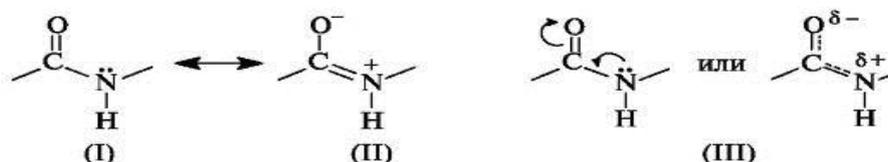


Рисунок 15. Длины связей (в нм) в пептидах транс- и цис-конфигурации (а и б соответственно).

2) Атомы, участвующие в образовании пептидной связи располагаются копланарно (в одной плоскости).

3) Для пептидной связи характерен процесс асимляции – постоянное перемещение электрона от кислорода к азоту. В результате пептидная связь является парциально (частично) непердельной.



Распределение электронной плотности в амидной группе можно представить с помощью граничных структур (I) и (II) или смещения электронной плотности в результате +M- и -M-эффектов групп NH и C=O соответственно (III).

Как следствие вокруг пептидной связи возможно образование цис- и транс-конфигураций или «изомеров» (рис.16). В природных белках пептидная связь практически всегда имеет транс-конфигурацию.

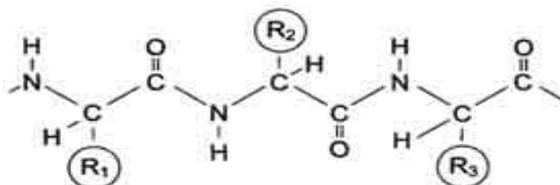
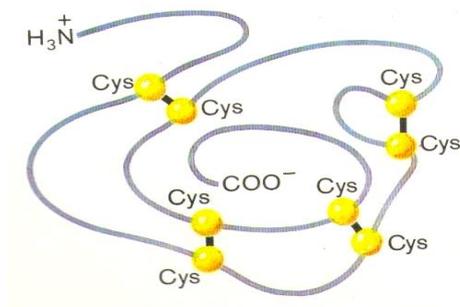


Рисунок 16. Транс-конфигурация пептидных связей.

Другой ковалентной связью в структуре белков является дисульфидная связь. Дисульфидные группы остатков цистина ковалентно связывают участки одной или нескольких полипептидных цепей, образуя между ними прочные дисульфидные мостики.



В белках и пептидах в образовании их пространственной структуры участвуют нековалентные взаимодействия. К их числу относятся ван-дер-ваальсовы, электростатические (ионные), ион-дипольные, гидрофобные, торсионные взаимодействия и водородные связи.

*Водородные связи*, как правило, образуются между подвижным атомом водорода (-OH, -NH, -SH) и гетероатомом, чаще всего атомом кислорода. Эта связь имеет донорно-акцепторную природу, или она образуется с участием не поделенной электронной пары гетероатома (донор электронов). Акцептором электронов является атом водорода. Водородная связь непрочная. В белках в наибольшем количестве встречаются водородные связи между CO- и NH-группами пептидного остова.



Она может образоваться также между двумя гидроксильными группами, между ионизированной COOH-группой и OH-группой тирозина, между OH-группой серина и пептидной связью.

*Электростатические или ионные связи* возникают между противоположно заряженными группами. К ним относятся, например,



Типы нековалентных взаимодействий в молекулах белков представлены на рисунке 18.

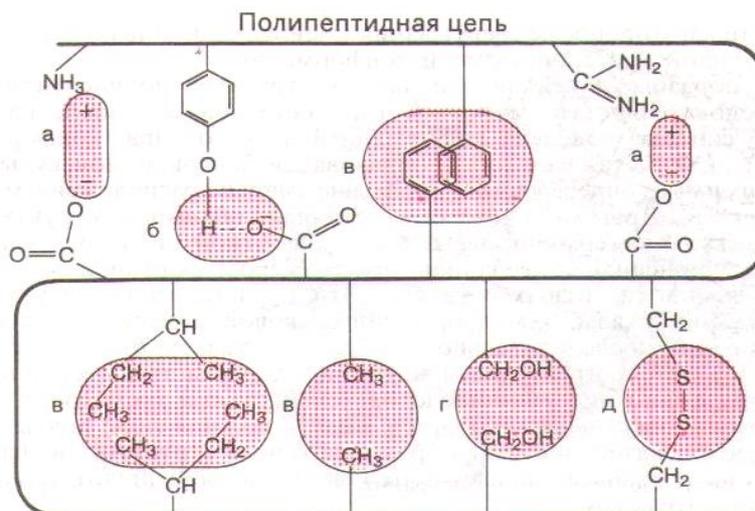


Рисунок 18. Типы нековалентных связей: а) электростатическое взаимодействие; б) водородная связь; в) гидрофобные взаимодействия неполярных групп; г) диполь-дипольные взаимодействия; д) дисульфидная (ковалентная) связь.

#### 4.3.2. Уровни организации белков

По предложению К.У. Линдерстрёма-Ланга выделяют четыре уровня структуры белка.

*Первичная структура белков* – линейная последовательность аминокислот в полипептидной цепи, соединенных между собой пептидными связями. Первичная структура белков уникальна, т.е. каждый белок имеет уникальную аминокислотную последовательность, и при замене аминокислоты происходят не только структурные перестройки, но и изменения физико-химических свойств и биологических функций.

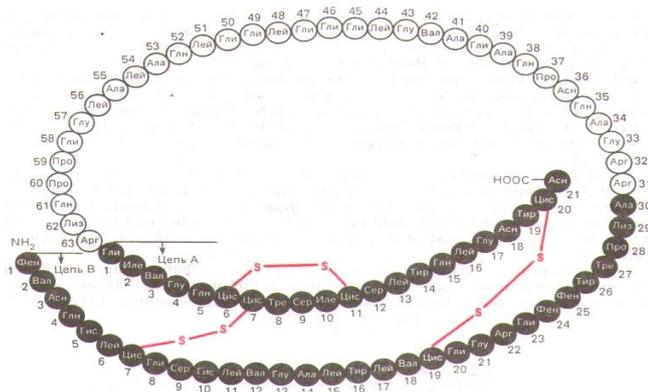


Схема строения первичной структуры проинсулина.

Первичная структура белка детерминирует (определяет) вторичную, третичную и четвертичную структуры белка.

Вторичная, третичная и четвертичная структуры характеризуют пространственное расположение полипептидной цепи или ее конформацию.

*Вторичная структура белка* - упорядочивание фрагмента полипептидной цепи, стабилизированное водородными связями. Наиболее широко распространены два типа вторичной структуры белков:  $\alpha$ -спирали и  $\beta$ -складчатые структуры.

$\alpha$ -спирали - плотные витки вокруг длинной оси молекулы, один виток образуют 3,6 аминокислотных остатка, и шаг спирали составляет 0,54 нм (так что на один аминокислотный остаток приходится 0,15 нм), спираль стабилизирована водородными связями между СО- и NH-группами пептидных связей, отстоящих друг от друга на 4 звена. Через 5 витков (18 аминокислотных остатков) структурная конфигурация полипептидной цепи повторяется (рис. 19).

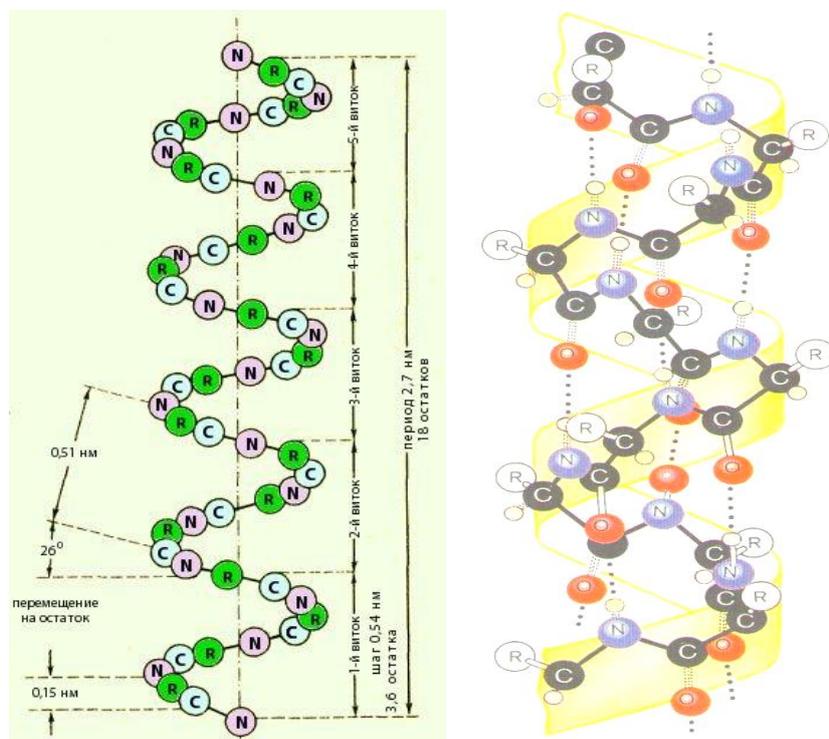


Рисунок 19. Модель  $\alpha$ -спиральной конформации полипептидной цепи.

Для каждого белка характерна определенная степень спирализации его полипептидной цепи. Например, миоглобин спирализован на 75%, лизоцим – на 42%, иммуноглобулин – на 80%, пепсин – на 30%.

Другой распространенный тип конфигурации полипептидных цепей, обнаруженный, например, в белках волос, мышечной ткани, ногтей, перьев и других, получил название  $\beta$ -структуры.

*$\beta$ -структуры* ( $\beta$ -листы, складчатые слои) - несколько зигзагообразных полипептидных цепей, в которых водородные связи образуются между относительно удалёнными друг от друга в первичной структуре аминокислотами или разными цепями белка, а не близко расположенными, как имеет место в  $\alpha$ -спирали. Эти цепи обычно направлены N-концами в противоположные стороны (антипараллельная ориентация) (рис. 20). Для образования  $\beta$ -листов важны небольшие размеры боковых групп аминокислот, преобладают обычно глицин и аланин.

