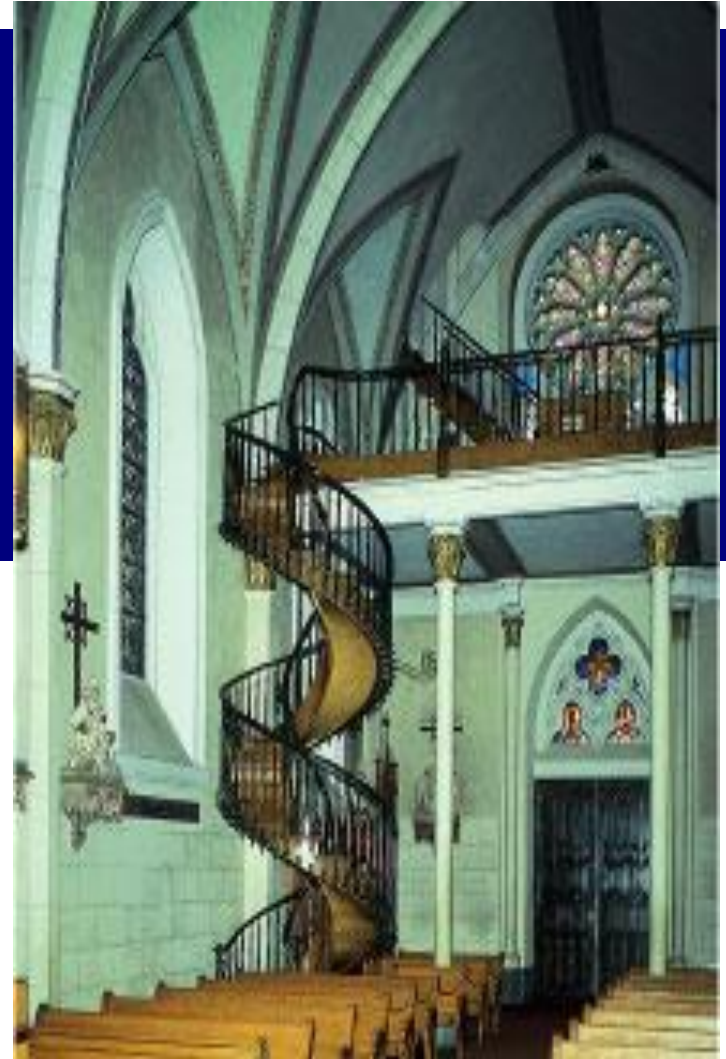
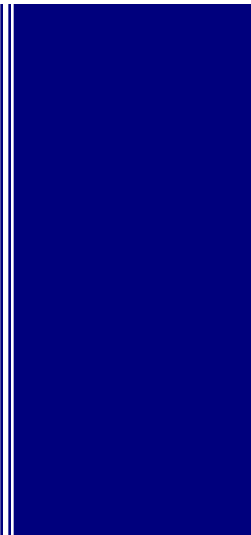
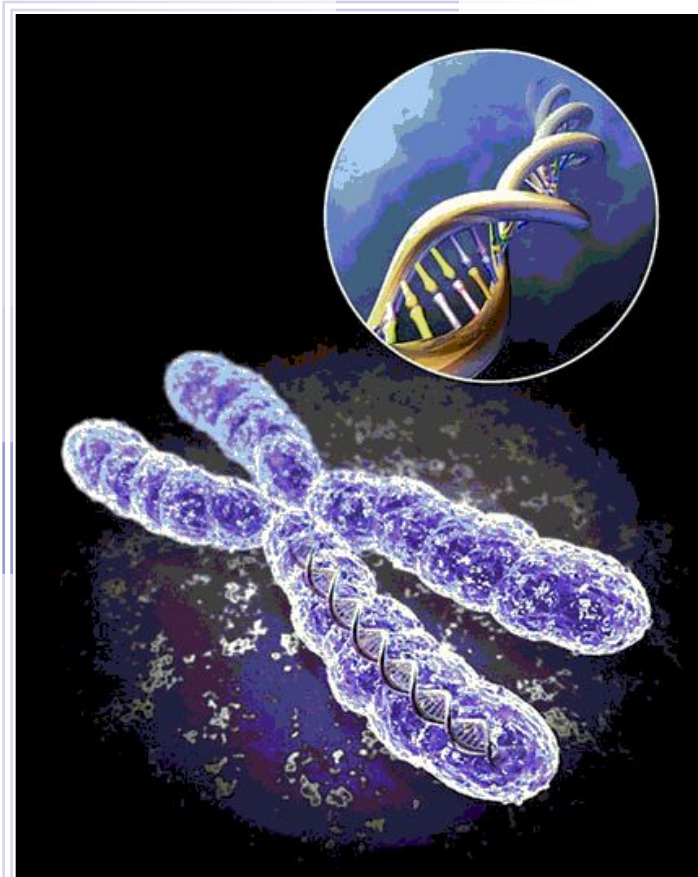


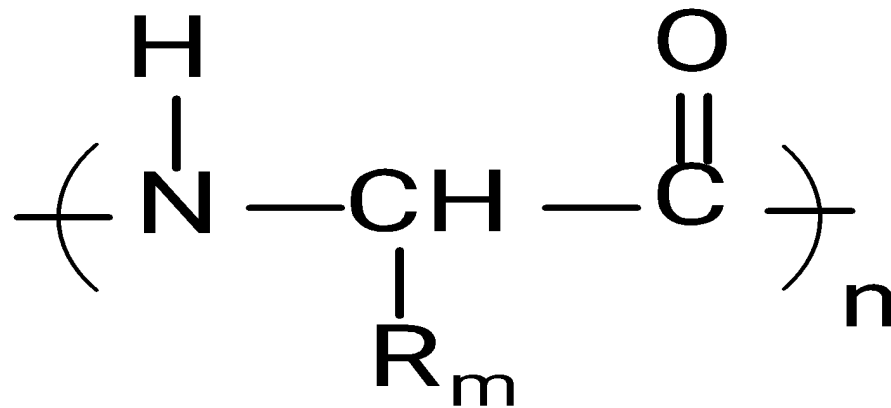
№ 16. ПЕПТИДЫ и БЕЛКИ



Спирали встречаются во многих областях: в архитектуре, в макромолекулах белков, нуклеиновых кислот и даже в полисахаридах (Loretto Chapel, Santa Fe, NM/© Sarbo)

Пептиды

Пептиды — соединения, построенные из нескольких остатков α -аминокислот, связанных амидной (пептидной) связью



Пептиды

(греч. Πεπτός, περτός — сваренный, переваренный, питательный).

Термин **«пептиды»** был предложен известным химиком Эмилем Фишером. Слово образовано из первых четырёх букв названия **пептоны** (продукты расщепления белков пепсином) и конечных букв названия углеводов **полисахариды**.



ФИШЕР (Fischer), Эмиль

9 октября 1852 г. – 15 июля 1919 г.

Нобелевская премия по химии, 1902 г.

Классификация пептидов.

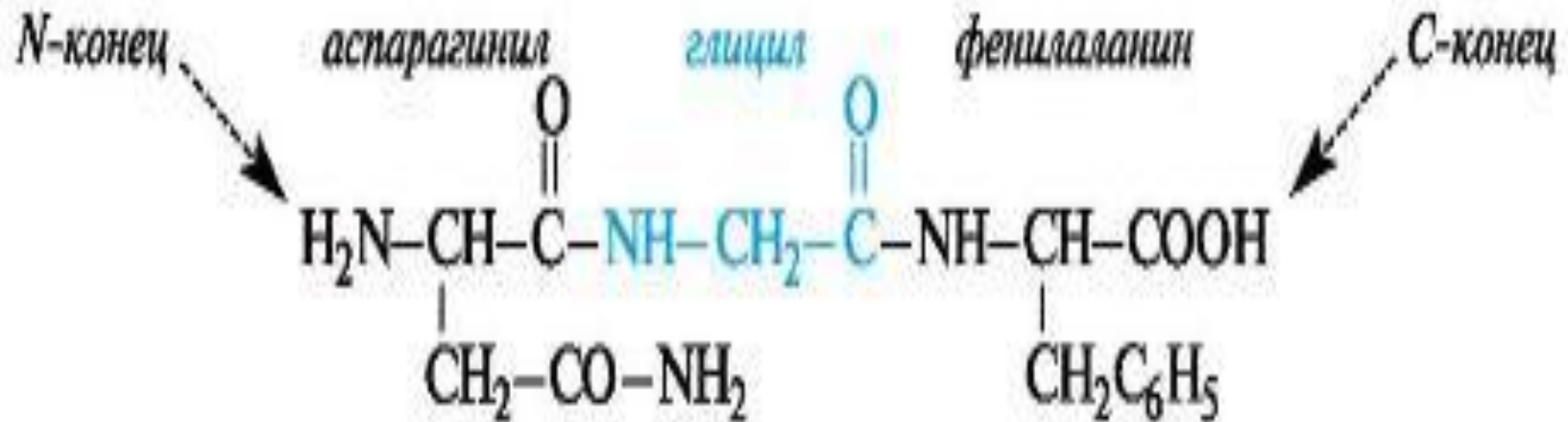
В зависимости от числа аминокислотных остатков различают **ди-, три-, тетра-, пента-** и тому подобные **пептиды;**

пептиды с молекулярной массой не более 10 000 у.е., (т.е. содержащие не более 50-60 аминокислотных остатков) называют **олигопептидами,**

а с молекулярной массой, большей 10 000 у.е. – **полипептидами** или **белками.**

Пептиды, названия

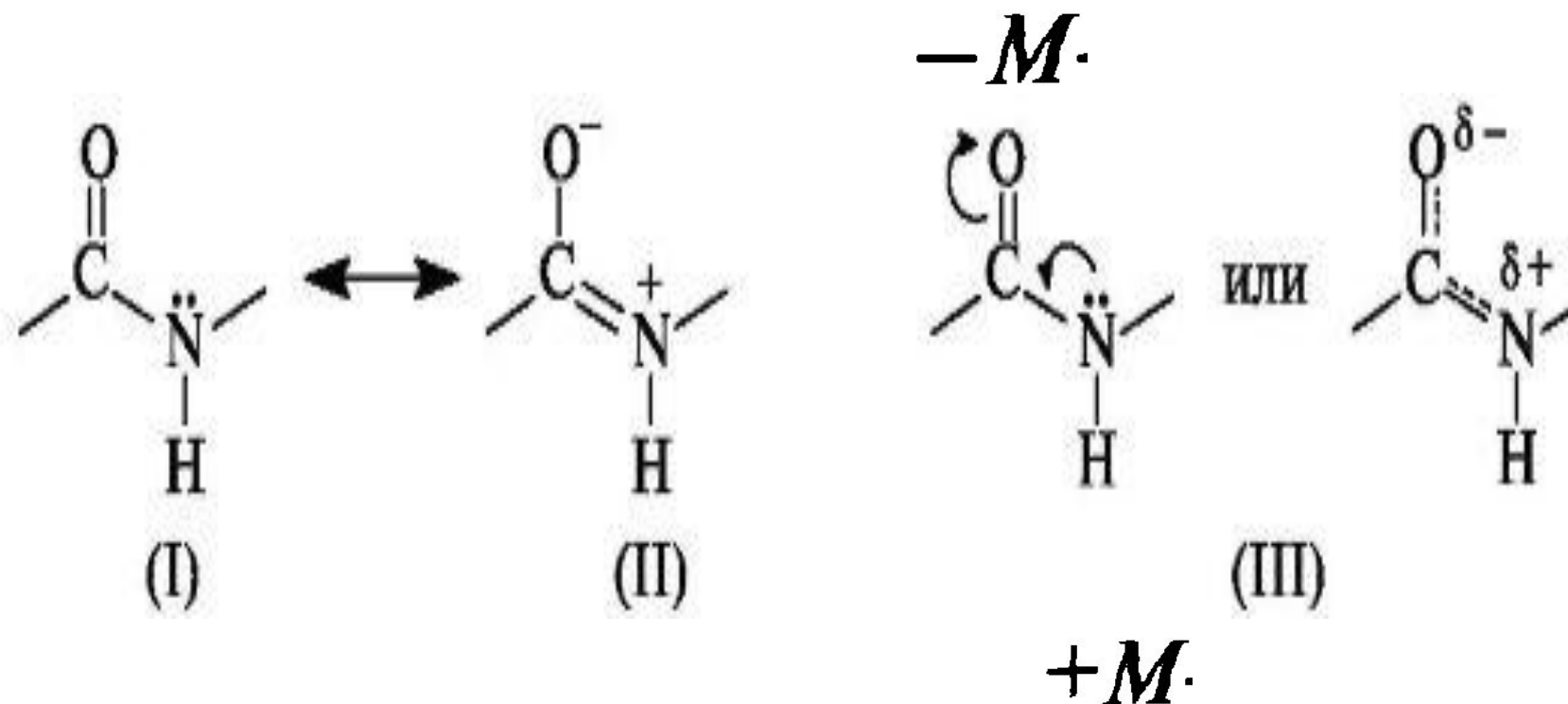
ТРИПЕПТИД



аспарагинилглицилфенилаланин
Asn-Gly-Phe или H-Asn-Gly-Phe-OH
(сокращенная запись)

NGF

Электронное строение амидной (пептидной) связи:



p, π

p - π -сопряженная
система

ЭЛЕКТРОННОЕ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ПЕПТИДНОЙ СВЯЗИ.

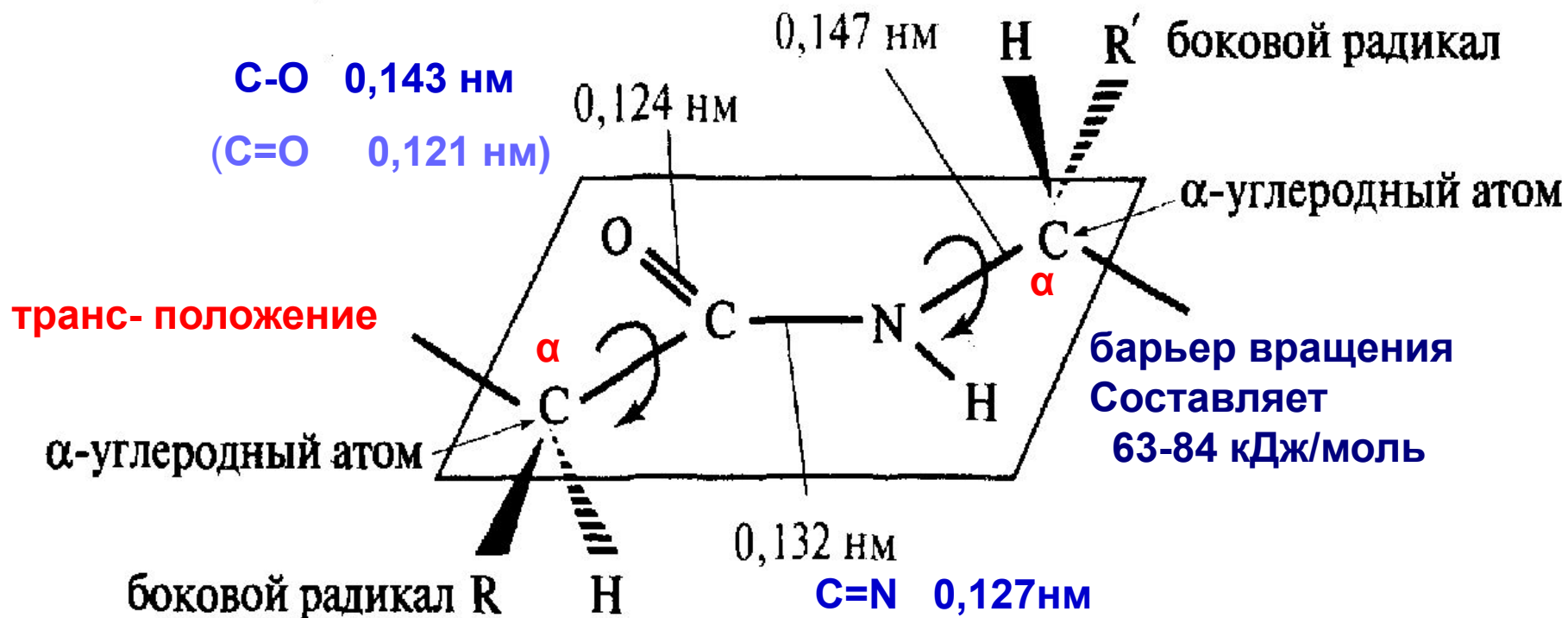
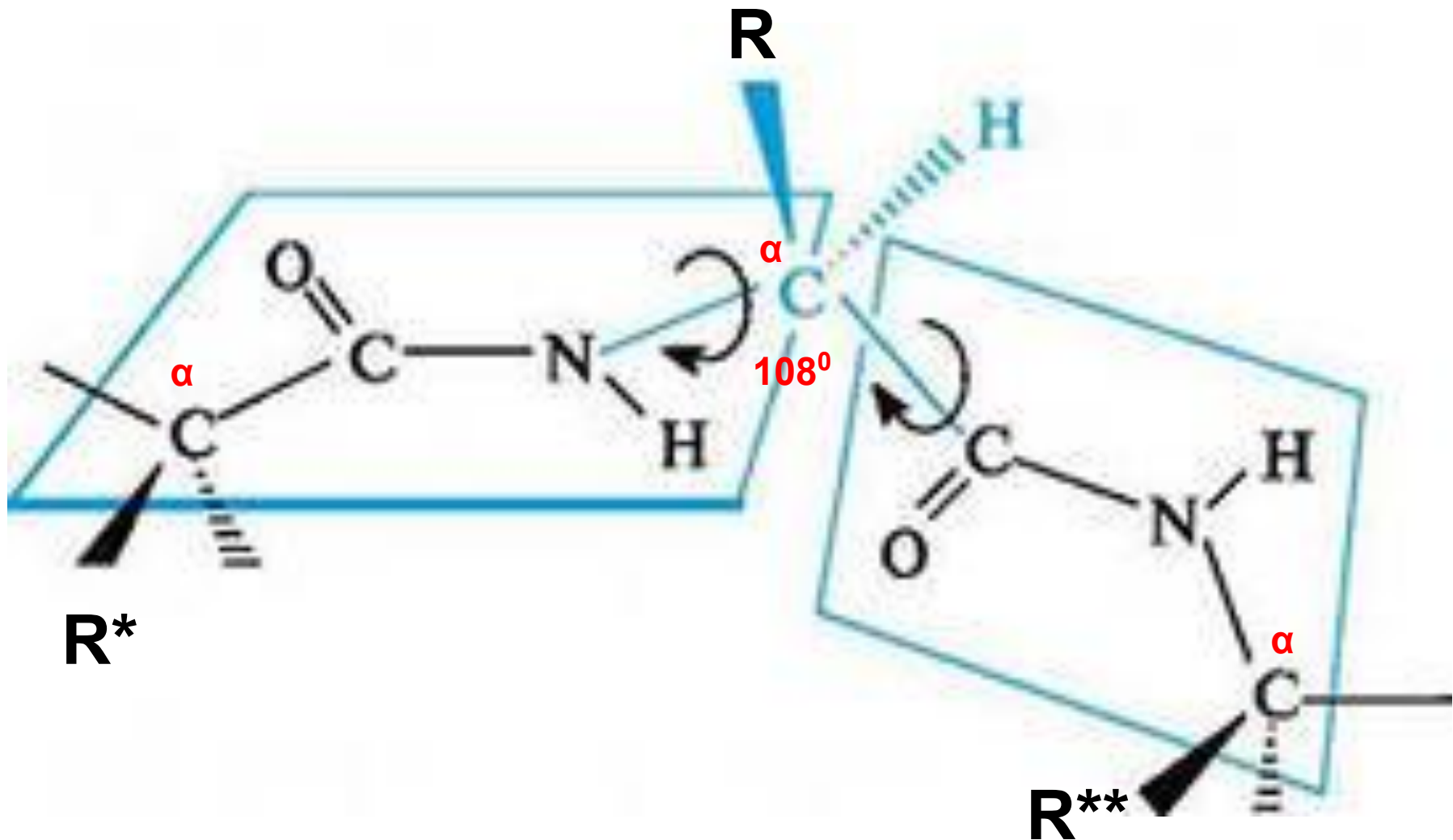