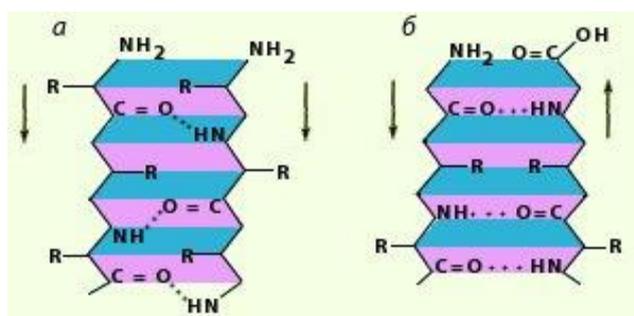


Рисунок 20. А. Конформация  $\beta$ -складчатого листа:  
 а) параллельные цепи; б) антипараллельные цепи.

*Третичная структура белка* - пространственное расположение полипептидной цепи, содержащей определенное число участков вторичной структуры, уложенной в относительно компактную систему и стабилизированной различными типами взаимодействий. В стабилизации третичной структуры принимают участие: ковалентные связи (между двумя остатками цистеина - дисульфидные мостики); ионные связи между противоположно заряженными боковыми группами аминокислотных остатков; водородные связи; гидрофильно-гидрофобные взаимодействия. При взаимодействии с окружающими молекулами воды белковая молекула «стремится» свернуться так, чтобы неполярные боковые группы аминокислот оказались изолированы от водного раствора; на поверхности молекулы оказываются полярные гидрофильные боковые группы. При формировании третичной структуры элементы вторичной структуры взаимодействуют между собой и участками неупорядоченной структуры, образуя глобулярную или фибриллярную форму белка. Глобулярные белки напоминают глобулу (шар), фибриллярные имеют достаточно вытянутое волокно. На рисунках 21,22 приведены структуры некоторых белков, детально изученных на основе рентгеноструктурного анализа.

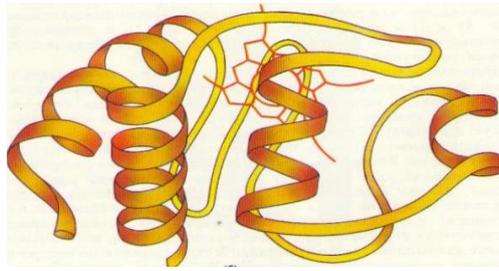


Рисунок 21. Схематическое изображение укладки полипептидной цепи в цитохроме с.

Для многих белков третичная структура эквивалентна полной пространственной структуре. Важно, что каждый белок обладает своей уникальной пространственной структурой, в определенных условиях среды белки сохраняют свою компактность и свою «нативность» в биологическом смысле.



Рисунок 22. Схема укладки полипептидной цепи в триозофосфатизомеразе: а- вид сбоку, б- вид сверху.

Третичная структура белка после завершения его синтеза на рибосомах может формироваться самопроизвольно и совершенно автоматически. Третичная структура полностью предопределяется первичной структурой. Главной движущей силой в возникновении трехмерной структуры является взаимодействие радикалов аминокислот с молекулами воды: неполярные гидрофобные радикалы аминокислот погружаются внутрь белковой молекулы, образуя там сухие зоны, а полярные радикалы оказываются ориентированными в сторону воды. Возникает наиболее выгодное термодинамически стабильное

расположение атомов в молекуле, или конформация, при которой белковая молекула характеризуется минимальной свободной энергией.

Таким образом, третичная – объемная структура белковой молекулы детерминирована аминокислотной последовательностью полипептидной цепи – размером, формой и полярностью аминокислотных остатков.

Все биологические свойства белков связаны с сохранностью их третичной структуры или нативности конформации белка. Любые воздействия, которые приводят к нарушению этой конформации – физические, химические, термические, сопровождаются частичной или полной потерей биологических свойств белка.

В условиях живой клетки фолдинг – формирование нативной пространственной структуры белка регулируется и контролируется внутриклеточными молекулярными механизмами. Из тканей выделено несколько классов белков, получивших название шапероны или белками теплового шока («heat shock proteins», hsp 60, hsp 70, hsp 90) (рис. 23). Шапероны характеризуются сродством к экспонированным гидрофобным участкам полипептидной цепи. Основными функциями шаперонов является способность предотвращать образование из полипептидной цепи неспецифических (хаотичных) беспорядочных клубков, агрегации вновь синтезируемого белка с другими белками и тем самым создавать условия для нормального сворачивания растущей полипептидной цепи. Кроме того, шапероны обеспечивают доставку (транспорт) полипептидной цепи к субклеточным мишеням. Так, белки hsp 60 охватывают синтезированный полипептид наподобие бочонка, обеспечивая условия для принятия правильной конформации. Взаимодействие с шаперонами – процесс энергозависимый: при освобождении шаперона расходуется энергия АТФ.

Свое название «белки теплового шока» они получили потому, что их синтез возрастает при повышении температуры и других формах стресса.

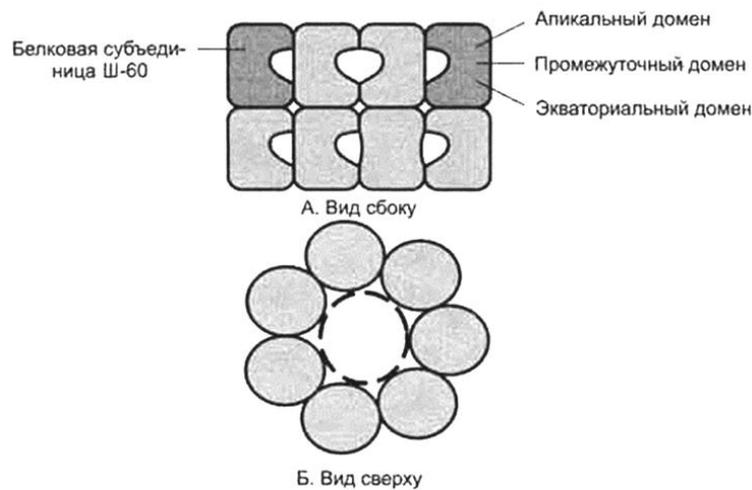


Рисунок 23. Домены шаперонового комплекса, состоящего из 14 белковых молекул Ш-60.

В нативных белках кроме *доменов* встречаются *гидрофобные карманы* – полости в третичной структуре, выстланные радикалами гидрофобных аминокислот, куда погружаются гидрофобные лиганды, а также *гидрофобные кластеры* – участки поверхности белка, где сконцентрированы радикалы гидрофобных аминокислот и служат для взаимодействия с гидрофобными кластерами других молекул.

Детальное изучение пространственной конфигурации молекул белка привело к возникновению понятия «домен».

*Домен белка* - элемент третичной структуры, представляющий собой достаточно стабильную и независимую подструктуру белка, чей фолдинг проходит независимо от остальных частей. Домены белка выполняют различные функциональные обязанности. В состав домена обычно входит несколько элементов вторичной структуры. Сходные по структуре домены встречаются не только в родственных белках, но и в совершенно разных белках (рис. 24).

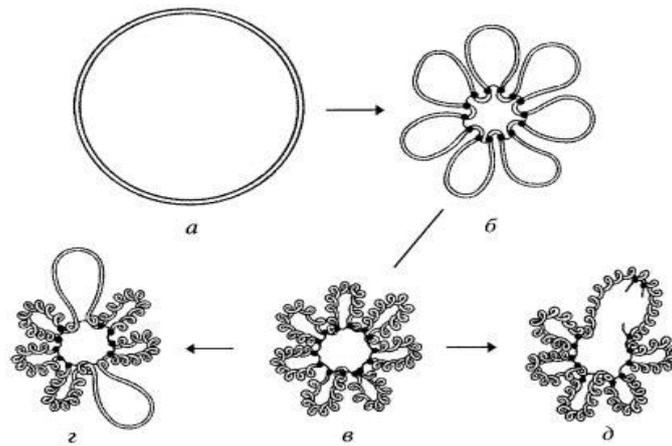


Рисунок 24. Морфология ядерных структур: а - кольцевая хромосома; б,в,г,д - белковые шивки образуют петлевые домены.

Достаточно часто доменам присваивают отдельные названия, так как их присутствие непосредственно влияет на выполняемые белком биологической функции. Например, Са-связывающий домен кальмодулина, гомеодомен, отвечает за связывание с ДНК некоторых факторов транскрипции.

Так как домены достаточно «автономны» в формировании структуры и выполнении своей функции, с помощью генной инженерии можно «пришить» к одному из белков домен, принадлежащий другому (создав таким образом белок-химеру). Такая химера при удаче будет совмещать функции обоих белков.

*Четверичная структура белка* (или субъединичная) - взаимное расположение двух или нескольких полипептидных цепей в составе единого белкового комплекса (например, гемоглобин, рис. 25).

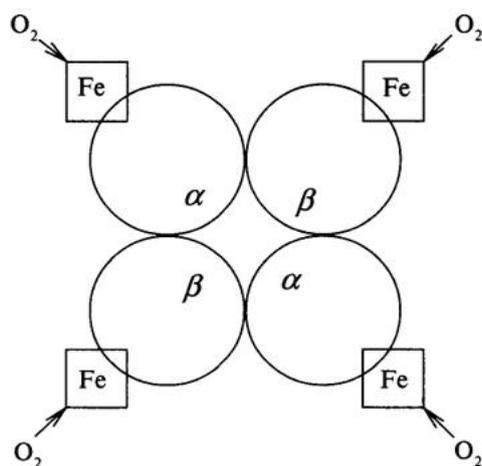


Рисунок 25. Модель гемоглобина, состоящего из 4-х субъединиц (тетрамер).

Каждая отдельно взятая полипептидная цепь называется протомер, мономер или субъединица. Молекулы протомеров, входящих в состав белка с четвертичной структурой, образуются на рибосомах по отдельности и лишь после окончания синтеза образуют общую надмолекулярную структуру (рис. 26). В состав белка с четвертичной структурой могут входить как идентичные, так и различающиеся полипептидные цепочки. Отдельные протомеры не обладают биологической активностью.

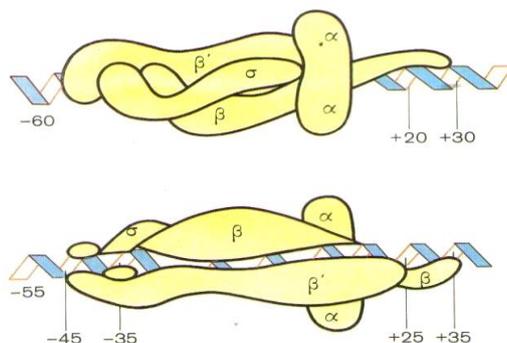


Рисунок 26. Пространственная модель комплекса РНК-полимеразы E.coli с фрагментом ДНК-матрицы (α,β,σ –протомеры).

Эту способность белок приобретает лишь при пространственном объединении всех входящих в его состав протомеров. В стабилизации четвертичной структуры принимают участие те же типы взаимодействий, что и

в стабилизации третичной, но в основном гидрофобные, благодаря специфическим комплементарным гидрофобным взаимодействиям.

### 4.3.3. Физико-химические свойства белков

*Размер белка* может измеряться в числе аминокислот или в дальтонах (молекулярная масса), чаще из-за относительно большой величины молекулы, в производных единицах - килодальтонах (кДа).

Например, белки дрожжей, в среднем, состоят из 466 аминокислот и имеют молекулярную массу 53 кДа; яичный альбумин – 36 кДа; гемоглобин – 152 кДа; миозин – 500 кДа (табл. 2).

**Таблица 2 - Молекулярная масса некоторых белков**

Белок	Относительная молекулярная масса, Да	Число цепей	Число аминокислотных остатков
Инсулин	5733	2	51
Рибонуклеаза	13683	1	124
Миоглобин	16890	1	153
Химотрипсин	22600	3	241
Гемоглобин	64500	4	574
Глутаматдегидрогеназа	~1000000	~40	~8300

Самый большой, из известных в настоящее время белков - титин, является компонентом саркомеров мышц, молекулярная масса его различных изоформ варьирует в интервале от 3000 до 3700 кДа, он состоит из 38 138 аминокислот.

Свойство белков – большая молекулярная масса, может быть использовано в *диализе* - методе, позволяющем очистить раствор белка от низкомолекулярных примесей. Метод основан на том, что молекулы белка из-за своих размеров не могут проходить через полупроницаемые мембраны, в то время как низкомолекулярные вещества легко проходят через поры этих мембран. Метод диализа широко используется для отделения и очистки белков и других биополимеров от примесей солей и низкомолекулярных органических соединений (рис. 27).

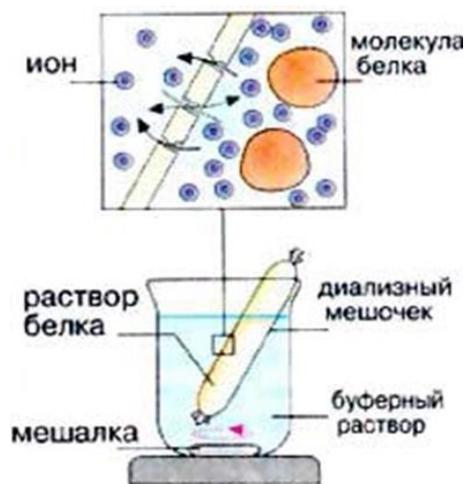


Рисунок 27. Схема диализа белков.

Другой метод - *гель-проникающая хроматография (гель-фильтрация)* позволяет разделять белки по величине и форме молекул. Разделение проводят в хроматографических колонках, заполненных сферическими частицами набухшего геля (размером 10-500 мкм) из полимерных материалов (а) (рис. 28). Частицы геля проницаемы благодаря внутренним каналам, которые характеризуются определенным средним диаметром. Смесь белков (б) вносят в колонку с гелем и элюируют буферным раствором. Белковые молекулы, не способные проникать в гранулы геля, будут перемещаться с высокой скоростью. Средние и небольшие белки будут в той или иной степени удерживаться гранулами геля (в).

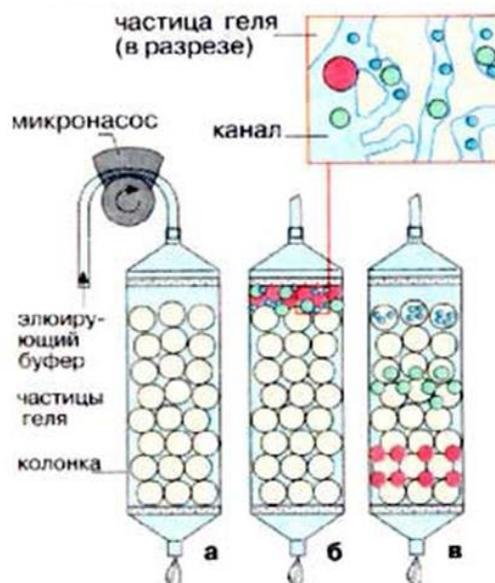


Рисунок 28. Гель-фильтрация белков.

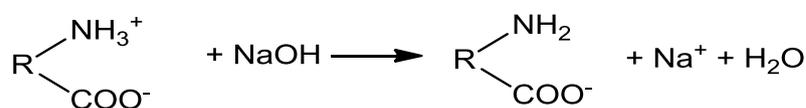
Белки являются *амфотерными полиэлектролитами* (полиамфолитами), при этом группами, способными к ионизации в растворе, являются карбоксильные остатки боковых цепей кислых аминокислот (аспарагиновая и глутаминовая кислоты), серосодержащих (цистеин и метионин), гидроксикаминокислот (треонин и серин) и азотсодержащие группы боковых цепей основных аминокислот (в первую очередь  $\epsilon$ -аминогруппа лизина и амидиновый остаток  $\text{CNH}(\text{NH}_2)$  аргинина, в несколько меньшей степени - имидазольный остаток гистидина). Белки как полиамфолиты характеризуются изоэлектрической точкой ( $pI$ ) - кислотностью среды  $pH$ , при которой молекулы данного белка электронейтральны и, соответственно, не перемещаются в постоянном электрическом поле (например, при электрофорезе). Белки с  $pI$  меньше 7 называются кислыми, а белки с  $pI$  больше 7 - основными. В целом,  $pI$  белка зависит от первичной структуры: изоэлектрическая точка большинства белков тканей позвоночных лежит в пределах от 5,5 до 7,0. Однако в некоторых случаях значения лежат в экстремальных областях. Так, например, для пепсина - протеолитического фермента желудочного сока  $pI \sim 1$ , а для сальмина - белка с высоким содержанием аргинина -  $pI \sim 12$ .

Кислотные свойства белка обуславливают свободные карбоксильные группы. Кислую реакцию дают также фенольные гидроксилы и сульфгидрильные группы. Щелочными свойствами белок обязан аминным, гуанидиновым и иминным группам аминокислот.

Обладая одновременно кислотными и основными свойствами белки образуют биполярные ионы:



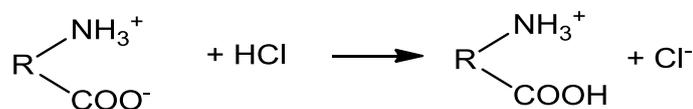
В щелочных растворах белок выступает как анион. Например, при действии едкого натра, образуется натриевая соль белка (протеинат натрия):



Биполярный белок

Анион белка

В кислых растворах белок выступает как катион. Например, при действии соляной кислоты получается хлористоводородная соль (протеин-хлорид):



Биполярный белок

Катион белка

Концентрация водородных ионов определяет поведение белка как катиона или аниона.

При определенном значении рН кислотная диссоциация белковой молекулы становится равной щелочной – число положительных зарядов белка сравнивается с числом отрицательных зарядов и заряд белка в целом практически становится равным нулю.

В этих условиях белок находится в изоэлектрическом состоянии (рис. 29). Значение рН раствора, при котором белок находится в изоэлектрическом состоянии, называется изоэлектрической точкой.

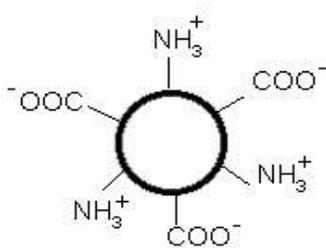


Рисунок 29. В состоянии изоэлектрической точки суммарный заряд молекулы белка равен нулю.

Растворы белков в изоэлектрической точке наименее устойчивы. В этом случае отталкивание одноименно заряженных частиц белка, повышающее устойчивость раствора прекращается, и в качестве стабилизирующего фактора действует лишь гидратация (водная оболочка) белка. Поэтому белки в присутствии водоотнимающих веществ легко выпадают в осадок.

Для большинства белков изоэлектрическая точка несколько сдвинута в кислую сторону.

Способность заряженных частиц в растворе двигаться в поле постоянного электрического тока может быть использована для разделения, например, количественного определения белковых фракций сыворотки крови методом электрофореза на бумаге. Скорость перемещения молекул белков в электрическом поле зависит от величин заряда, молекулярной массы, условий опыта (рН и ионная сила раствора). Разделение белков производится в специальном аппарате для электрофореза, используя специальный носитель (фильтровальную бумагу, целлюлозу, гель) (рис. 30). Белки сыворотки крови, обладающие зарядом, помещаются на полоску бумаги, смоченную буферным раствором, через которую пропускают постоянный электрический ток. При рН 8,6 белки сыворотки крови заряжаются отрицательно и под воздействием электрического поля перемещаются к аноду. Сыворотка крови человека содержит более сотни различных белков. С помощью электрофореза на бумаге они делятся на фракции альбумина,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - глобулинов.