Рис. 12.1. Плоскостное расположение пептидной группы —CONH— и α-углеродных атомов аминокислотных остатков
p-π-сопряженная

Взаимное положение плоскостей пептидных групп в полипептидной цепи

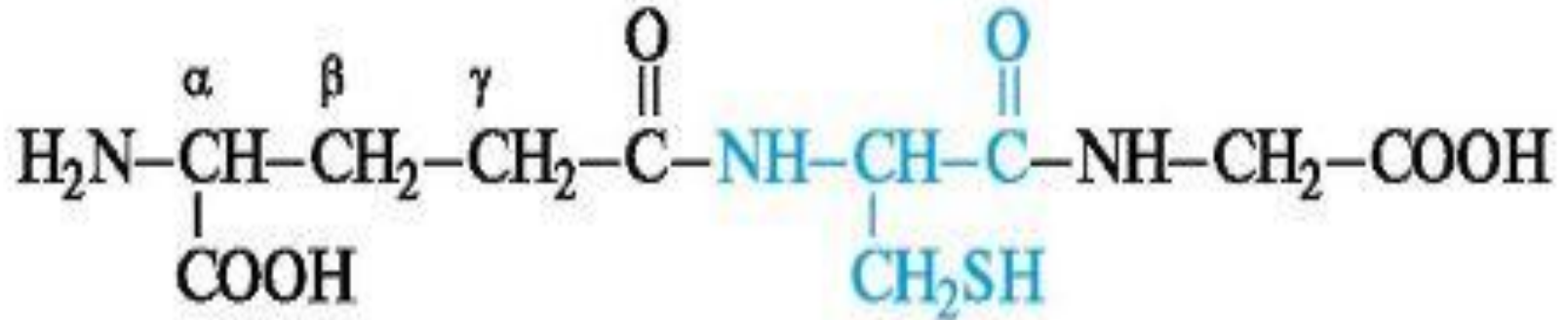


Основные функции пептидов:

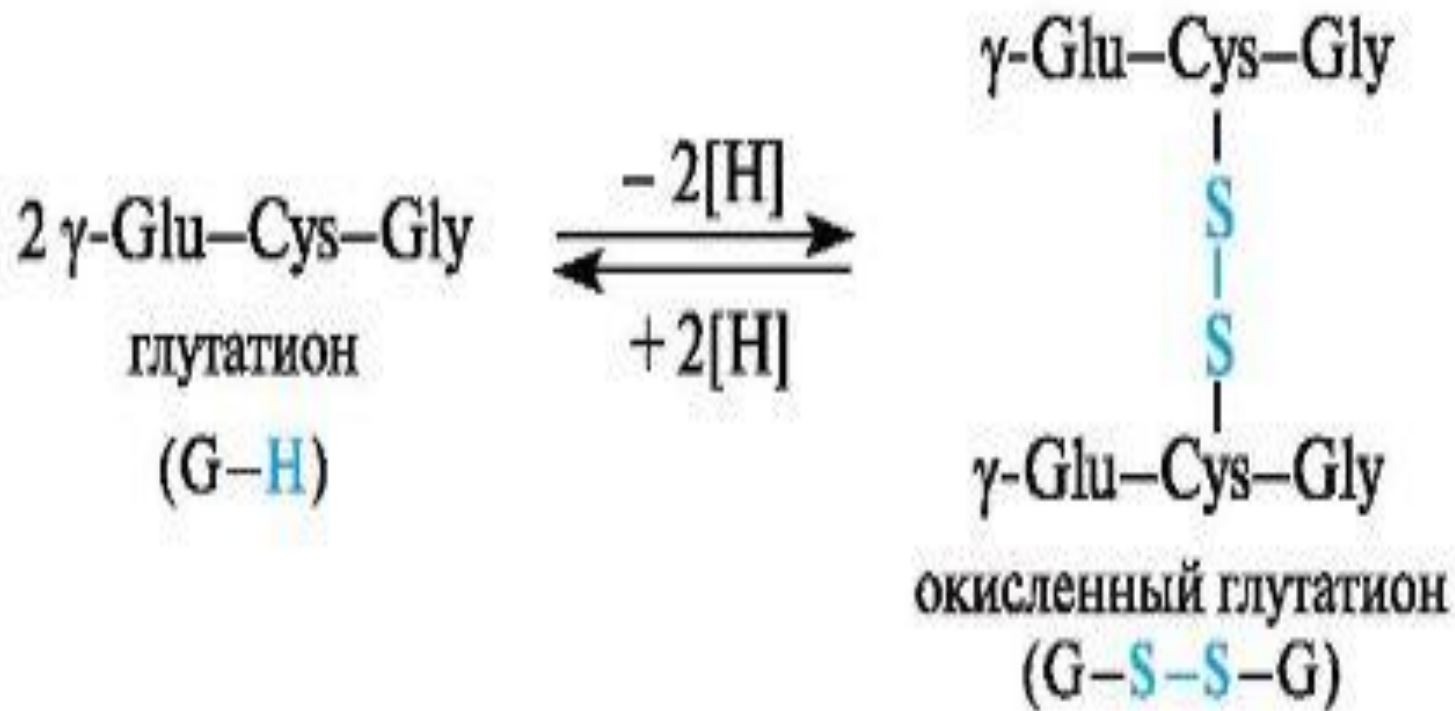
- регуляторная** (рилизинг-факторы или либерины, нейромедиаторы);
- гормональная** (окситоцин, вазопрессин, брадикинин, гастрин и др.);
- антибиотическая** (грамицидин А, В, С, S; актиномицин D и др.);
- антиоксидантная** (глутатион и др.);
- регуляторы митоза** (факторы роста);
- функция витаминов** (фолиевая кислота);
- пептидные алкалоиды** (эрготамин и др.);
- токсическая** (фаллоидин, аманитин и др.).

ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ ПЕПТИДОВ

ГЛУТАТИОН



γ -глутамилцистеинилглицин (γ -Glu-Cys-Gly)



**Выполняет функцию протектора
белков**

Тафтсин

Thr-Lys-Pro-Arg

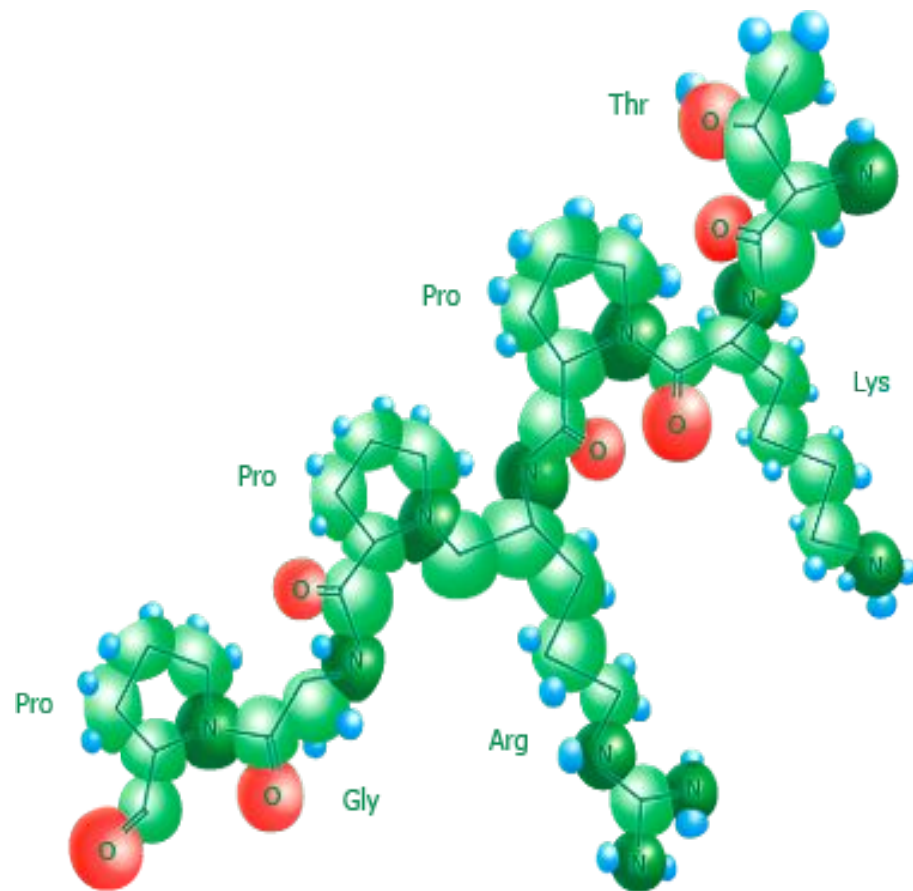
тафцин

регулятор иммунной системы.

Селанк — (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, лекарственный препарат, обладающий наиболее выраженной анксиолитической активностью (противотревожным действием).



Селанк – первый в мире пептидный анксиолитик с уникальным сочетанием психотропной активности: антидепрессивной, антиастенической и ноотропной



«Селанк можно применять и здоровым людям. Я, кстати, считаю, что это даже нужно. Ведь нервозность общества из-за урбанизации только возрастает»- [Академик РАН Н. Ф. Мясоедов](#)

Нейропептиды (опиатные пептиды).

пептиды, содержащиеся в головном мозге.

1975 г.

TyrGlyGlyPheMet

метионин-энкефалин

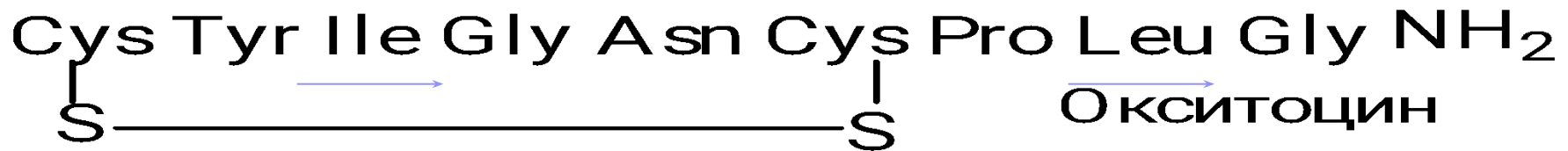
TyrGlyGlyPheLeu

лейцин-энкефалин

Эти пептиды оказывают обезболивающее действие и используются как лекарственные средства.

- контролируют деятельность эндокринных желез в организме человека
- - влияют на эмоциональное состояние (Любовь, творчество, слава, власть)

Пептидные гормоны.



Дю Виньо

Вазопрессин (от лат. vas – сосуд и presso – давлю), гормон, выделяемый задней долей гипофиза, вызывает **сужение сосудов** (действуя на гладкие мышцы их стенок) и **повышение кровяного давления (прессорный эффект)**, а также поддерживает на должном уровне обратное всасывание воды в прямых канальцах почек, то есть уменьшает количество выделяющейся мочи (**антидиуретический эффект**).

относится к числу мощных стимуляторов запоминания

Окситоцин (1954) вызывает сокращение гладких мышц матки и в меньшей степени — мышц мочевого пузыря и кишечника, стимулирует отделение молока молочными железами.

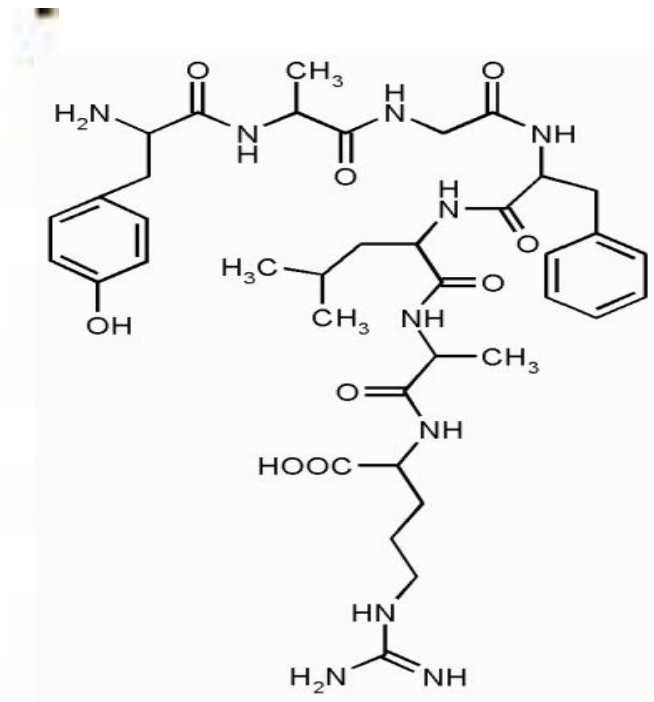
воздействие на психоэмоциональную сферу мужчин



Даларгин

- синтетический аналог энкефалинов, биологически активных веществ из класса эндогенных опиоидных пептидов, оказывающих влияние практически на все функции органов пищеварительного тракта.

Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg



Применяется **Даларгин** при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ускоряет заживление язвы; панкреатите, панкреанекрозе. а так же при нарушениях психического состояния при алкоголизме

Семакс.

гептапептид метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин,

MetGluHisPheProGlyPro , — лекарственное средство, оказывающее ноотропное и нейропротективное действие



Пептид АКТГ4-10 («Семакс») обладает нейроспецифическим эффектом в отношении ЦНС, влияет на процессы, связанные с формированием памяти и обучением, обладающий ноотропным, нейрометаболическим, нейропротективным, противоишемическим, антигипоксическим, антиоксидантным действием.

Препарат усиливает внимание при обучении и анализе информации, улучшает консолидацию памятного следа, улучшает адаптацию организма к гипоксии, церебральной ишемии, наркозу и другим повреждающим воздействиям. Препарат практически не токсичен при однократном и длительном введении.

Инсулин (от лат. *insula* — остров)

— гормон, ответственный за контроль метаболизма углеводов, жиров и белков, вырабатывается β -клетками поджелудочной железы.

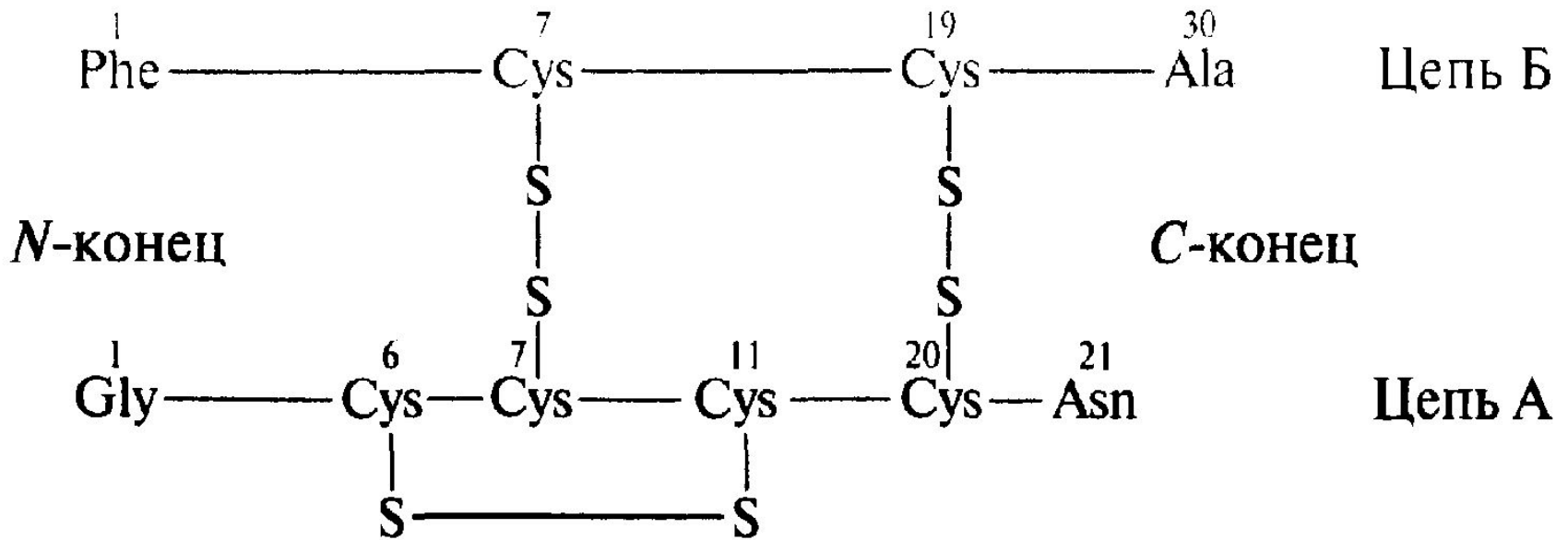
С недостатком инсулина в организме связаны серьезные нарушения углеводного обмена
(сахарный диабет).