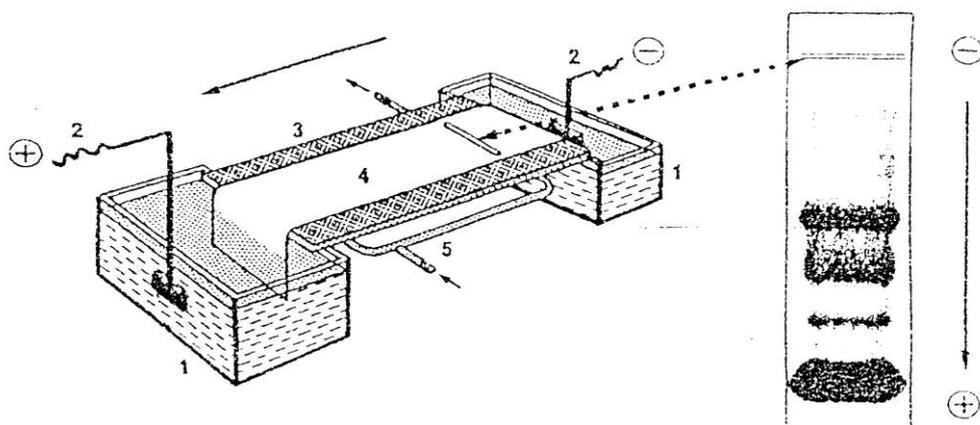


Рисунок 30. Схема устройства камеры для электрофореза белков на бумаге (А) и внешний вид электрофореграммы (В).

1- ванна для буферного раствора, 2- электроды, 3- жесткая опора для поддерживающей среды-носителя, 4-носитель (целлюлоза, бумага и др.), 5- циркуляционная система охлаждения.

Содержание белковых фракций *сыворотки крови*, полученное с помощью электрофореза на бумаге, в среднем составляет у взрослого человека:

альбумины 55,4-65,9%

$\alpha_1$ -глобулины 3,4-4,7%

$\alpha_2$ -глобулины 5,5-9,5%

$\beta$ -глобулины 8,9-12,6%

$\gamma$ -глобулины 13-22,2%

При электрофорезе на целлюлозе *белки слюны* разделяются на следующие фракции: лизоцим, альбумины,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -глобулины. Процентное отношение их значительно отличается от такового в сыворотке крови. Более 40% всех перечисленных фракций приходится на долю  $\beta$ -глобулинов. Протеинограмма секрета околоушной железы выглядит следующим образом:

- альбумины - 7-8%;

-  $\alpha$ -глобулины – 10%;

-  $\beta$ -глобулины – 43%;

-  $\gamma$ -глобулины – 19%;

- лизоцим – 18%.

При электрофорезе в полиакриламидном геле можно получить до 17 белковых фракций.

*Растворимость белков.* Подавляющее большинство белков обладает гидрофильными свойствами, т.е. способностью легко взаимодействовать с молекулами воды. Гидрофильность белков обусловлена полярными заряженными и полярными незаряженными группами, расположенными на поверхности их молекул. Полярными заряженными группами в молекуле белка являются радикалы лизина, гистидина, аргинина, аспарагиновой и глутаминовой кислот; полярными незаряженными - радикалы серина, треонина, тирозина, цистеина, аспарагина, глутамина и др. Гидрофильные вещества легко растворяются в воде и водных растворах.

Растворимость белков в растворителях неодинакова и зависит от многих факторов: природы, состава и рН растворителя, ионной силы и температуры раствора, структурных особенностей молекулы данного белка и других факторов. В результате чего одни белки хорошо растворимы в воде, другие - в водных растворах нейтральных солей, третьи - в слабых растворах кислот или щелочей, четвертые - в смеси воды и органических растворителей (например, этанола или ацетона). Среди белков есть и нерастворимые во всех перечисленных растворителях. Это связано с особенностью их структуры.

При растворении белков в воде и водных растворах происходит гидратация каждой белковой молекулы, т.е. взаимодействие полярных групп белка с водой. При этом например,  $-CO-NH-$  группы связывают по одной молекуле воды, карбоксильные группы - по четыре молекулы воды, аминогруппы - по одной молекуле воды.

В результате гидратации вокруг заряженных молекул белка образуется электроразряженный водный слой (гидратная оболочка), состоящая из молекул воды, ориентированных по отношению к молекуле белка строго определенным образом (рис. 31).

Чем дальше молекулы воды удалены от поверхности молекулы белка, тем беспорядочнее их расположение в растворе.

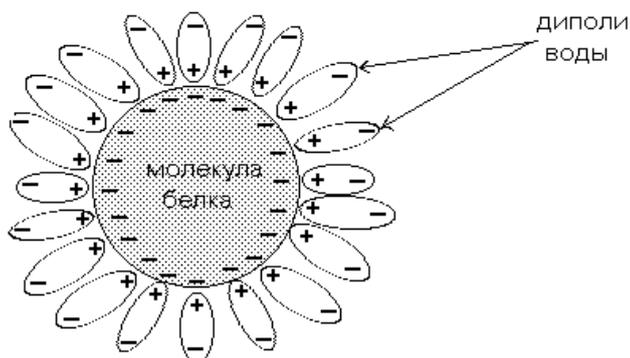


Рисунок 31. Образование гидратной оболочки вокруг молекулы белка.

Гидратная оболочка препятствует агрегации белковых частиц и тем самым способствует устойчивости раствора белка. Таким образом, заряд и гидратная оболочка являются важными факторами, обуславливающими устойчивость белковых растворов.

Растворимость белков зависит и от pH растворов. Как было уже отмечено, минимальной растворимостью обладают белки в изоэлектрической точке, что объясняется отсутствием электростатического отталкивания между молекулами белка.

При определенных условиях белки могут образовывать гели. При образовании геля молекулы белка формируют густую сеть, внутреннее пространство которой заполнено растворителем. Гели образуют, например, желатин (этот белок используют для приготовления желе) и белки молока при приготовлении простокваши.

На растворимость белка оказывает влияние и температура. При действии высокой температуры многие белки выпадают в осадок вследствие нарушения их структуры.

**Осаждаемость белков.** Как правило, белки сохраняют структуру и, следовательно, физико-химические свойства, например, растворимость в условиях, таких как температура и pH, к которым приспособлен данный

организм. Изменение этих условий приводит к осаждению белков, которое бывает двух видов: обратимой – высаливание и необратимой – денатурация.

Процесс осаждения белков нейтральными солевыми растворами щелочных и щелочноземельных металлов называется **высаливанием**. Характерной особенностью белков осаждаемых высаливанием является сохранение ими нативной структуры, поэтому этот процесс обратим. Механизм высаливания состоит в том, что добавляемые анионы и катионы солевого раствора (сульфат натрия и аммония, NaCl, CaCl<sub>2</sub>, NaBr и др.) снимают гидратную оболочку и нейтрализуют заряд белков, являющихся одними из факторов их устойчивости. После удаления высаливающего агента белок сохраняет все свои природные свойства и функции. Высаливание широко используется для выделения, разделения и очистки белков.

Высаливанием белков обычно пользуются в клинической практике при анализе белков сыворотки крови и других биологических жидкостей, а также в препаративной энзимологии для предварительного осаждения балластных белков или выделения исследуемого фермента. Поскольку различные белки высаливаются из растворов при разных концентрациях нейтральных растворов сульфата аммония, этот метод нашел широкое применение в клинике для разделения глобулинов (выпадают в осадок при 50% насыщении) и альбуминов (выпадают при 100% насыщении).

**Денатурация белков.** Нагревание или обработка белка кислотой или щёлочью приводит к потере четвертичной, третичной и вторичной структур белка. Потеря белком (или другим биополимером) нативной структуры называется денатурацией (рис. 32).



Рисунок 32. Денатурация белка.

Денатурация может быть полной или частичной, обратимой или необратимой. Самый известный случай необратимой денатурации белка в быту- это приготовление яичницы из куриного яйца, когда под воздействием высокой температуры растворимый в воде прозрачный белок овальбумин становится плотным, нерастворимым и непрозрачным.

При денатурации разрываются связи, стабилизирующие четвертичную, третичную и вторичную структуры. Полипептидная цепь разворачивается, на поверхности белка появляется значительное количество гидрофобных радикалов, при этом нарушается гидратная оболочка, происходят белок-белковые взаимодействия, и белок выпадает в осадок.

Денатурацию белков вызывают факторы, способствующие разрыву гидрофобных, водородных и ионных связей, стабилизирующих конформацию белков:

- *физические: высокая температура* (более 50 °С), увеличивающая тепловое движение атомов в молекуле и приводящая к разрыву слабых связей; *интенсивное встряхивание* раствора, приводящее к соприкосновению белковых молекул с воздушной средой на поверхности раздела фаз и изменению конформации этих молекул; *давление, ультразвуковое и ионизирующее излучение*, разрушающие нековалентные связи в белковых молекулах;

- *химические: органические вещества* (например, этиловый спирт, фенол и его производные) способны взаимодействовать с функциональными группами белков, что приводит к их конформационным изменениям; *кислоты и щелочи*,

изменяя рН среды, вызывают перераспределение связей в молекуле белка; *соли тяжелых металлов* (медь, ртуть, серебро, свинец и др.) образуют прочные связи с важными функциональными группами белков (чаще всего с  $-SH$ ), изменяя их конформацию и активность; *детергенты* – вещества, содержащие гидрофобный углеводородный радикал и гидрофильную функциональную группу (такие вещества называют амфифильными). Гидрофобные радикалы белков взаимодействуют с гидрофобными частями детергентов, что изменяет конформацию белков.

Долго считалось, что денатурация необратима. Однако в некоторых случаях при удалении денатурирующего агента (такие опыты были сделаны при использовании мочевины) восстанавливается биологическая активность белка. Процесс восстановления физико-химических и биологических свойств денатурированного белка называется ренатурацией или ренативацией (рис. 33). Если денатурированный белок (после удаления денатурирующих веществ) вновь самоорганизуется в исходную структуру, то восстанавливается и его биологическая активность.



Рисунок 33. Ренатурация белка.

#### 4.3.4. Функции белков в организме

Наиболее емко функции белков в живых организмах определил Ф.Энгельс в книге «Анти-Дюринг» в начале 80-годов XIX столетия «...жизнь есть способ существования белковых тел, и этот способ состоит по своему существу в постоянном самообновлении химических составных частей этих тел».