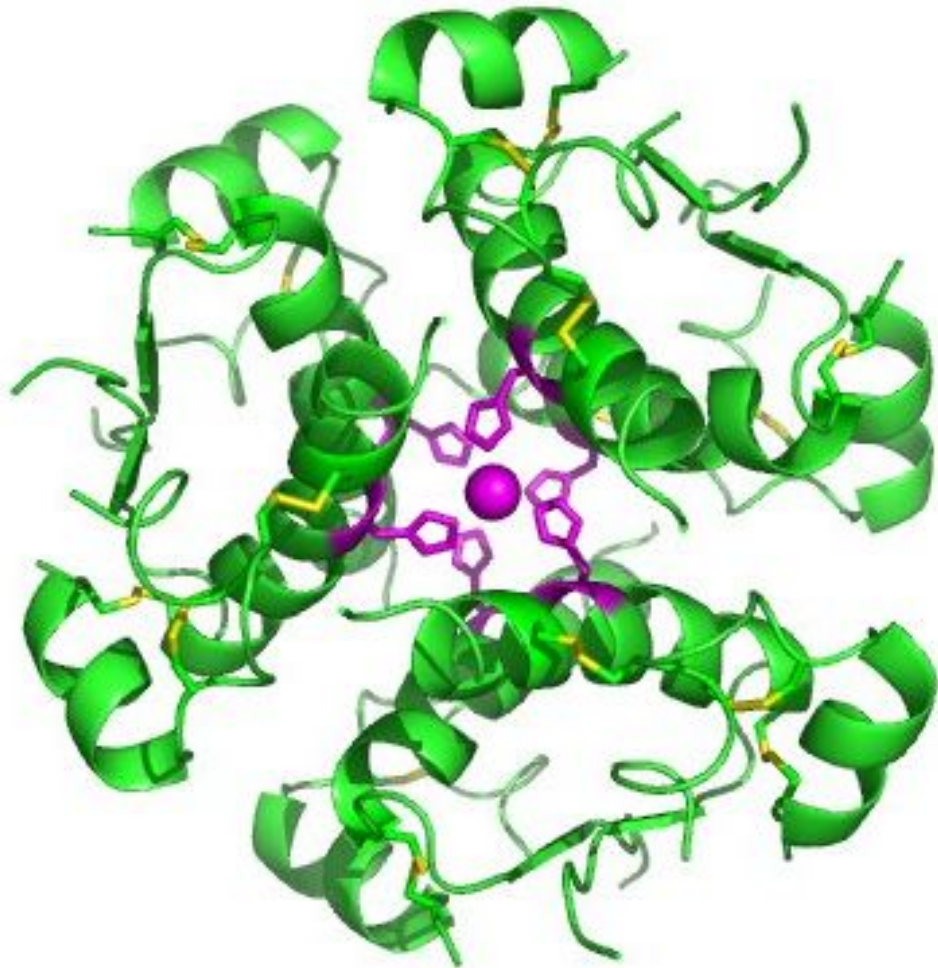
WWW.DIABETOS.RU



Инсулин



Цепь А содержит 21, а цепь Б — 30 аминокислотных остатков. Инсулин применяется для лечения сахарного диабета.



шесть молекул инсулина ассоциированы в **гексамер** (видны три симметричные оси). Молекулы удерживают вместе остатки гистидина, связанные ионами цинка. Введенный инсулин находится под кожей в виде гексамера, постепенно распадаясь на биологически активные мономеры, поступающие в кровотоки.

НРН-инсулины Длительного действия
16-18 час.
«Изофан»

Биолан

комплекс веществ пептидной группы, природных нейропротекторных аминокислот и пептидов, оптимально сбалансированных и необходимых для нормального и стабильного функционирования нервной системы и организма человека.

- TrpAlaGlyGlyAspAlaSerGlyGlu -

Delta sleep inducing peptide, DSIP

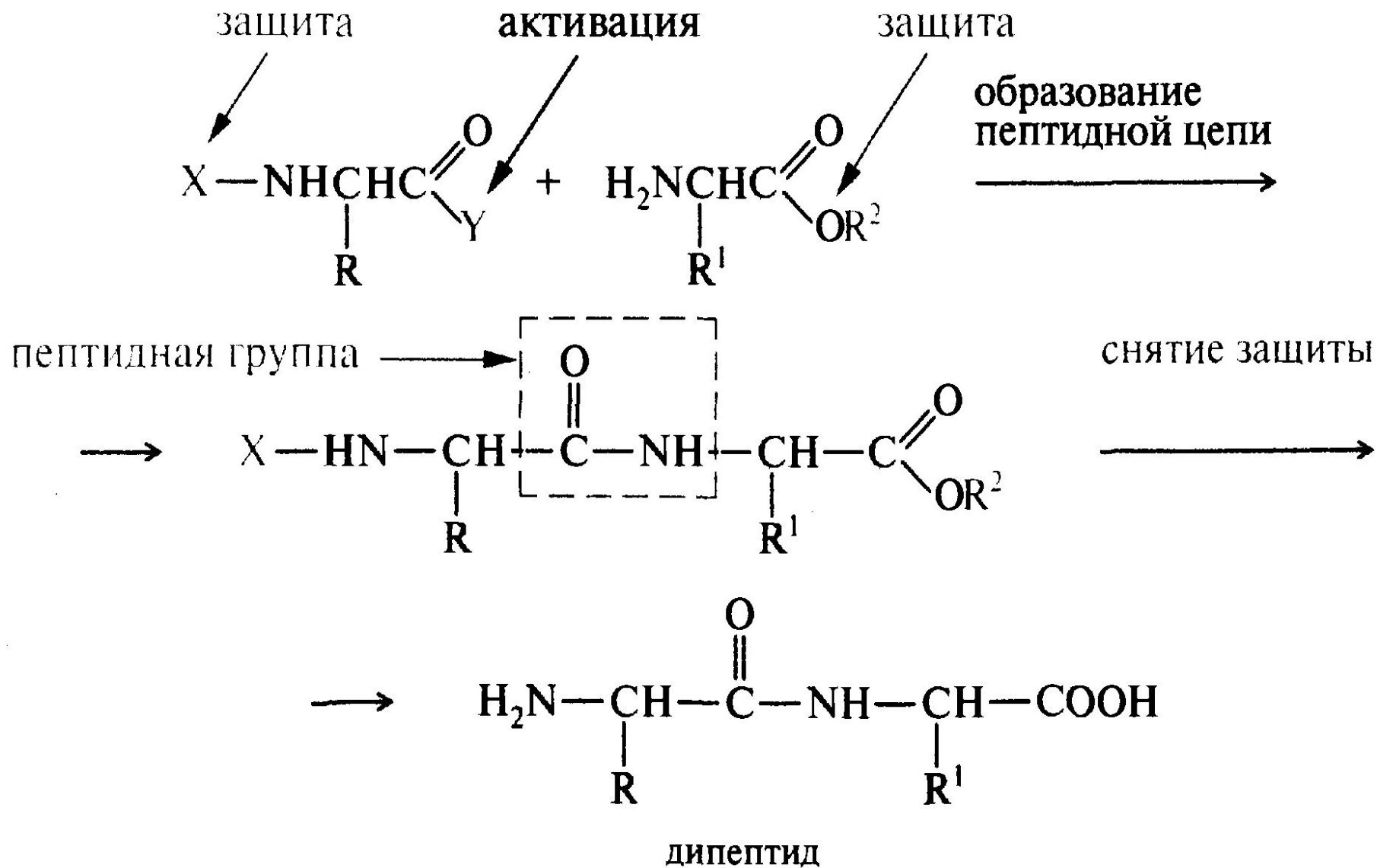
-βAlaHis - карнозин

- Gly - глицин



- при стрессе и заболеваниях нервной системы;
- при хронической усталости, депрессии, раздражительности, бессоннице;
- в экстремальных ситуациях;
- для повышения физической и умственной работоспособности;
- для улучшения памяти, концентрации внимания, способности к обучению;
- для укрепления иммунной системы, повышения сопротивляемости организма;
- для ускорения выздоровления после заболеваний;
- для повышения адаптационных возможностей организма;
- для защиты от стрессов сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем;
- для уменьшения побочных явлений химио- и радиотерапии при лечении онкологических заболеваний;
- при лечении алкоголизма и наркомании, при отвыкании от курения;
- для защиты организма от воздействия экологических загрязнений.

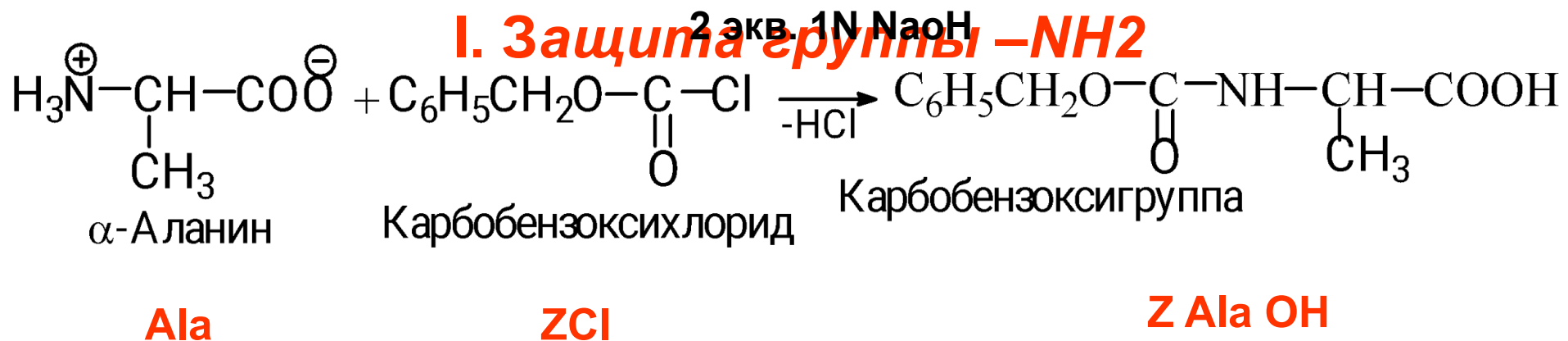
Принципиальная схема синтеза пептида



ИСКУССТВЕННЫЙ СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ

Схема синтеза дипептида **аланил-валина**:

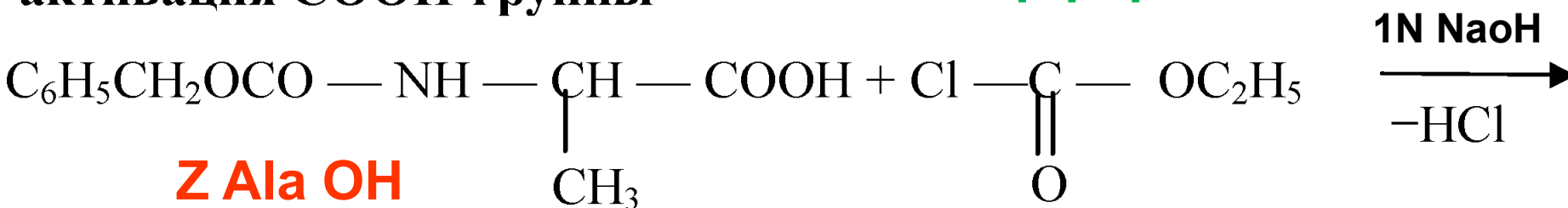
Первый компонент – N-концевая аминокислота
аланин