Почти все свойства, отличающие живую природу от неживой, связаны с функционированием белков. Способность к движению (сократимость), к воспроизведению себе подобных, обмену веществ, восприятию разнообразных сигналов окружающего мира и многие другие атрибуты живых организмов – имеют прямое отношение к белковым веществам. Белки важны, прежде всего, потому что, по образному выражению Ф. Крика – одного из основоположников молекулярной биологии, они могут выполнять самые разнообразные функции с необыкновенной легкостью и изяществом. В организме человека насчитывается более 100000 разнообразных белков (рис. 34). Белки осуществляют обмен веществ и энергетические превращения.

Белки входят в состав клеточных структур - органелл, секретируются во внеклеточное пространство для обмена сигналами между клетками, гидролиза пищи и образования межклеточного вещества.



Рисунок 34. Функции белков в организме.

Многие функции белки выполняют благодаря своей ферментативной активности. Так, ферментами являются сократительный белок миозин,

регуляторные белки протеинкиназы, транспортный белок натрий-калиевая АТФ-аза и др.

**Каталитическая функция.** Наиболее хорошо известная роль белков в организме - катализ различных химических реакций. Они получили название ферменты, или энзимы. Ферменты катализируют реакции расщепления сложных молекул (катаболизм) и их синтеза (анаболизм), а также репликации и репарации ДНК и матричного синтеза РНК. Известно около 4000 реакций, катализируемых белками. Ускорение реакции в результате ферментативного катализа иногда огромно: например, реакция, катализируемая ферментом оротат-карбоксилазой, протекает в  $10^{17}$  быстрее некатализируемой.

**Структурная функция.** Структурные белки цитоскелета придают форму клеткам и многим органоидам и участвуют в изменении формы клеток. Большинство структурных белков являются филаментозными белками: например, мономеры актина и тубулина - это глобулярные, растворимые белки, но после полимеризации они формируют длинные нити, из которых состоит цитоскелет, позволяющий клетке поддерживать форму. Коллаген и эластин являются белками основного вещества межклеточного матрикса соединительной ткани (например, хряща), а из другого структурного белка кератина состоят волосы, ногти, перья птиц и некоторые раковины. В комплексе с фосфолипидами белки участвуют в образовании биологических мембран.

**Защитная функция.** Существуют несколько видов защитных функций белков:

1. Физическая защита. В ней принимает участие коллаген - белок, образующий основу межклеточного вещества соединительных тканей (костей, хряща, сухожилий, дермы); кератин, составляющий основу рогового слоя, волос и других производных эпидермиса; фибриногены и тромбины, участвующие в свёртывании крови.

2. Химическая защита. Связывание токсинов белковыми молекулами может обеспечивать их детоксикацию. Особенно важную роль в детоксикации у человека играют ферменты печени, расщепляющие яды или переводящие их в растворимую форму, что способствует их быстрому выведению из организма.

3. Иммунная защита. Белки, входящие в состав крови и других биологических жидкостей, участвуют в защитном ответе организма, как на повреждение, так и на атаку патогенных микроорганизмов и вирусов. Это белки системы комплемента и антитела (иммуноглобулины) (рис. 35). Они нейтрализуют бактерии, вирусы или чужеродные белки, благодаря высокой специфичности взаимодействия с ними.

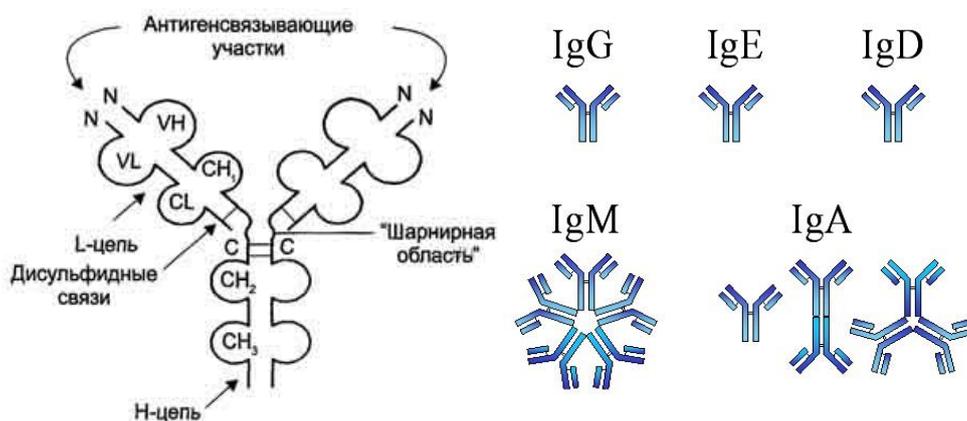


Рисунок 35. Строение иммуноглобулинов.

**Регуляторная функция.** Многие процессы внутри клеток регулируются белковыми молекулами, которые не служат ни источником энергии, ни строительным материалом для клетки. Эти белки регулируют биосинтез нуклеиновых кислот (транскрипцию), биосинтез белков (трансляцию), интенсивность обмена веществ, активность других белков. Регуляторную функцию белки осуществляют либо за счёт ферментативной активности (например, протеинкиназы), либо за счёт специфического связывания с другими молекулами.

**Сигнальная функция.** Сигнальная функция белков - способность белков передавать сигналы между клетками, тканями, органами и разными

организмами. Сигнальную функцию выполняют белки-гормоны, цитокины, факторы роста и др. (рис. 36). Связывание гормона с рецептором является сигналом, запускающим в клетке ответную реакцию. Гормоны регулируют концентрации веществ в крови и клетках, рост, размножение и другие процессы. Примером таких белков служат инсулин, соматотропин, гонадотропины и др. Цитокины - небольшие пептидные информационные молекулы. Они регулируют взаимодействия между клетками, определяют их выживаемость, стимулируют или подавляют рост, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз, обеспечивают согласованность действий иммунной, эндокринной и нервной систем. Примером цитокинов может служить фактор некроза опухоли, который передаёт сигналы воспаления между клетками организма.

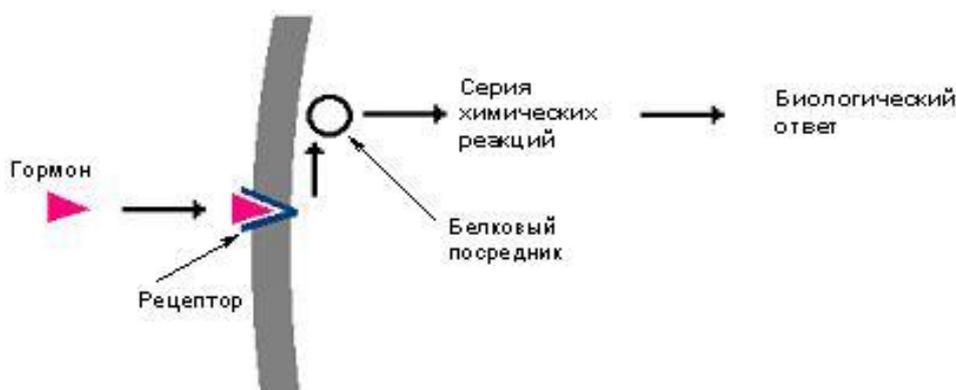


Рисунок 36. Передача внешних сигналов в клетку.

**Транспортная функция.** Растворимые белки, участвующие в транспорте малых молекул, должны иметь высокое сродство (аффинность) к субстрату. Примером транспортных белков является гемоглобин, который переносит кислород из лёгких к остальным тканям. Сывороточные белки образуют комплексы с медью, железом, липидами, витаминами, обеспечивая их доставку в соответствующие органы и ткани.

Некоторые мембранные белки участвуют в транспорте малых молекул через мембрану клетки, изменяя её проницаемость. Мембранные транспортные белки принято подразделять на белки-каналы и белки-переносчики. Белки-

каналы позволяют ионам (через ионные каналы) или молекулам воды (белки-аквапорины) перемещаться через мембрану. Многие ионные каналы специализируются на транспорте только одного иона; так, калиевые и натриевые каналы чётко различают эти сходные ионы и пропускают только один из них. Белки-переносчики связывают, подобно ферментам, каждую переносимую молекулу или ион и, в отличие от каналов, могут осуществлять активный транспорт с использованием энергии АТФ. «Электростанция клетки» - АТФ-синтаза, которая осуществляет синтез АТФ за счёт протонного градиента, также может быть отнесена к мембранным транспортным белкам.

**Запасная (резервная) функция.** К таким белкам относятся так называемые резервные белки, которые запасаются в качестве источника питания в семенах растений и яйцеклетках животных; белки яйца (овальбумины) и основной белок молока (казеин) также выполняют, главным образом, питательную функцию. Ряд других белков используется в организме в качестве источника аминокислот, которые в свою очередь являются предшественниками биологически активных веществ, регулирующих процессы метаболизма.

**Рецепторная функция.** Белковые рецепторы могут, как находиться в цитоплазме, так и встраиваться в клеточную мембрану. Одна часть молекулы рецептора воспринимает сигнал, которым чаще всего служит химическое вещество, а в некоторых случаях - свет, механическое воздействие (например, растяжение) и другие стимулы. При воздействии сигнала на определённый участок молекулы белка-рецептора происходят её конформационные изменения, и осуществляется передача сигнала на другие клеточные компоненты. Существует несколько механизмов передачи сигнала. Некоторые рецепторы катализируют определённую химическую реакцию; другие служат ионными каналами, которые при действии сигнала открываются или закрываются; третьи специфически связывают внутриклеточные молекулы-посредники. У мембранных рецепторов часть молекулы, связывающаяся с

сигнальной молекулой, находится на поверхности клетки, а домен, передающий сигнал, внутри.

**Моторная (двигательная) функция.** Целый класс моторных белков обеспечивает движения организма (например, сокращение мышц - миозин), перемещение клеток внутри организма (например, амебоидное движение лейкоцитов), движение ресничек и жгутиков, а также активный и направленный внутриклеточный транспорт молекул вдоль микротрубочек с использованием гидролиза АТФ в качестве источника энергии (кинезин, динеин).

## **4.4. ПРОСТЫЕ И СЛОЖНЫЕ БЕЛКИ**

### **4.4.1. Простые белки**

К простым белкам относят гистоны, протамины, альбумины, глобулины, проламины, глютелины и протеиноиды (или склеропротеины).

**Гистоны** (от греч. histos - ткань) - тканевые белки многоклеточных организмов, связанных с ДНК хроматина. Это белки небольшой молекулярной массы (11000-24000); по электрохимическим свойствам относятся к белкам с резко выраженными основными признаками (изоэлектрическая точка у разных гистонов колеблется в пределах 9,5-12,0). Выделяют 5 главных типов или фракций гистонов: Н<sub>1</sub>, Н<sub>2а</sub>, Н<sub>2в</sub>, Н<sub>3</sub>, Н<sub>4</sub>. Деление основано на ряде признаков, главным из которых является соотношение лизина и аргинина во фракциях (табл. 3).

**Таблица 3 - Характеристика отдельных фракций гистонов**

Фракция	Номенклатура по соотношению лизин/аргинин	Молекулярная масса (X 103)	Молярная доля, %		Соотношение лизин/аргинин
			лизин	аргинин	
H <sub>1</sub>	Очень богатая лизином	19,5-22,0	27-29	1,5	19
H <sub>2b</sub>	Умеренно богатая лизином	14,0	14-18	7-8	2
H <sub>2a</sub>	Умеренно богатая аргинином	15,0	11	10	1,1
H <sub>3</sub>	Очень богатая аргинином	15,3	9	14	0,7
H <sub>4</sub>	Богатая аргинином и глицином	11,3	10	13	0,7

В естественных условиях гистоны прочно связаны с ДНК и выделяются в составе нуклеопротеина. Связь гистон - ДНК электростатическая, так как гистоны имеют большой положительный заряд, а цепь ДНК - отрицательный.

Основные функции гистонов - структурная и регуляторная. Структурная функция состоит в том, что гистоны участвуют в стабилизации пространственной структуры ДНК, а, следовательно, хромосом. Четыре фракции гистонов, за исключением H<sub>1</sub>, составляют основу нуклеосом, являющихся структурными единицами хроматина; фракция H<sub>1</sub> заполняет фрагменты ДНК между нуклеосомами. Регуляторная функция заключается в способности регулировать активность различных генов при передаче генетической информации от ДНК к РНК.

**Протамины** - своеобразные биологические заменители гистонов, но качественно отличающиеся от них аминокислотным составом и структурой. Это самые низкомолекулярные белки (M 4000-12000), они обладают резко выраженными основными свойствами из-за большого содержания аргинина (до 80%). Как и гистоны, протамины - поликатионные белки; они связываются с

ДНК в хроматине спермиев. Замена гистонов на протамины в хроматине спермиев наблюдается не у всех животных. Наиболее типично присутствие протаминов в составе нуклеопротамин в сперматозоидах рыб (в молоках). Отдельные протамины получили свое название по источнику получения: *сальмин* - протамин из молоки лосося; *клупейн* - из икры сельди; *труттин* - из молоки форели; *скумбрин* - из молоки скумбрии.

Протамины делают компактной ДНК сперматозоидов, т. е. выполняют, как и гистоны, структурную функцию. Однако они, по-видимому, не выполняют регуляторных функций, поэтому и присутствуют в клетках, не способных к делению. Возможно, этим и объясняется биологическая замена в некоторых клетках гистонов на протамины.

**Проламины** - группа растительных белков, содержащаяся в клейковине семян злаковых растений. Для проламинов характерна нерастворимость в воде, солевых растворах, кислотах и щелочах. Выделяют их экстракцией 70°-ным этанолом. Этот крайний случай растворимости связан, очевидно, с наличием у них неполярных аминокислот и пролина. Проламины получили названия по источнику выделения: *глиадины* - из зерна пшеницы и ржи; *гордеины* - из ячменя; *авенины* - из овса; *зеин* - из кукурузы и т.д.

**Глютелины** - тоже растительные белки, нерастворимые в воде, растворах солей и этаноле. Они растворимы в слабых щелочах, очевидно, потому, что в них значительно больше, чем в проламинах, содержится аргинина и меньше пролина.

**Альбумины и глобулины** - содержатся в плазме крови, в клетках и биологических жидкостях организма. *Альбумины* - белки относительно небольшой молекулярной массы (15000-70000); они имеют избыточный отрицательный заряд и кислые свойства (изоэлектрическая точка 4,7) из-за большого содержания глутаминовой кислоты. Это сильно гидратированные белки, поэтому они осаждаются только при большой концентрации водоотнимающих веществ. Характерным свойством альбуминов является

высокая адсорбционная способность. Они адсорбируют полярные и неполярные молекулы. Благодаря высокой неспецифической адсорбции различных веществ альбумины плазмы крови играют физиологически важную транспортную роль.

*Глобулины* - белки с большей, чем альбумины, молекулярной массой (свыше 100000). В отличие от альбуминов они нерастворимы в чистой воде; растворимы в слабых солевых растворах. Глобулины - слабокислые или нейтральные белки (изоэлектрическая точка лежит в интервале рН 6-7,3); содержат меньше, чем альбумины, кислых аминокислот. Это слабогидратированные белки, поэтому и осаждаются они в менее концентрированных растворах сульфата аммония. Некоторые из глобулинов обладают способностью к специфическому связыванию веществ (специфические переносчики), другие, как и альбумины, к неспецифическому связыванию липидорастворимых веществ.

При электрофорезе происходит разделение альбуминов и глобулинов, поскольку они обладают разной подвижностью в электрическом поле. Альбумины как полианионные белки быстрее движутся к аноду, чем глобулины. Поэтому при электрофорезе, например белков сыворотки крови или других биологических жидкостей, на бумаге или других поддерживающих средах белки в зависимости от их подвижности распределяются на фракции (зоны). Глобулины делятся на три главные электрофоретические фракции:  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулины. Среди  $\alpha$ -глобулинов выделяют  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулины; среди  $\beta$ -глобулинов -  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -глобулины; фракция  $\gamma$ -глобулинов представлена смесью различных иммуноглобулинов.

*Протеиноиды* - белки опорных тканей (костей, хрящей, связок и сухожилий, ногтей, волос и т. д.). Все они относятся к фибриллярным белкам (фиброин, коллаген, кератин, эластин). Они растворимы только в специальных растворителях.

#### 4.4.2. Сложные белки

Сложные белки кроме аминокислот имеют также неаминокислотные фрагменты. Эти фрагменты небелковой природы в составе сложных белков называются «простетическими группами». В зависимости от химической природы простетических групп выделяют следующие классы сложных белков.

**Гликопротеины**, содержащие в качестве простетической группы ковалентно связанные углеводные остатки и их подкласс - протеогликаны, с простетическими группами в виде гликозаминогликанов. В образовании связи с углеводными остатками обычно участвуют гидроксильные группы серина или треонина (рис. 37).

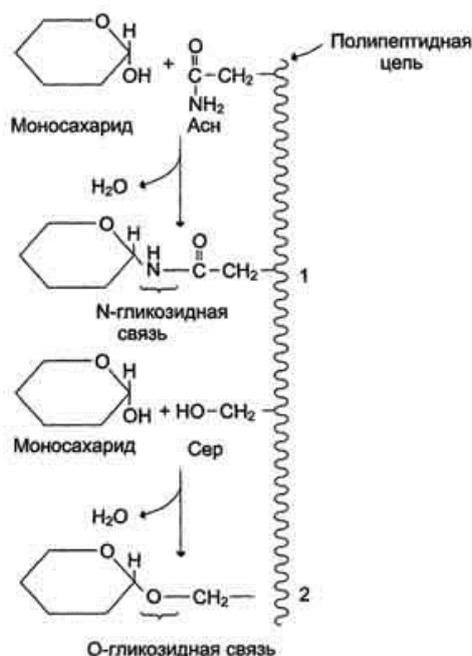


Рисунок 37. Образование O- и N-гликозидных связей в гликопротеинах.

- 1 - N-гликозидная связь между амидной группой аспарагина и OH-группой моносахарида;
- 2 - O-гликозидная связь между OH-группой серина и OH-группой моносахарида.

Например, во внеклеточных белках - иммуноглобулинах до 18% от массы белка составляют углеводные компоненты. В протеогликах углеводная часть

составляет ~95 %, они являются основным компонентом межклеточного матрикса (рис. 38).

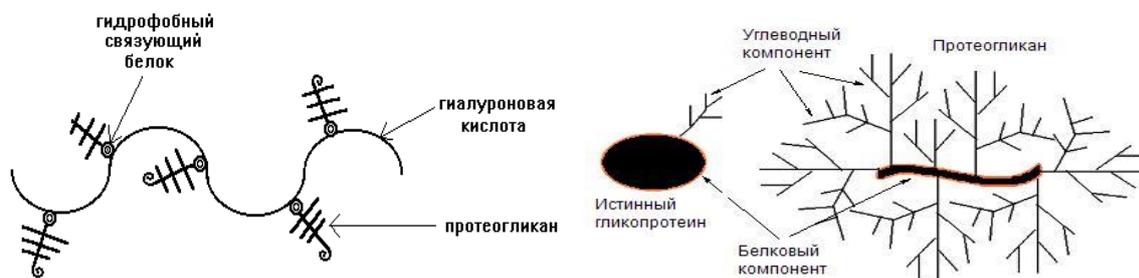


Рисунок 38. Схема строения гликопротеинов соединительной ткани.