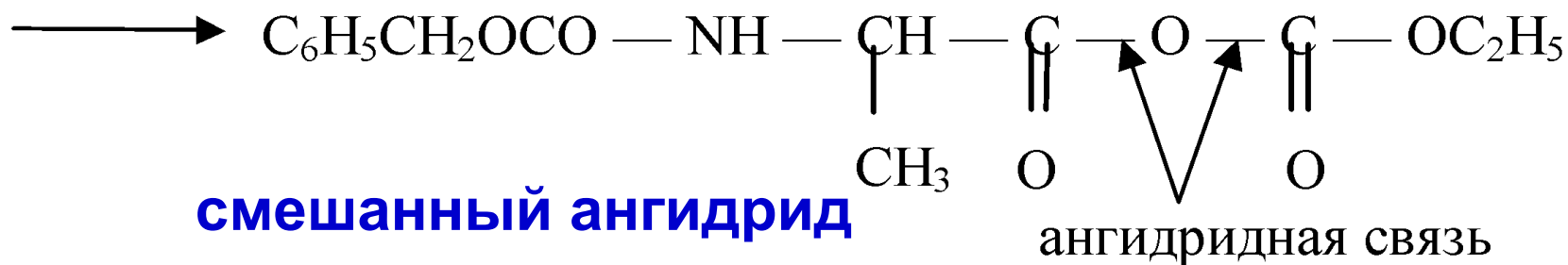
II. Активация группы –COOH

активация COOH-группы

этилхлорформиат



Z Ala OH

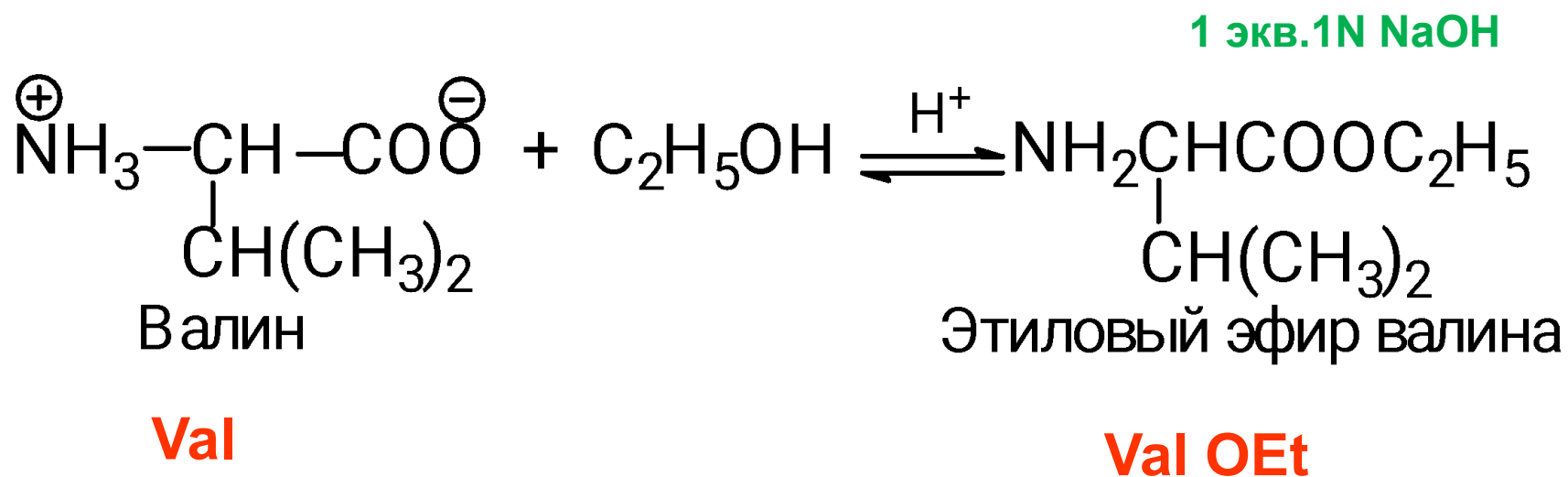


смешанный ангидрид

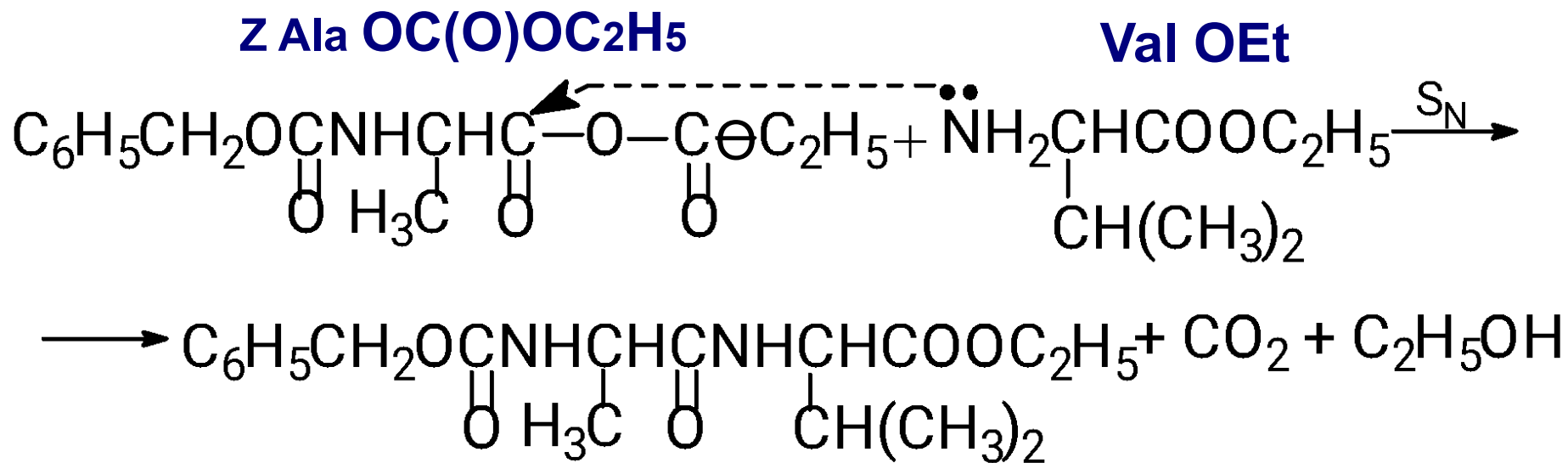
Z Ala OC(O)OC₂H₅

Второй компонент
– С-концевая аминокислота **ВАЛИН**

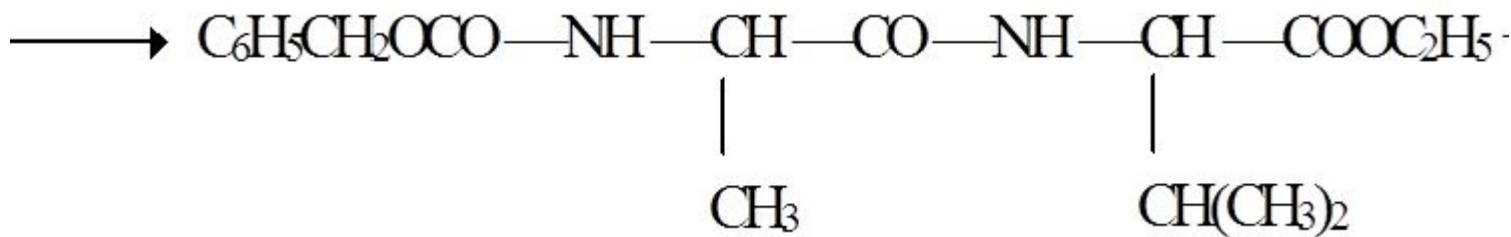
III. Защита группы –COOH



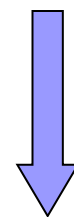
IV. Образование амидной связи



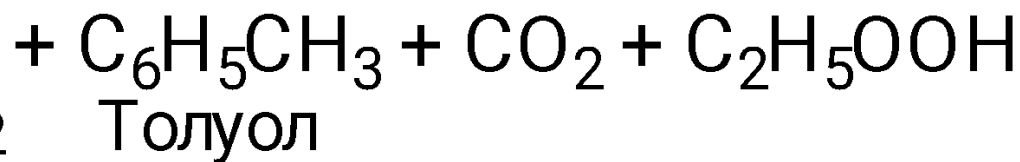
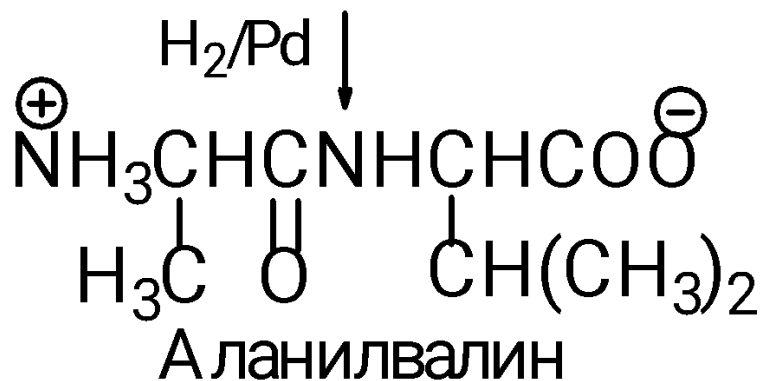
Z Ala Val OEt



Z Ala Val OEt



ZAla Val OH



H Ala Val OH

Схема твердофазного синтеза полипептидов:

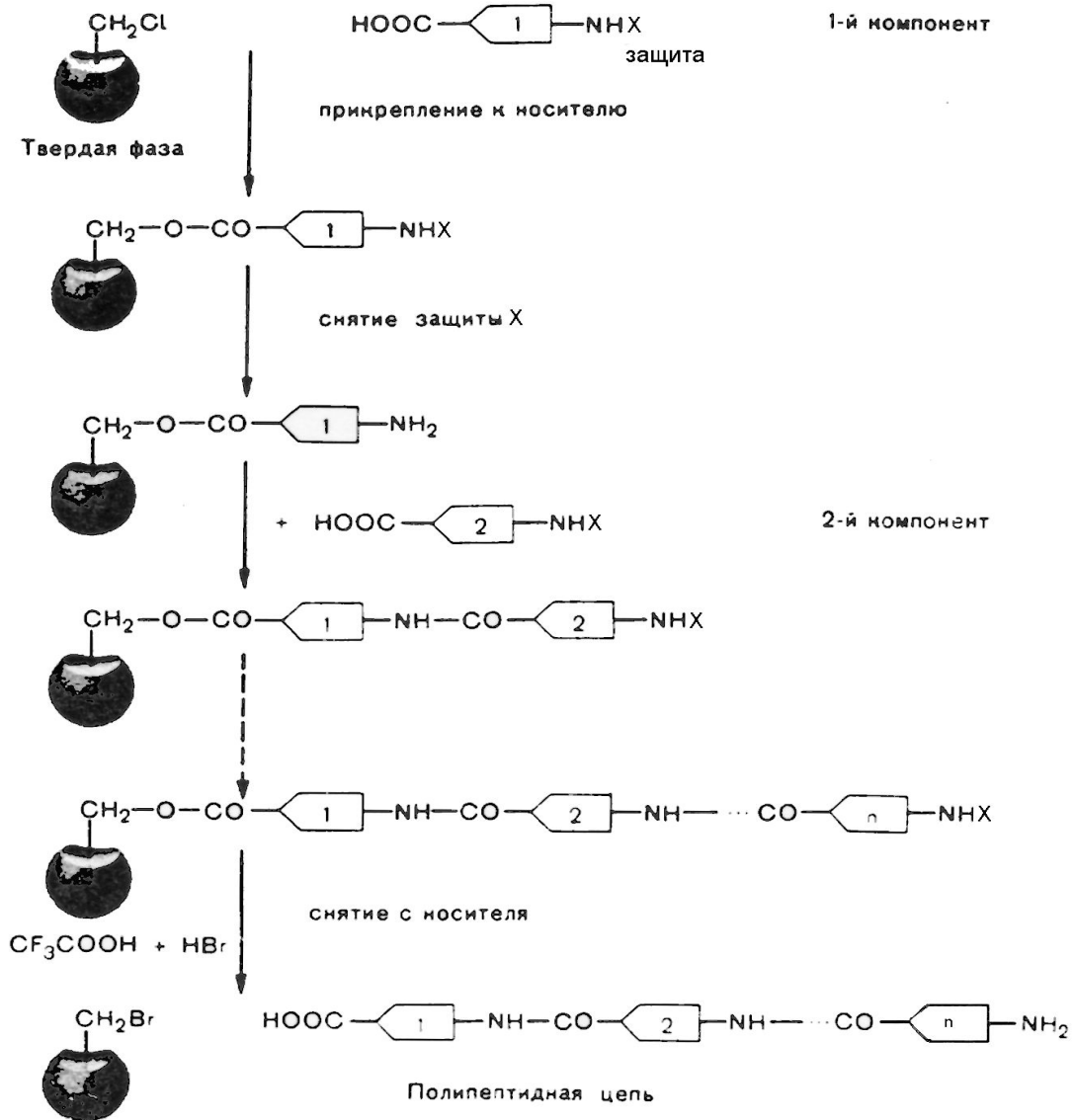
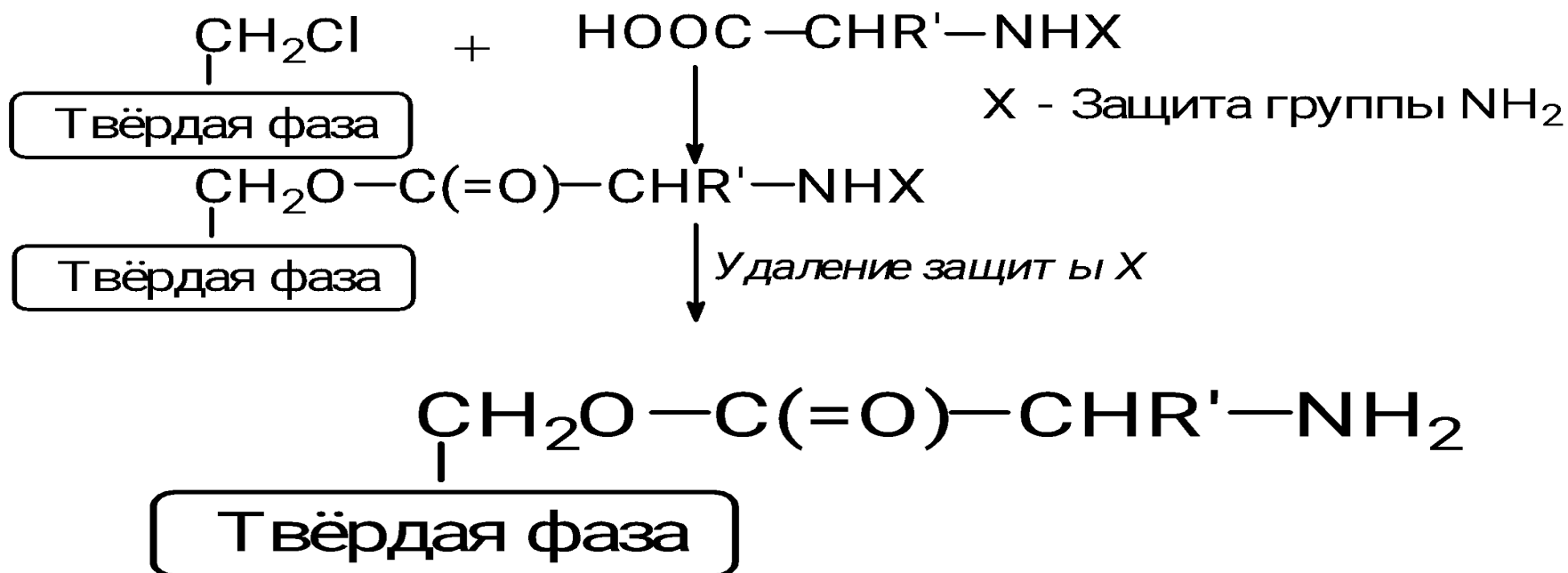
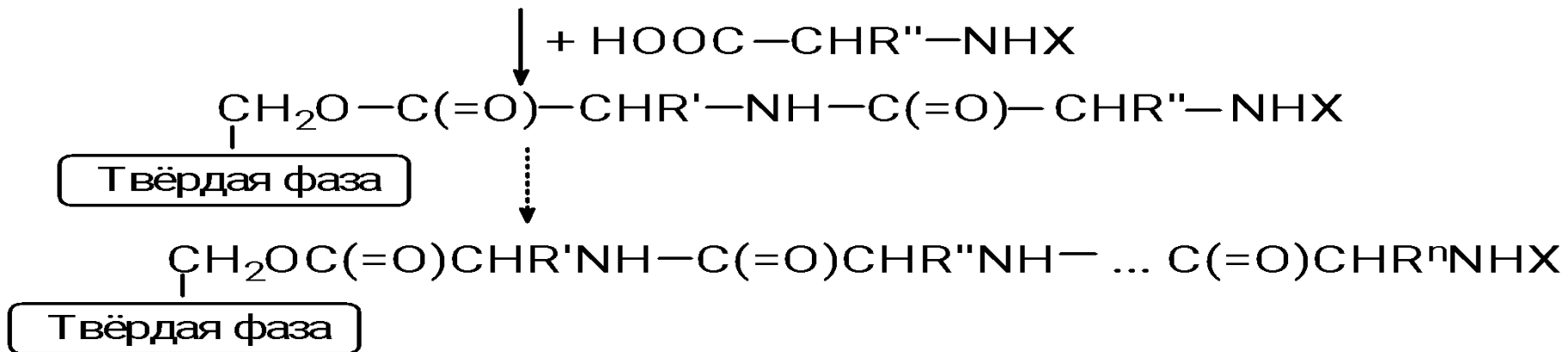


Схема твёрдофазного синтеза полипептидов

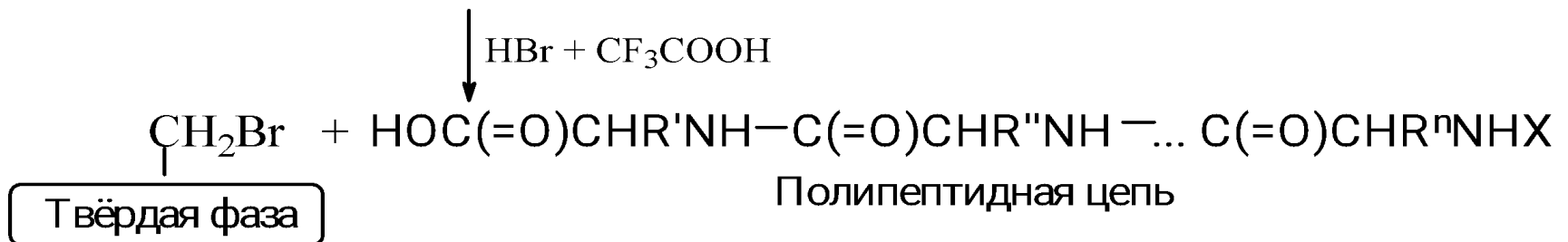
Первый компонент – прикрепление к носителю

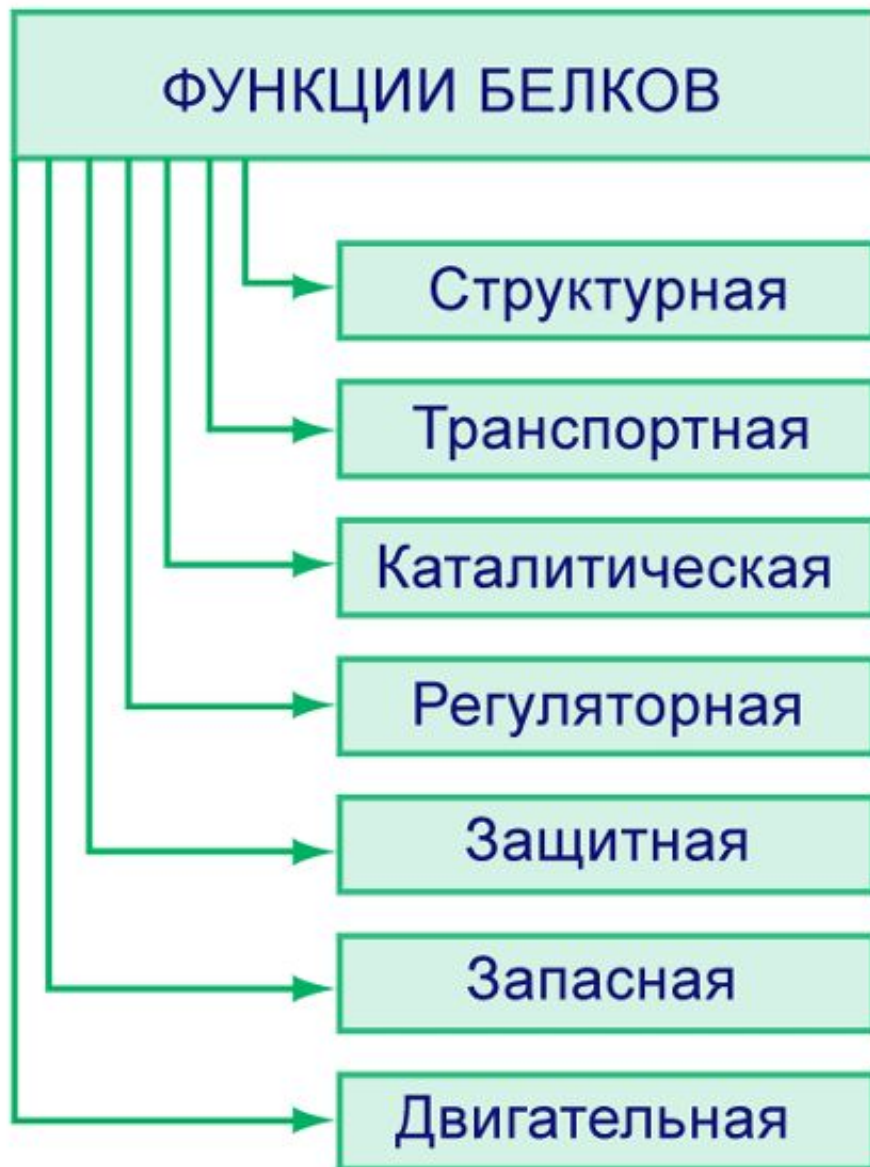


Второй компонент (и дальнейшее наращивание цепи)



Снятие с носителя





Функции белков

Функции белков

Строительная (пластическая) – белки участвуют в образовании оболочки клетки, органоидов и мембран клетки.

Каталитическая – все клеточные катализаторы – белки (активные центры фермента).

Двигательная – сократительные белки вызывают всякое движение.

Транспортная – белок крови гемоглобин присоединяет кислород и разносит его по всем тканям.

Защитная – выработка белковых тел и антител для обезвреживания чужеродных веществ.

Энергетическая – 1 г белка эквивалентен 17,6 кДж.