Наиболее представленным и важным белковым компонентом слюны являются **муцины**. Это высокомолекулярные белки, гликопротеины, обладающие множеством функций. Обнаружены две изоформы этого белка, которые различаются по молекулярной массе: муцин-1 - 250 кДа, муцин-2 - 1000 кДа. Муцины синтезируются в поднижнечелюстных, подъязычных и малых слюнных железах. В полипептидной цепи муцина содержится большое количество серина и треонина, а всего насчитывается около 200 аминокислот. Третьей, наиболее часто встречающейся аминокислотой в муцине, является пролин. К остаткам серина и треонина через  $O$ -гликозидную связь присоединены остатки  $N$ -ацетил-нейраминовой кислоты,  $N$ -ацетилгалактозамина, фруктозы и галактозы. Сам белок напоминает по своему строению гребенку: короткие углеводные цепи, как зубья, торчат из жесткой, богатой пролином, полипептидной основы (рис.39).

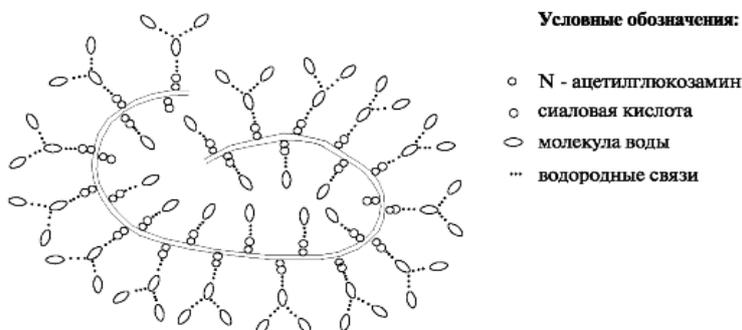


Рисунок 39. Структура слюнного муцина.

Благодаря способности связывать большое количество воды муцины придают слюне вязкость, защищают поверхность от бактериального загрязнения и растворения фосфата кальция. Бактериальная защита обеспечивается совместно с иммуноглобулинами и некоторыми другими белками, присоединенными к муцину. Муцины присутствуют не только в слюне, но также в секретах бронхов и кишечника, семенной жидкости и выделениях из шейки матки, где играют роль смазки и защищают подлежащие ткани от химических и механических повреждений.

**Липопротеины**, содержащие в качестве простетической части нековалентно связанные липиды (рис. 40).

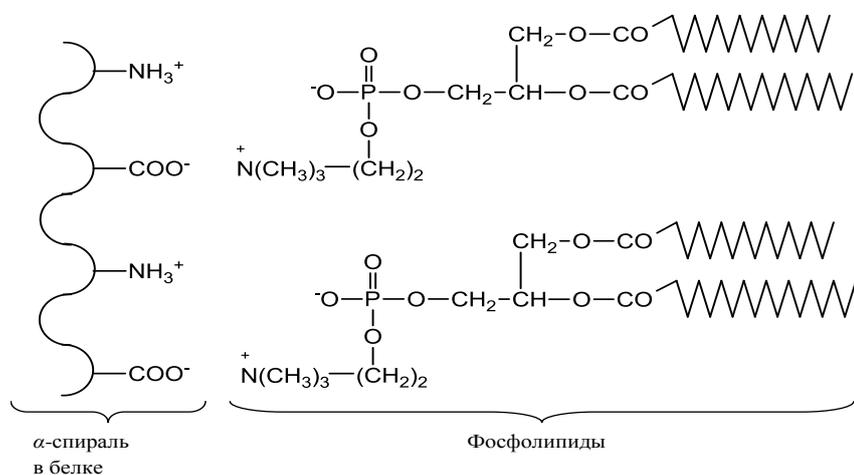


Рисунок 40. Связывание между белками и фосфолипидами.

Липопротеины сыворотки крови, представлены специфическими белками-аполипопротеинами (рис. 41) и связывающимися с ними липидами. Они выполняют функцию транспорта липидов.

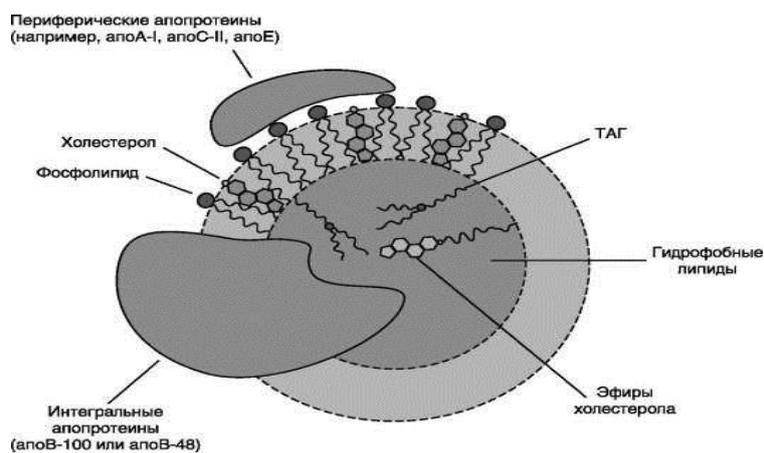


Рисунок 41. Строение липопротеина плазмы крови.

**Металлопротеины** содержат негемовые координационносвязанные ионы металлов. Среди металлопротеинов есть белки, выполняющие депонирующие и транспортные функции (например, железосодержащие ферритин и трансферрин) и ферменты (например, цинксодержащая карбоангидраза, а также супероксиддисмутаза, содержащая в качестве активных центров ионы цинка, меди, марганца, или железа).

**Нуклеопротеины** содержат нековалентно связанные ДНК или РНК, в частности, хроматин, из которого состоят хромосомы. Белковую часть представляют гистоны, протамины.

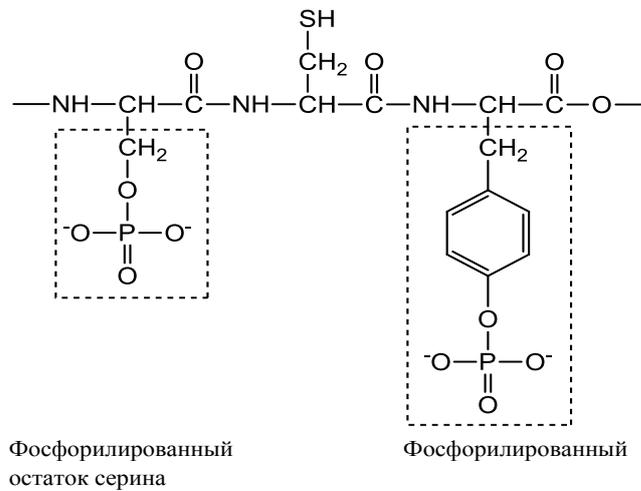
**Фосфопротеины** в качестве простетической группы содержат ковалентно связанные остатки фосфорной кислоты (рис. 42).



Рисунок 42. Фосфопротеин.

К фосфопротеинам относится, например, казеин молока.

В образовании сложноэфирной связи с фосфатом участвуют гидроксильные группы серина или треонина.



**Хромопротеины** - собирательное название сложных белков с окрашенными простетическими группами различной химической природы. К ним относятся множество белков с металлсодержащей порфириновой простетической группой, выполняющие разнообразные функции - гемопроотеины (белки содержащие в качестве простетической группы гем - гемоглобин, миоглобин, цитохромы и др.), хлорофиллы, флавопротеиды с флавиновой группой, и др. (рис. 43).

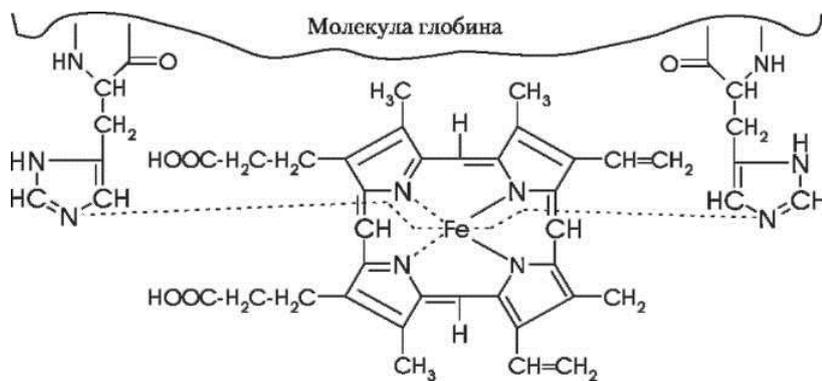


Рисунок 43. Структура гемоглобина.

## 4.5. КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ

### «Аминокислоты. Пептиды. Белки»

1. Классификация и номенклатура аминокислот.
2. Физические и химические свойства аминокислот.
3. Строение и свойства пептидов. Принцип метода биуретовой реакции.
4. Строение белковой молекулы - первичная, вторичная, третичная и четвертичная структуры. Фибриллярные и глобулярные белки.
5. Строение и биологическая роль белков слюны (апомуцинов, гистатинов; статерина; цистатинов; белков, богатым пролином; лактоферрина).
6. Растворимость белков, факторы, влияющие на растворимость.
7. Методы осаждения белков – высаливание и денатурация.
8. Электрические свойства белков.
9. Собственно гликопротеины – строение, свойства и биологическая роль. Гликопротеиды слизи, серомукоиды. Гликозаминопротеогликаны. Биологическая роль протеогликанов.
10. Нуклеопротеины. Структурная организация нуклеосом, осевых структур. Роль гистонов в функционировании генома.
11. Окрашенные белки – хромопротеины, классификация. Строение, и функции гемоглобина.
12. Липопротеины биомембран и сыворотки крови.
13. Фосфопротеины. Строение, биологическая роль.

## 5. ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.

### ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО РАЗДЕЛУ «УГЛЕВОДЫ»

#### 1. КАЧЕСТВЕННОЙ РЕАКЦИЕЙ НА КРАХМАЛ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) реакция «серебряного зеркала»
- 2) реакция Фелинга
- 3) реакция с  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  при комнатной температуре
- 4) реакция с йодом

#### 2. ПО ТИПУ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП УГЛЕВОДЫ ДЕЛЯТСЯ НА

- 1) альдозы и кетозы
- 2) глюкоаны и фруктаны
- 3) пентозы и гексозы
- 4) моносахариды и олигосахариды

#### 3. ОБРАЗОВАНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ МОНОСАХАРИДОВ – ЭТО РЕАКЦИЯ

- 1) этерификации
- 2) полимеризации
- 3) поликонденсации
- 4) гидролиза

#### 4. ПРОДУКТОМ ПОЛНОГО ГИДРОЛИЗА ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) мальтоза
- 2) трегалоза
- 3)  $\beta$ -галактоза
- 4)  $\beta$ -глюкоза

#### 5. ДИСАХАРИД, СОСТОЯЩИЙ ИЗ $\beta$ -D-ГЛЮКУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И $\beta$ -D-N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНА, СОСТАВЛЯЕТ СТРУКТУРНУЮ ЕДИНИЦУ

- 1) гепарина
- 2) гепарансульфата

- 3) гиалуроновой кислоты
- 4) хондроитинсульфата

### **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО РАЗДЕЛУ «ЛИПИДЫ»**

1. ВЫСШИЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ОБРАЗУЮТСЯ ИЗ ВСЕХ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ, КРОМЕ

- 1) холестерина
- 2) триглицеридов
- 3) миелина
- 4) эфира холестерина

2. НЕЙТРАЛЬНЫЕ ЖИРЫ - ЭТО

- 1) сложные эфиры этиленгликоля и жирных кислот
- 2) сложные эфиры глицерина и жирных кислот
- 3) сложные эфиры моноатомных спиртов и жирных кислот
- 4) сложные эфиры любых спиртов и жирных кислот

3. ФОСФОЛИПИДЫ ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА

- 1) глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды
- 2) этиленгликольфосфолипиды и ацетилхолинфосфолипиды
- 3) этаноламинфосфолипиды и диацилфосфолипиды
- 4) инозитфосфолипиды и сфингофосфолипиды

4. ГЛИКОЛИПИДЫ – ЭТО

- 1) производные сфингозина, содержащие фосфорную кислоту
- 2) производные глицерина, содержащие углеводный остаток
- 3) производные этиленгликоля, содержащие углеводный остаток
- 4) производные сфингозина, жирной кислоты и углевода

5. ХОЛЕСТЕРИН ЯВЛЯЕТСЯ ПРЕДШЕСТВЕННИКОМ

- 1) глюкокортикоидов
- 2) минералокортикоидов

- 3) эстрогенов
- 4) прогестинов
- 5) андрогенов
- 6) желчных кислот
- 7) витамина Д
- 8) жирных кислот
- 9) витамина Е

**ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО РАЗДЕЛУ  
«НУКЛЕОТИДЫ И НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ»**

1. В НУКЛЕОТИДАХ АЗОТИСТОЕ ОСНОВАНИЕ И ПЕНТОЗА СОЕДИНЕНЫ СВЯЗЬЮ

- 1) фосфоэфирной
- 2)  $\alpha$ -N-гликозидной
- 3)  $\alpha$ -O-гликозидной
- 4)  $\beta$ -N-гликозидной
- 5)  $\beta$ -O-гликозидной

2. ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА Т-РНК ИМЕЕТ ФОРМУ

- 1) линейную
- 2) «клеверного листа»
- 3) «локтевого сгиба»

3. В МОЛЕКУЛЕ ДНК ЧИСЛО ОСТАТКОВ АДЕНИНА ВСЕГДА РАВНО ЧИСЛУ ОСТАТКОВ

- 1) тимина
- 2) гуанина
- 3) урацила
- 4) цитозина
- 5) ксантина

4. В ФОРМИРОВАНИИ ТРЕТИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ДНК ЭУКАРИОТ УЧАСТВУЮТ БЕЛКИ

- 1) гистоны
- 2) глютелины
- 3) протамины
- 4) альбумины
- 5) глобулины

5. АКЦЕПТОРНАЯ ВЕТВЬ Т-РНК СОДЕРЖИТ НА 3'-КОНЦЕ ТРИНУКЛЕОТИДНУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

- 1) УАГ
- 2) ЦАЦ
- 3) ЦЦА
- 4) АЦЦ
- 5) АЦА

**ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО РАЗДЕЛУ  
«АМИНОКИСЛОТЫ. ПЕПТИДЫ. БЕЛКИ»**

1. МОЛЕКУЛЯРНАЯ МАССА БЕЛКОВ

- 1) от 6000 до 10000000
- 2) свыше 50000
- 3) от 30000 и выше
- 4) свыше 100000

2. ГЕМОГЛОБИН СВЯЗЫВАЕТСЯ С УГЛЕКИСЛЫМ ГАЗОМ

- 1) через гем
- 2) с железом гемоглобина
- 3) по типу карбаминовой связи через аминогруппы остатков аминокислот
- 4) сложно-эфирной связью
- 5) гликозидной связью

### 3. ХАРАКТЕРНАЯ РЕАКЦИЯ НА ПЕПТИДНУЮ СВЯЗЬ

- 1) биуретовая
- 2) нингидриновая
- 3) Фоля
- 4) ксантопротеиновая

### 4. МЕЖДУ АМИНОКИСЛОТАМИ В БЕЛКАХ ОБРАЗУЕТСЯ ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ

- 1) цистеин и цистеин
- 2) цистеин и метионин
- 3) метионин и метионин
- 4) цистеин и серин
- 5) серин и триптофан

### 5. ЧЕТВЕРТИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКА

- 1) совокупность нескольких полипептидных цепей как целое
- 2) спирализованная конфигурация полипептидной цепи
- 3) определенная последовательность аминокислот в цепи
- 4) спирализованная конфигурация полинуклеотидной цепи
- 5) пространственная конфигурация пептидной спирали

#### Ответы к тестовому заданию по разделу

#### «Углеводы. Липиды. Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты.

#### Аминокислоты. Пептиды. Белки»

Углеводы		Липиды		Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты		Аминокислоты. Пептиды. Белки	
вопрос	ответ	вопрос	ответ	вопрос	ответ	вопрос	ответ
1.	4	1.	1	1.	2	1.	1
2.	1	2.	2	2.	2	2.	2
3.	3	3.	1	3.	1	3.	3
4.	4	4.	4	4.	1	4.	1
5.	3	5.	1,2,3,4,5,6,7	5.	3	5.	1

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### *Основная:*

1. Березов, Т.Т. Биологическая химия: учебник для студ. мед. вузов / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2004. – 704 с.
2. Николаев, А.Я. Биологическая химия: учебник для студ. мед. вузов / А.Я. Николаев. – М.: МИА, 2004. – 565с.
3. Северин, Е.С. Биохимия: учебник для вузов / Е.С. Северин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008. – 768с.
4. Ткачук, В.А. Клиническая биохимия: учебное пособие / В.А. Ткачук. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008.- 264 с.

### *Дополнительная:*

1. Комов, В.П. Биохимия: учебник для вузов / В.П. Комов, В.Н. Шведова.- М.: Дрофа, 2004. – 640 с.
2. Овчинников, Ю.А. Биоорганическая химия / Ю.А. Овчинников. – М.: Просвещение, 1987. - 816 с.
3. Тюкавкина, Н.А. Биоорганическая химия / Н.А. Тюкавкина, Ю.И. Бауков. – М.: ДРОФА, 2004. – 544с.
4. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия.- М.: Мир, 2004. - 469 с.
5. Lippincott Proprietary Title Collection [Electronic resource]: data base of electronic journals / Lippincott Williams & Wilkins. – Electronic text data. – New York: Ovid Technologies, Inc., [2010]. – URL: <http://ovidsp.ovid.com>.
6. LWW Medical Book Collection 2011 [Electronic resource]: data base of electronic books in medicine and nursing / Lippincott Williams & Wilkins. – Electronic text data. – New York: Ovid Technologies, Inc., [2010]. – URL: <http://ovidsp.ovid.com>.

Меньшикова Ирина Асхатовна,  
Бикметова Эльвира Рафинатовна,  
Аглетдинов Эдуард Феликсович  
Камилов Феликс Хусаинович

### **Введение в биохимию**

Учебное пособие для внеаудиторной  
самостоятельной работы

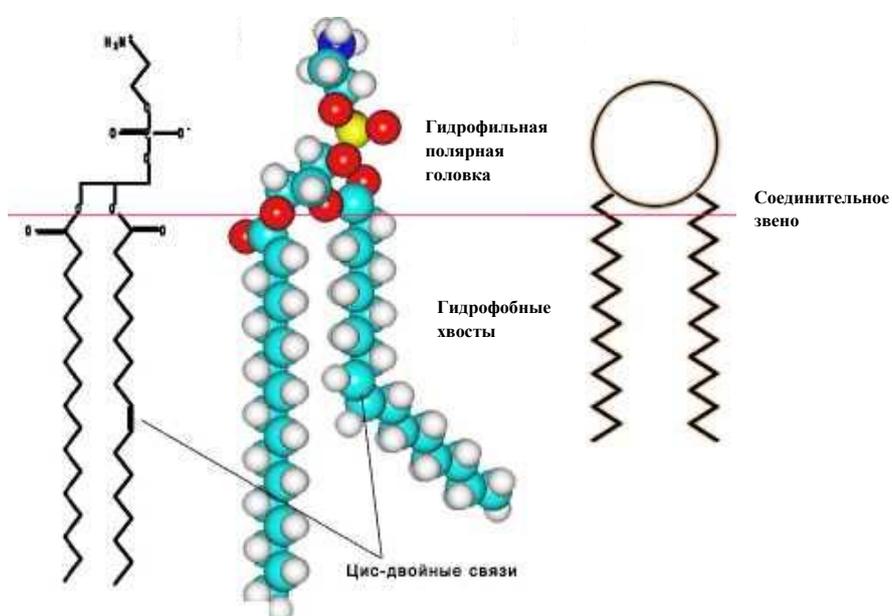
Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.  
Подписано к печати 25.06.2014 г.  
Отпечатано на ризографе с готового оригинал-макета,  
представленного авторами.  
Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Усл.-печ. л. 7,27.  
Тираж 215 экз. Заказ № 90

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3,  
Тел.: (347) 272-86-31  
ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России

# ВВЕДЕНИЕ В БИОХИМИЮ

Учебное пособие

для внеаудиторной самостоятельной работы



Уфа  
2014