Рецепторная – реакция на внешний раздражитель

Степень организации белковых молекул



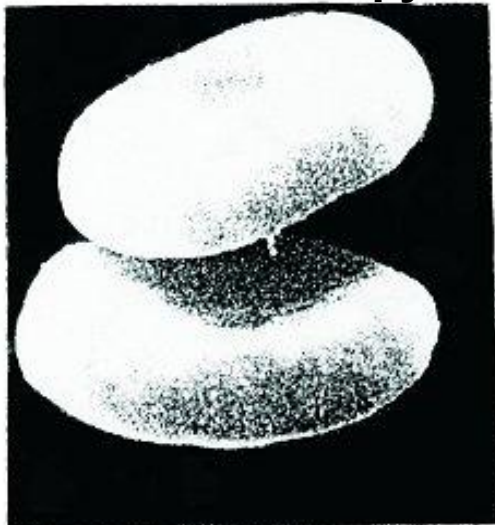
Первичная структура пептидов и белков.

Аминокислотный состав пептидов и белков - это природа и количественное соотношение входящих в них α -аминокислот.

Первичная структура пептидов и белков – это аминокислотная последовательность, т. е. порядок чередования α -аминокислотных остатков.

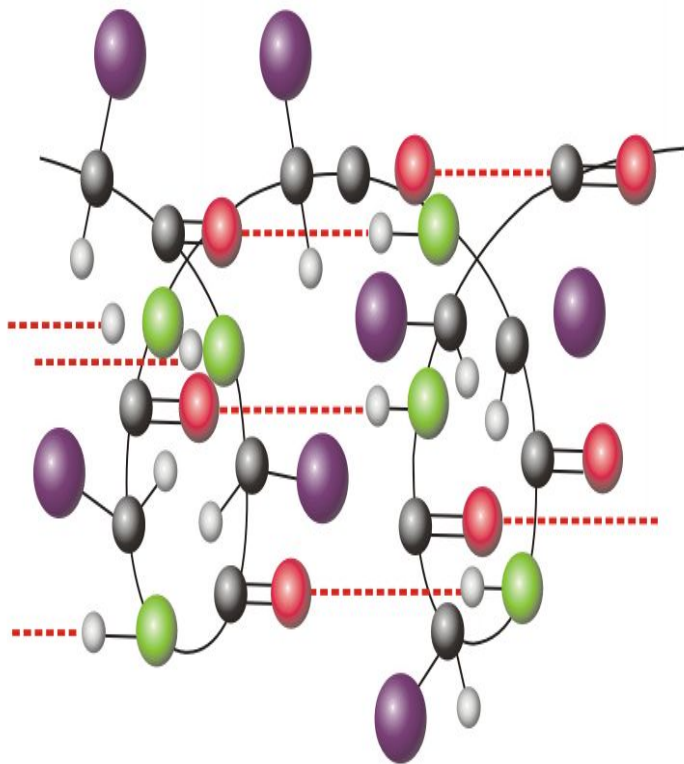
Белки в медицине.

Серповидноклеточная анемия – наследственная болезнь, распространённая в Африке. У людей с этим заболеванием эритроциты имеют форму не двояковогнутой линзы, а неправильного полумесяца. Их ⁶прохождение по капиллярам затруднено, они хрупкие и плохо выполняют функцию транспорта кислорода

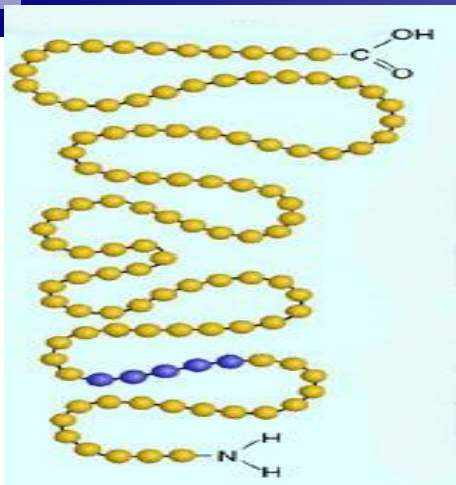


Болезнь связана с одной-единственной аминокислотной заменой в белке гемоглобине – в шестой с конца позиции остаток отрицательно заряженной глутаминовой кислоты заменён на остаток неполярного валина. В результате молекулы гемоглобина

Вторичная структура белков



Вторичная структура белка — это более высокий уровень структурной организации, в котором закрепление конформации происходит за счет водородных связей между пептидными группами.

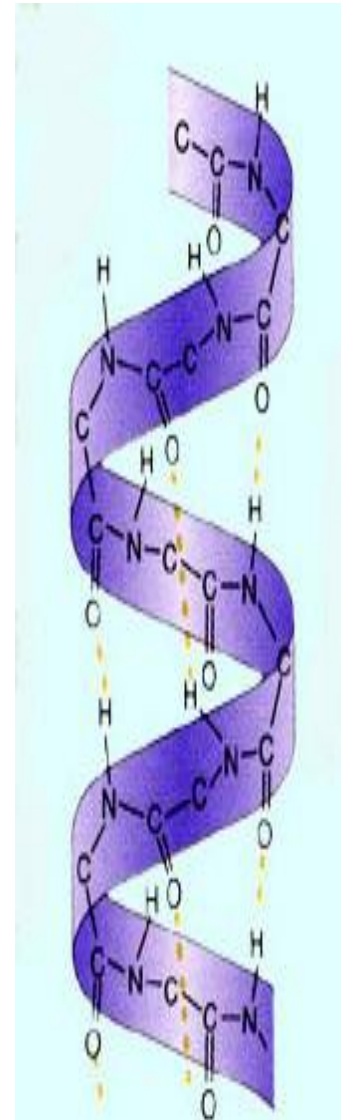
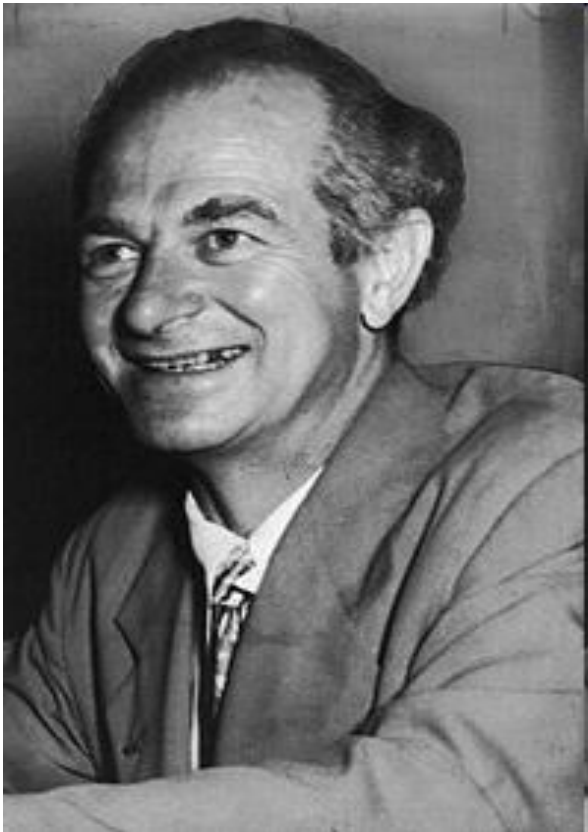


Лайнус Карл Полинг

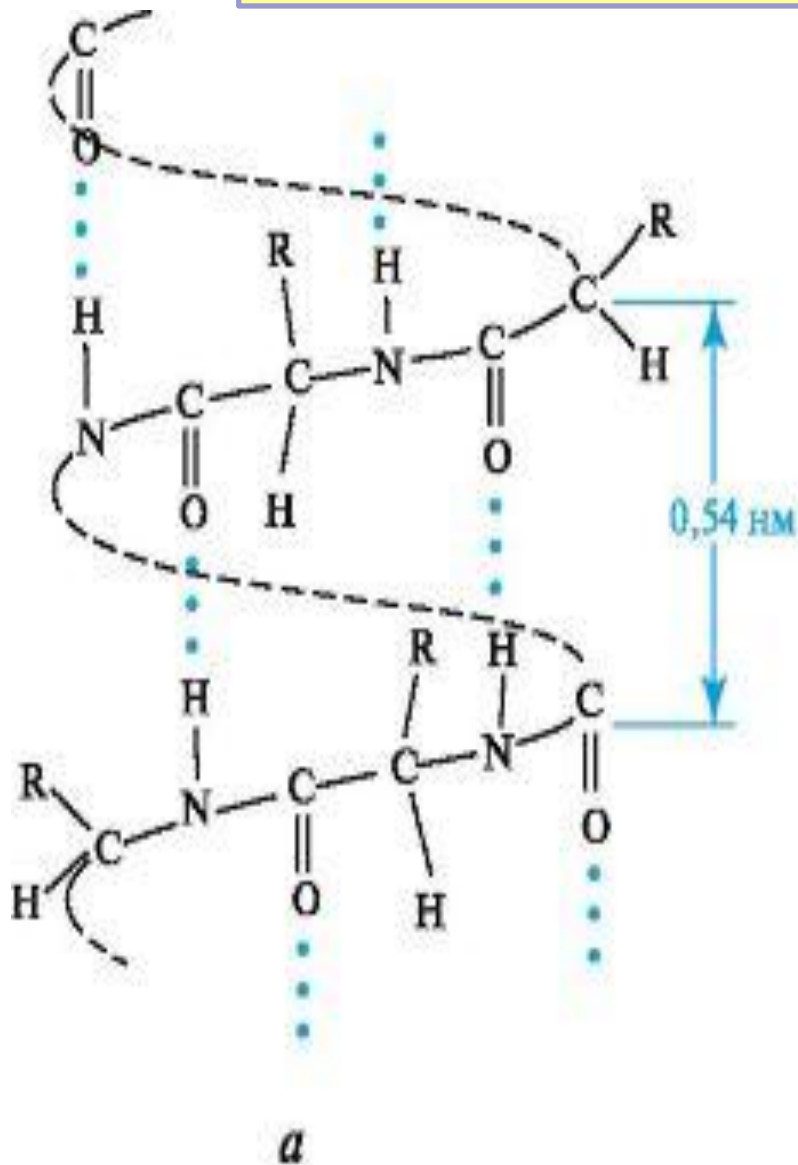
1901—1994

выдающийся
американский химик и
физик, общественный
деятель.

Нобелевская
премия по химии
(1954),
Нобелевская
премия Мира (1962)

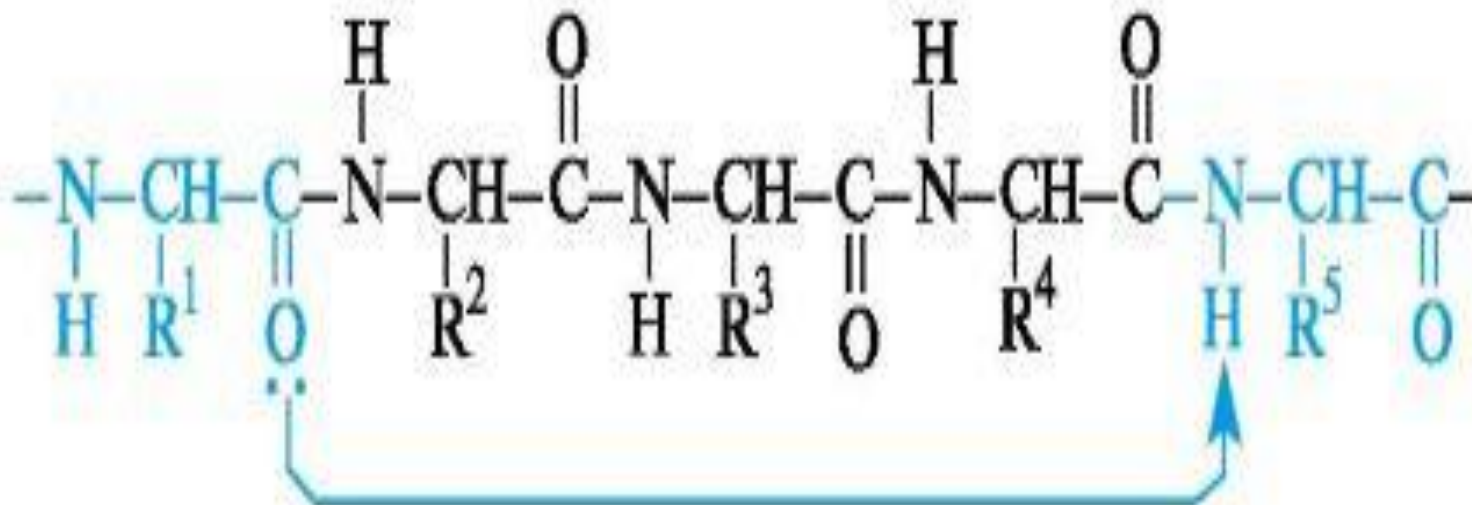


α -спираль молекулы белка



Водородные связи

α -спираль

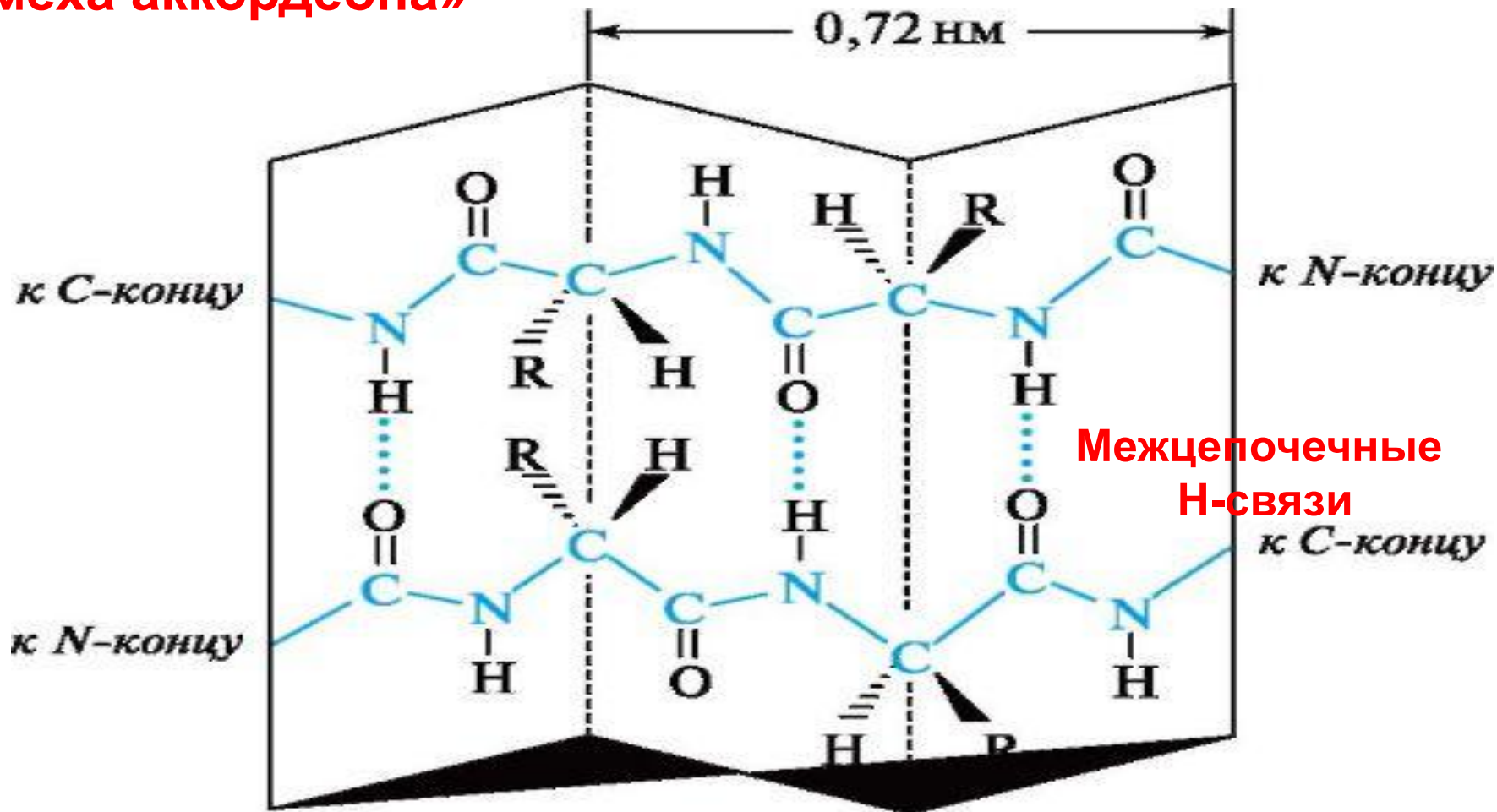


остаток АК образует водородную связь

с четвёртым по цепи остатком АК; в образующемся цикле 13 атомов

β-Структура

«меха аккордеона»



(анти) параллельный β-складчатый слой (лист)

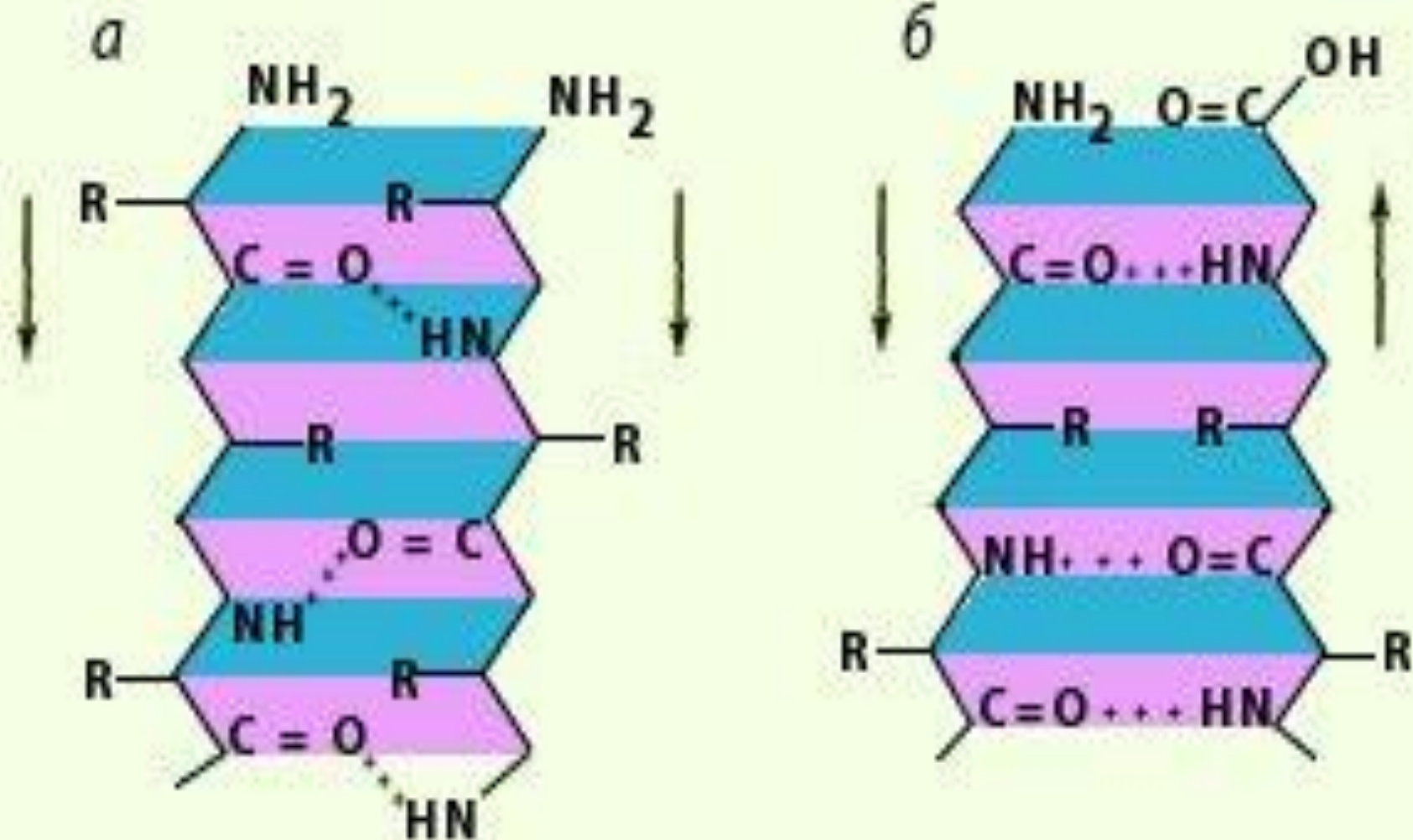
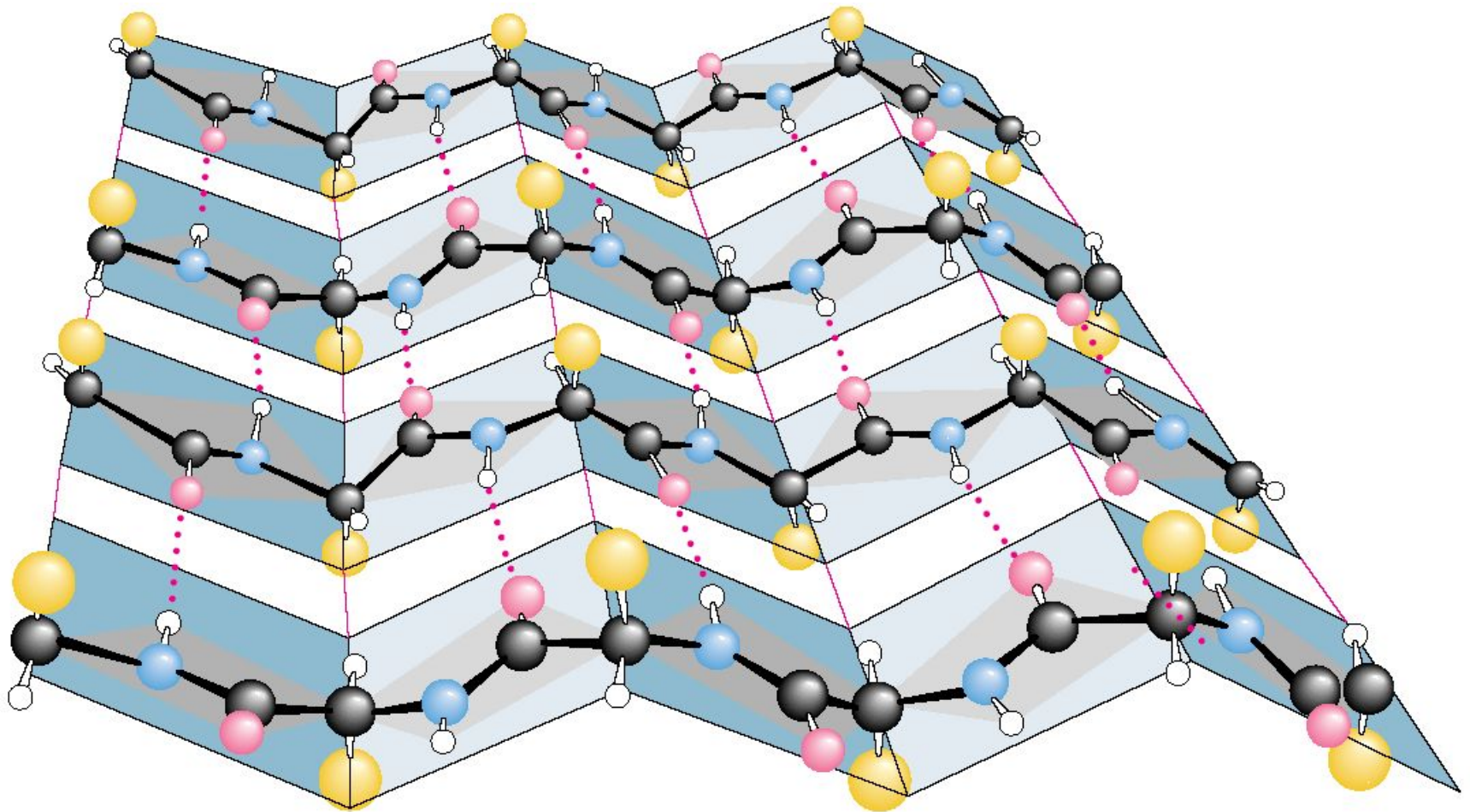


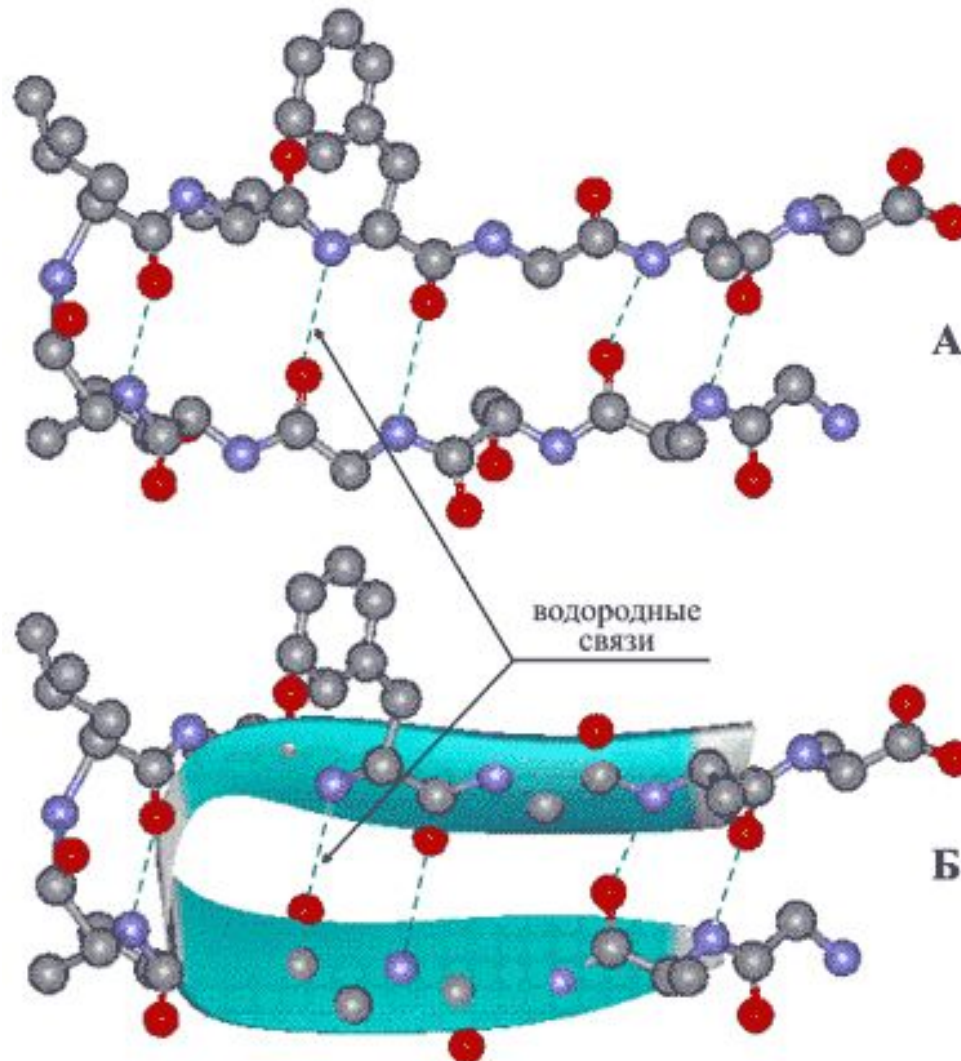
Рис. 3. Схематическое изображение β -структур:

а - параллельные цепи; б - антипараллельные цепи

β -структура белка

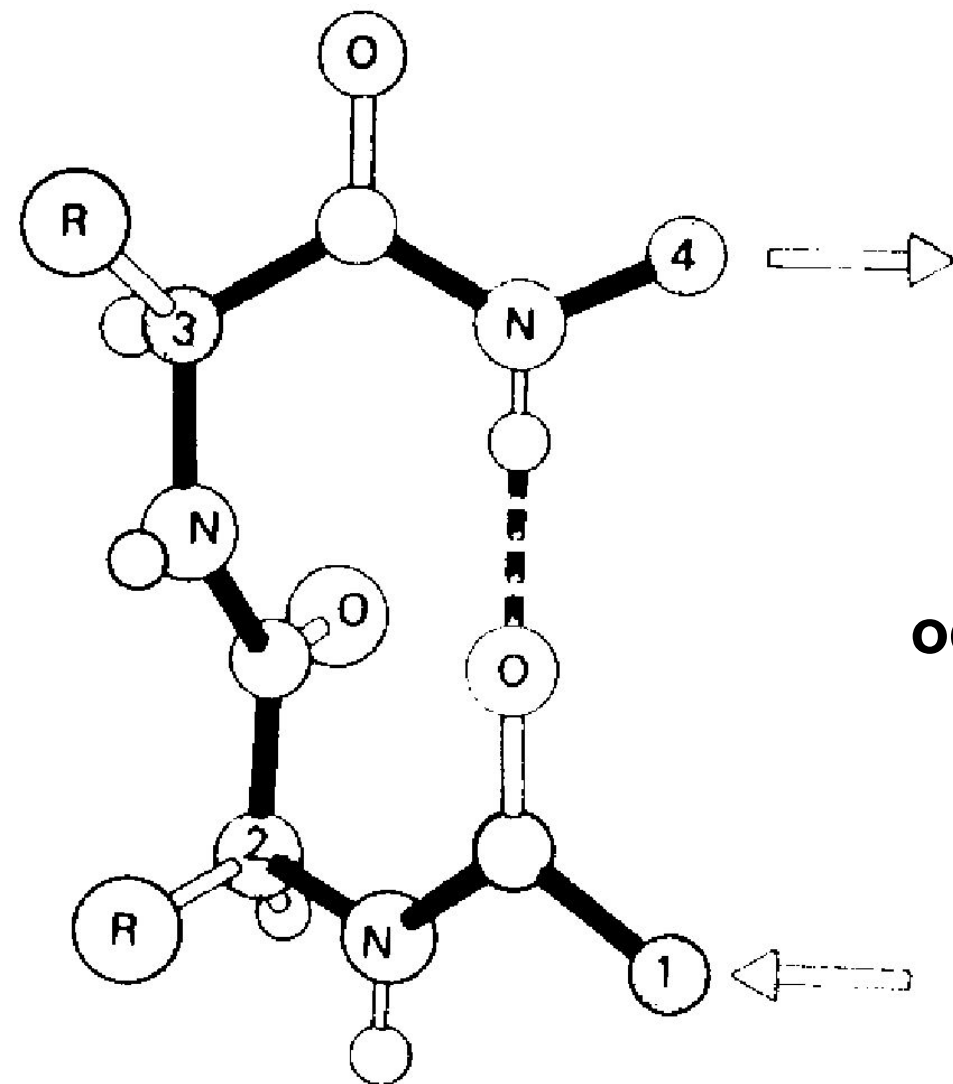


Вторичная структура белков



А – участок полипептидной цепи, соединенный водородными связями (зеленые пунктирные линии).

Б – условное изображение β -структуры в форме плоской ленты, проходящей через атомы полимерной цепи (атомы водорода не показаны).



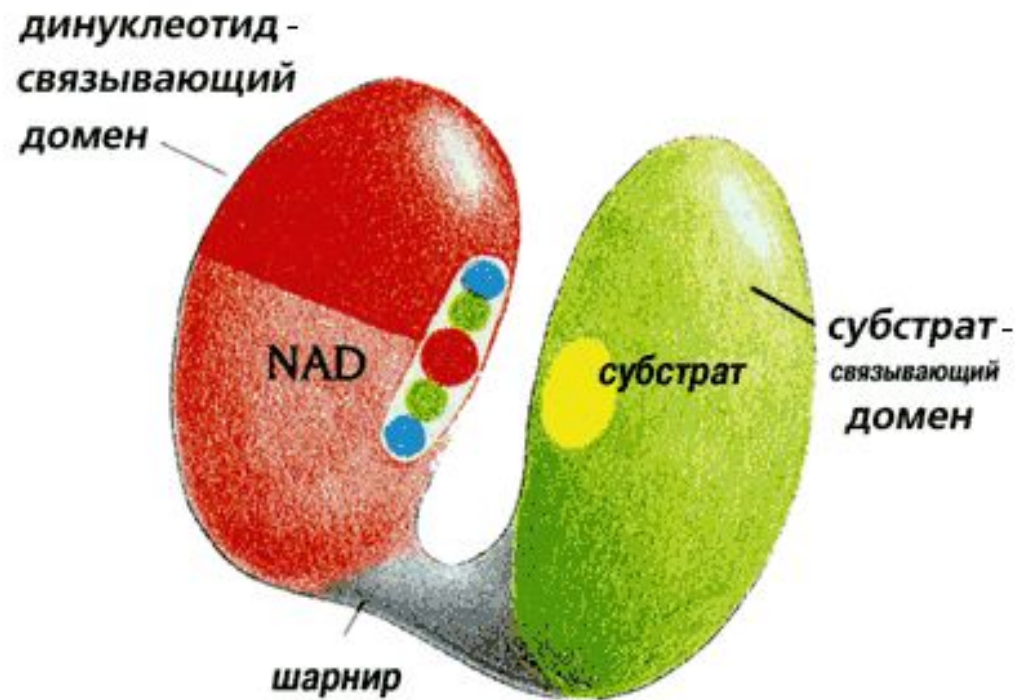
β -Изгиб.

β - Поворот

остатки пролина и глицина и стабилизируется межцепочечными водородными связями.

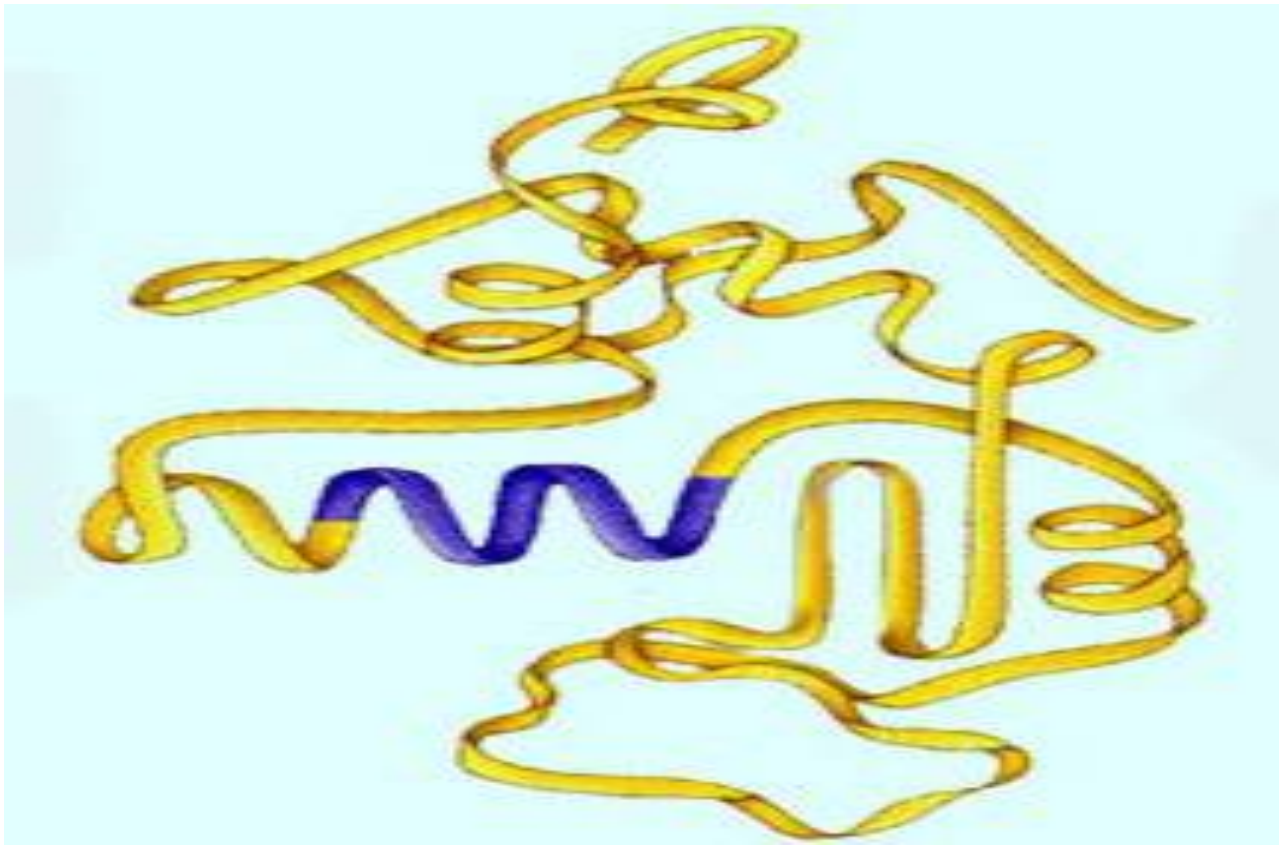
Начиная с молекулярной массы примерно 14 — 16 кДа прослеживается тенденция к формированию белковой молекулы из двух (и более) в той или иной мере независимо образованных глобул, каждая из которых имеет свое гидрофобное ядро. Такие глобулы — **домены** — формируются различными отрезками одной и той же полипептидной цепи.

- **Домены** — глобулярные области в пределах одной белковой молекулы
- **Домены** соединены шарнирным участком



Доменная структура NAD⁺-зависимой дегидрогеназы

Полипептидная цепь, включающая элементы той или иной вторичной структуры, способна вся целиком укладываться определенным образом в пространстве, т.е. приобретает **третичную структуру**. При этом во взаимодействие вступают боковые радикалы α -аминокислотных остатков, находящиеся в линейной полипептидной цепи на значительном удалении друг от друга, но сближенные в пространстве за счет изгибов цепи



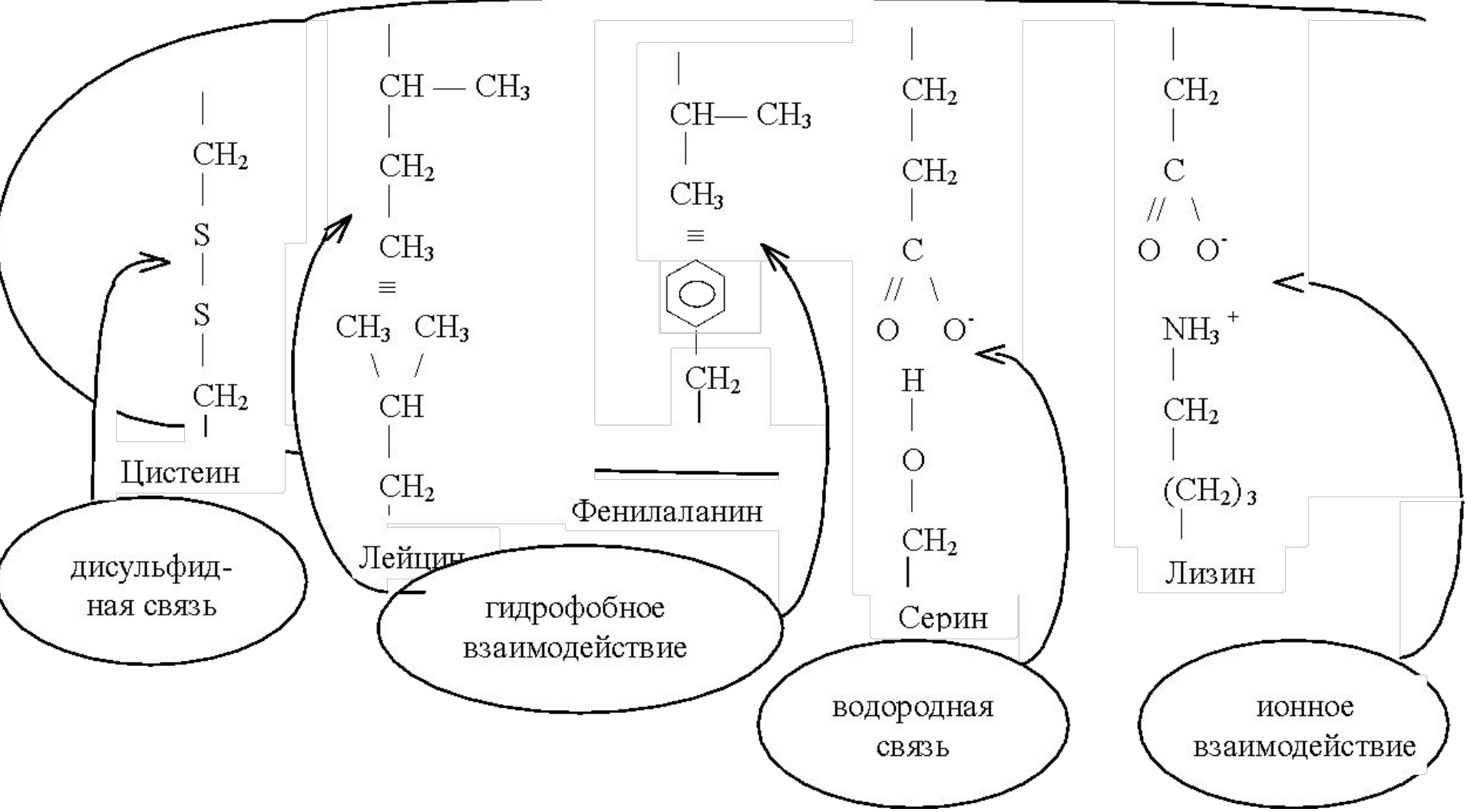
Третичная структура

- молекула приобретает форму компактного клубка – **глобулярные белки** (globules, *лат.* шарик, эллипсоид вращения), мало Н-связей, растворимы в воде.
- Нитевидная форма – **фибриллярные белки**, (fibra, *лат.* волокно), много межцепочечных Н-связей, нерастворимы в воде .

Третичной структурой белка называется способ укладки полипептидной цепи в пространстве

Взаимодействия остатков АК в третичной структуре

Цистеин Изолейцин Валин Глутаминовая кислота Аспарагиновая кислота



Глобулярные белки

Третичная структура содержит α -спирали, соединенные одиночными цепями



ГЛОБУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА АЛЬБУМИНА (белок куриного яйца). В структуре помимо дисульфидных мостиков присутствуют свободные сульфгидридные HS-группы цистеина, которые в процессе разложения белка легко образуют сероводород – источник запаха тухлых яиц. Дисульфидные мостики намного более устойчивы и при разложении белка сероводород не образуют

РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ИЗОБРАЖЕНИЯ третичной СТРУКТУРЫ **БЕЛКА КРАМБИНА.**

А – структурная формула в пространственном изображении.

Б – структура в виде объемной модели.

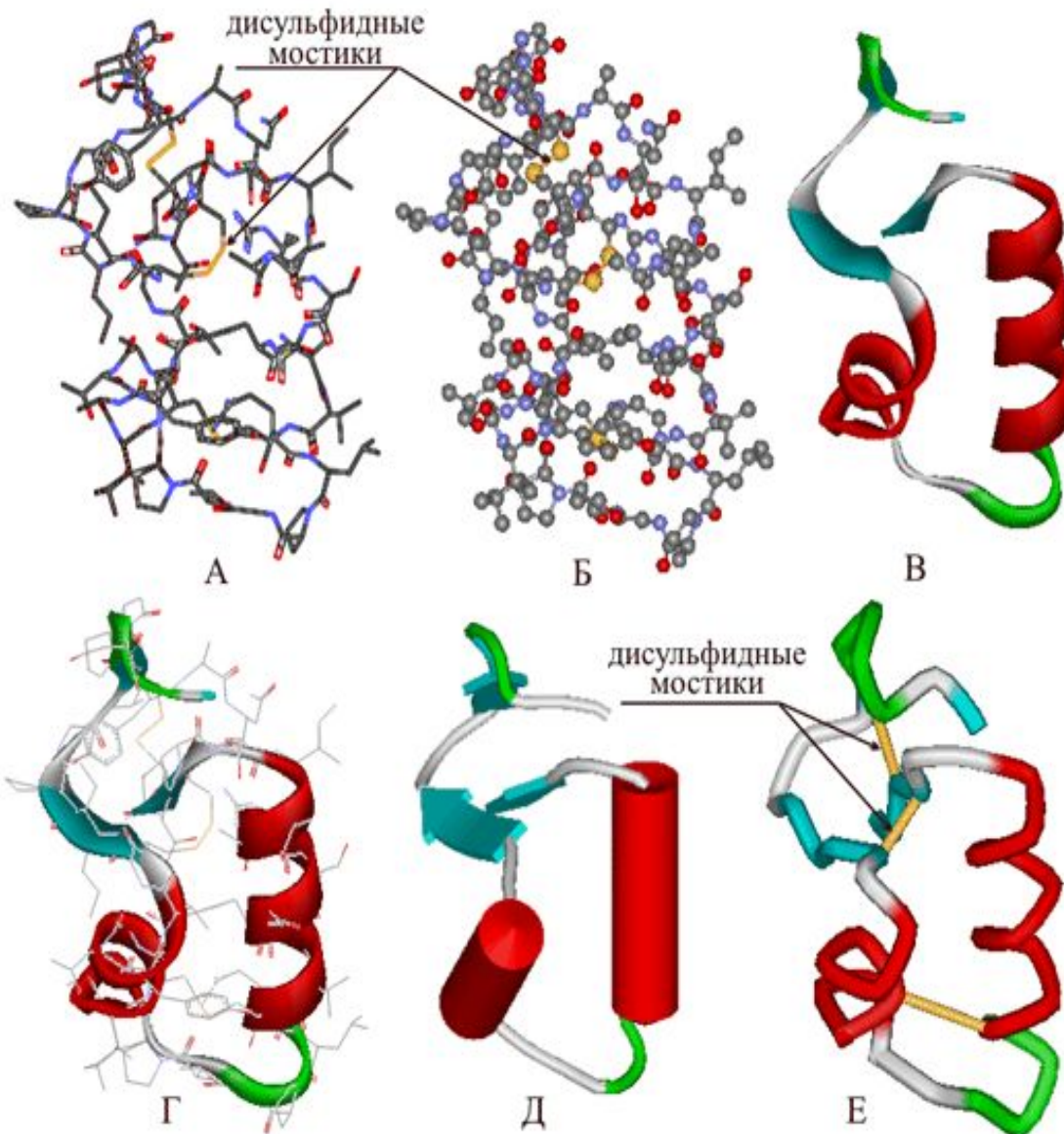
В – третичная структура молекулы.

Г – сочетание вариантов **А** и **В**.

Д – упрощенное изображение третичной структуры.

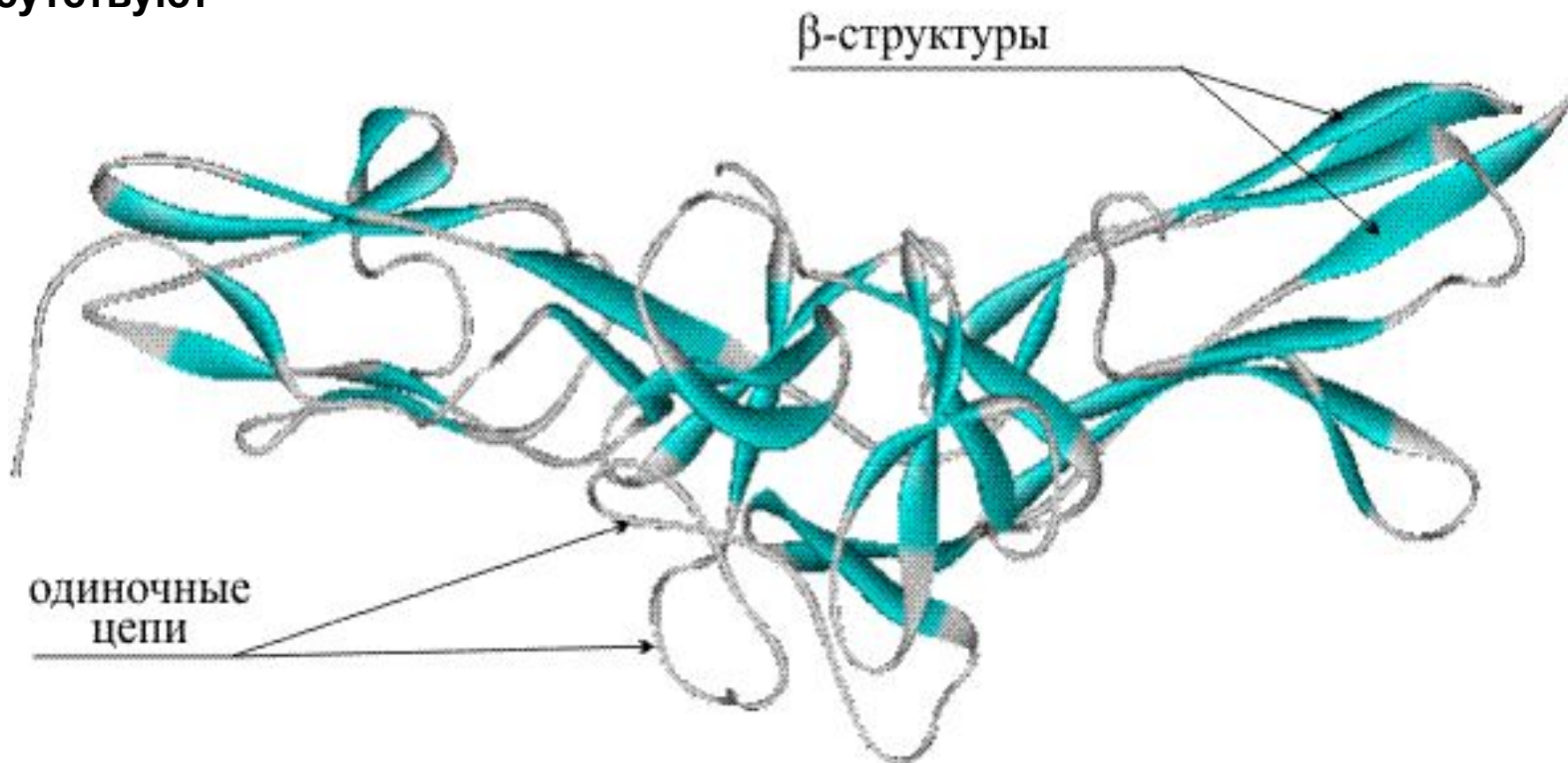
Е – третичная структура с дисульфидными мостиками.

Растительный белок **Крамбин** из *Crambe Abyssinica*, имеющий всего 46 аминокислотных остатков



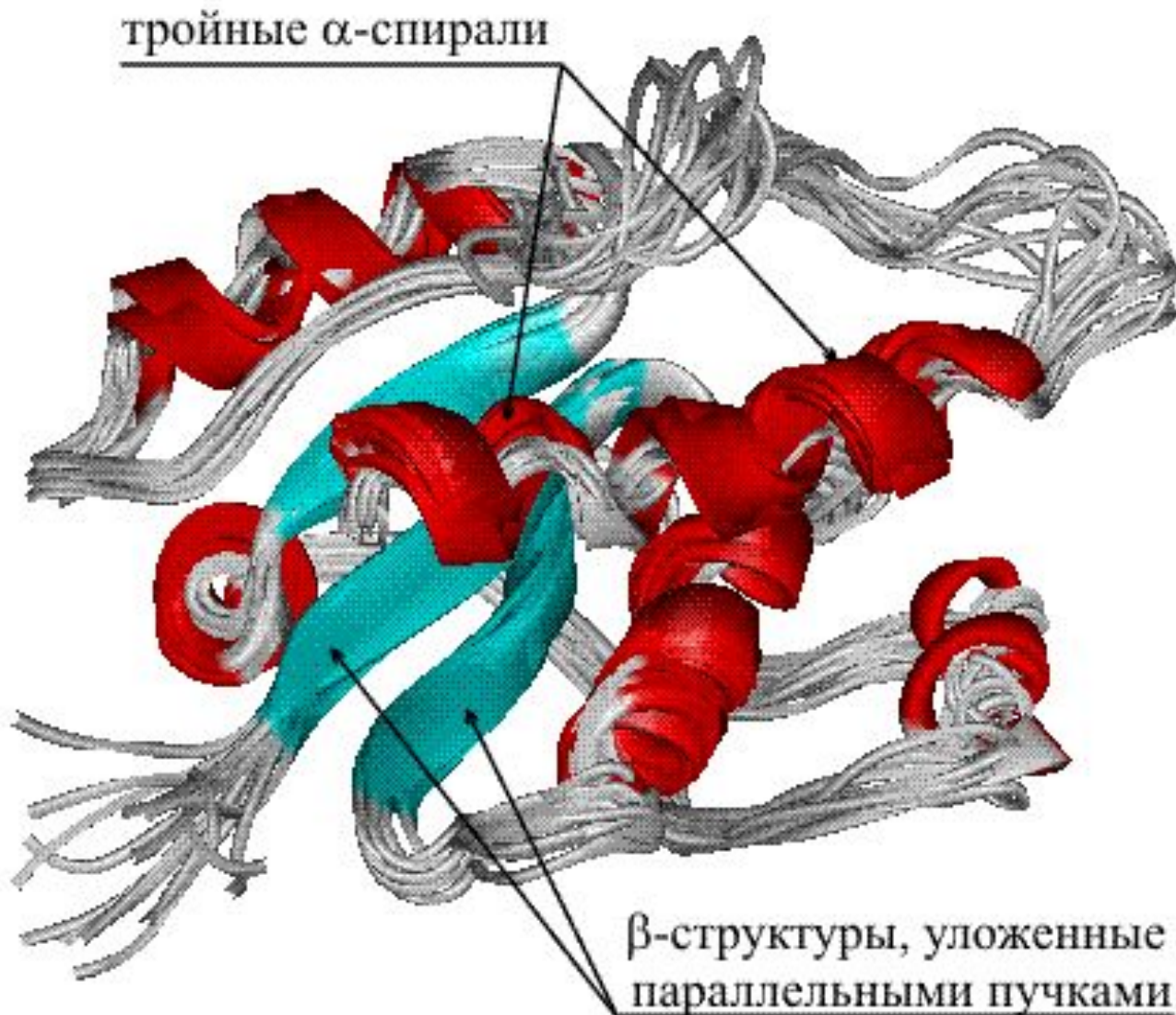
Фибриллярные белки

содержат большое количество остатков глицина, аланина и серина (каждый второй аминокислотный остаток – глицин); остатки цистеина отсутствуют



ФИБРИЛЛЯРНЫЙ БЕЛОК ФИБРОИН – основной компонент натурального шелка и паутины

Коллаген — фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма (сухожилие, кость, хрящ, дерма и т. п.) и обеспечивающий ее прочность и эластичность.



**НАДМОЛЕКУЛЯРНАЯ
СТРУКТУРА
ФИБРИЛЛЯРНОГО
БЕЛКА КОЛЛАГЕНА.**

На примере коллагена можно видеть, что в образовании фибриллярных белков могут участвовать как α -спирали, так и β -структуры.

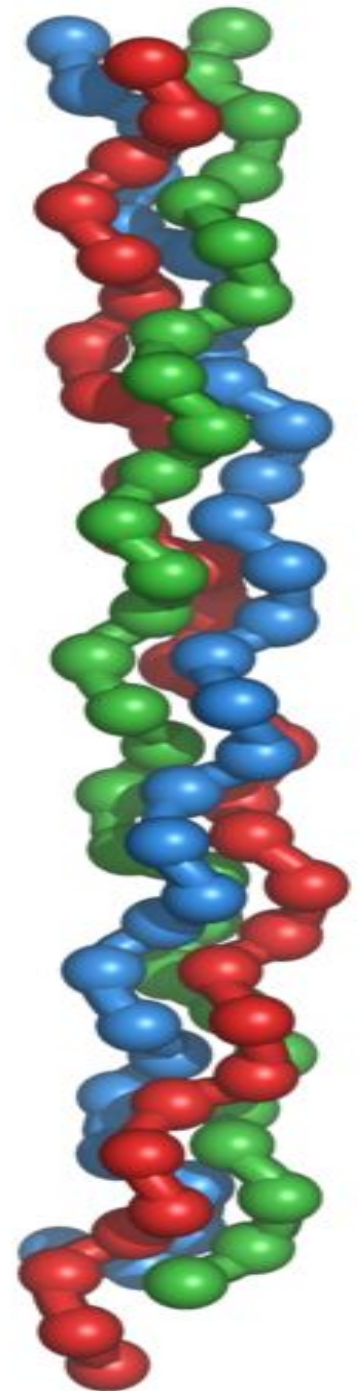
Троично-спиральная модель

■ Молекула коллагена

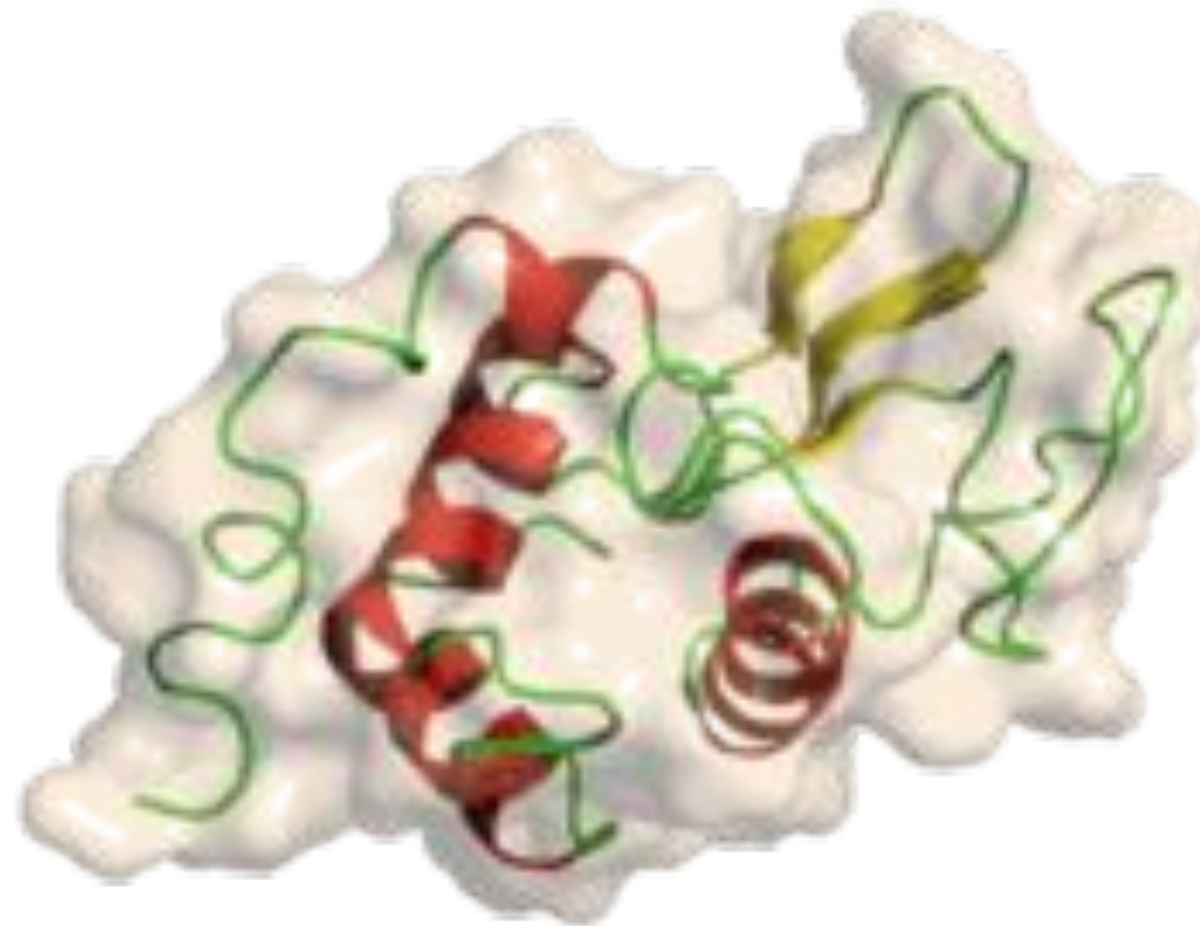
представляет собой правозакрученную спираль из 3 α -цепей (*тропоколлаген*)

Один виток спирали α -цепи содержит три аминокислотных остатка -Gly-Pro-HyPro-

- Молекулярная масса коллагена около 300 кДа, длина 300 нм, толщина 1,5 нм.

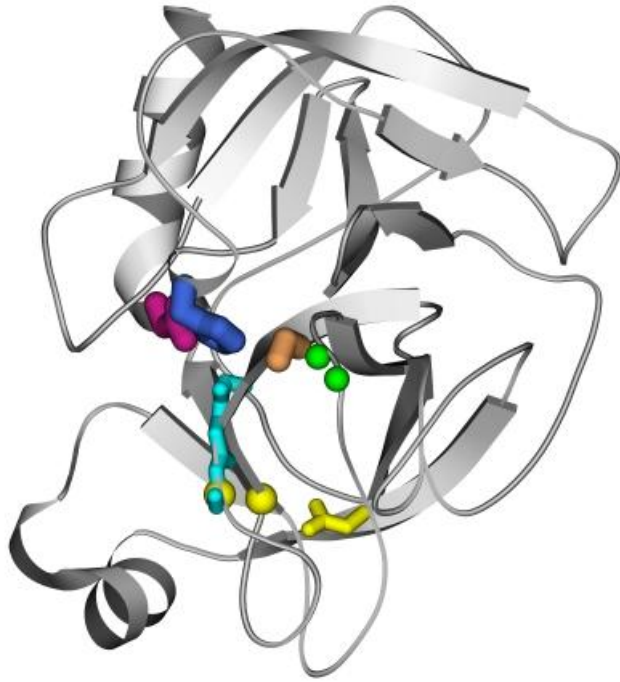


Структура лизоцима (мурамидазы).



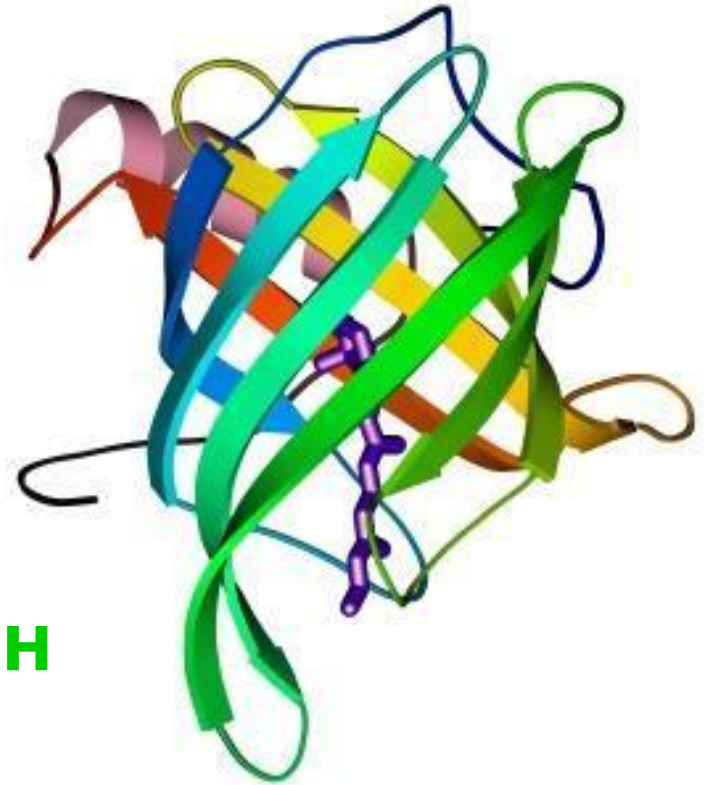
от греч. *lýsis* —
растворение, распад и
zýme — закваска)
мурамидаза, фермент
класса гидролаз
разрушает стенку
бактериальной клетки, в
результате чего
происходит её
растворение (Лизис).

Трёхмерная структура лизоцима



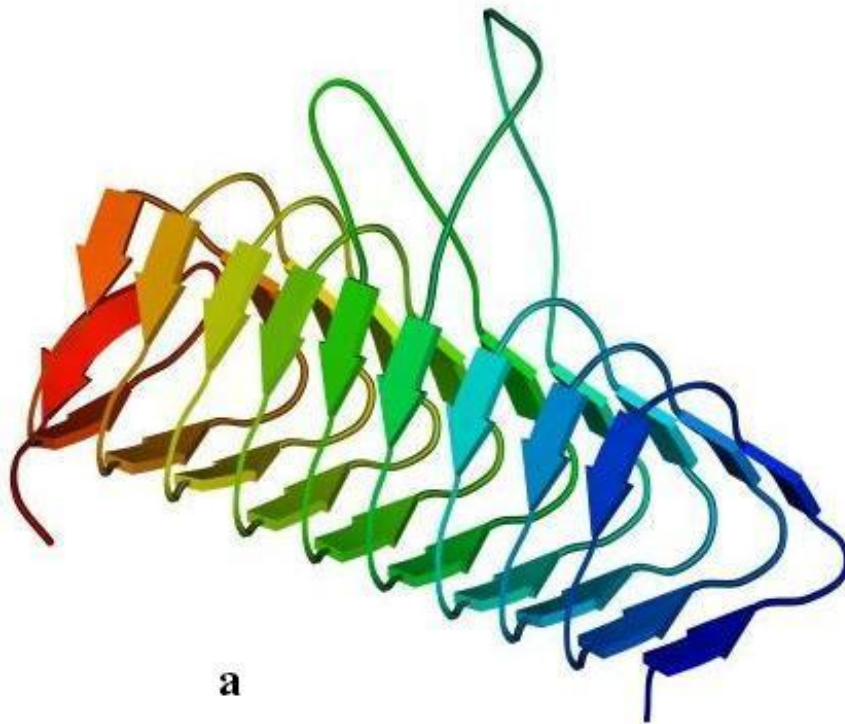
Сериновая протеаза - ТРИПСИН

фермент класса гидролаз, катализирующий гидролиз в белках пептидных связей, образованных остатками основных аминокислот - аргинина и лизина; катализирует также гидролиз сложных эфиров и амидов аминокислот

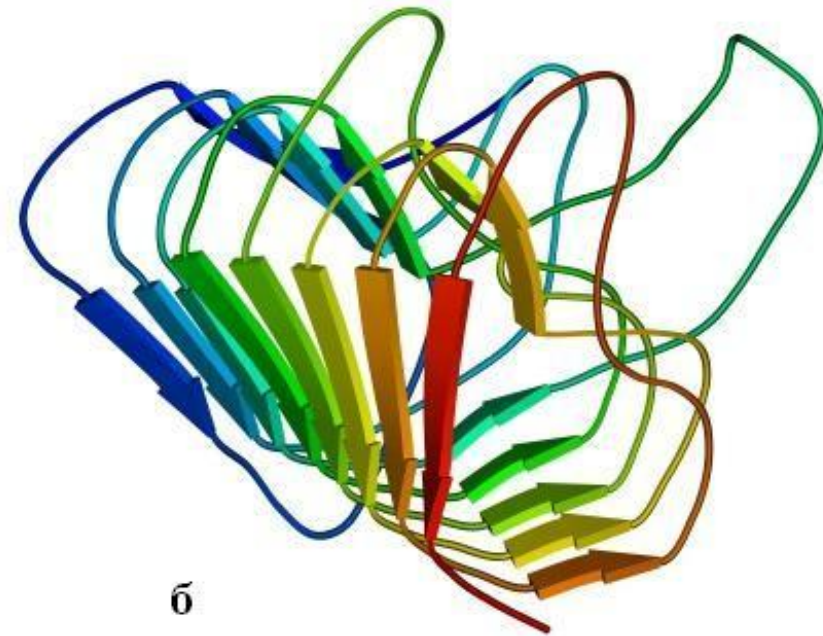


Родопсин

основной зрительный пигмент



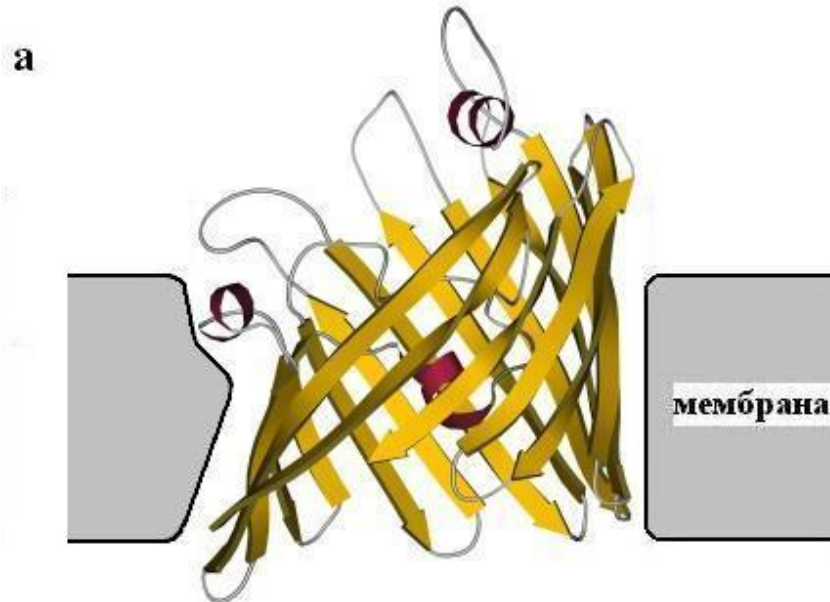
ацилтрансфераза



пиктатлиаза С

Ацилтрансфераза— фермент, тип трансферазы, переносящей ацильную группу на молекулу субстрата.

Порины - трансмембранные белки, представляющие собой гидрофильные поры в липофильной мембране



У бактерий имеются трансмембранные каналообразующие белки, так называемые порины. Эти белки - тримеры образуют поры, заполненные водой и проницаемые для молекул с молекулярной массой до 600 Да

Прионы

– это инфекционный агент, который представляет собой аномальную модификацию белка мембран нервных клеток под названием PrP (прионный белок), которая катализирует превращение нормальных молекул PrP в себе подобные.



Этот белок может существовать в двух конформациях – “здоровой” PrP^C, которую можно обнаружить в здоровых клетках и “патологической” – PrP^{Sc}, которая является прионом. Для PrP^C формы характерно преобладание α -спиралей, а для PrP^{Sc} – наличие β -складчатых слоёв.

Губчатые энцефалопатии

дегенеративное изменение мозга под воздействием инфекции или аномальных белков - ПРИОНОВ

- * Синдром Крейцфельда-Якоба
- * синдром Герсмана–Штройслера–Шейнкера
- * хроническая семейная бессонница,
- * болезнь куру (*связана с ритуальным каннибализмом народности Форе в восточной части Новой Гвинеи*)

- * скрепи * коровье бешенство

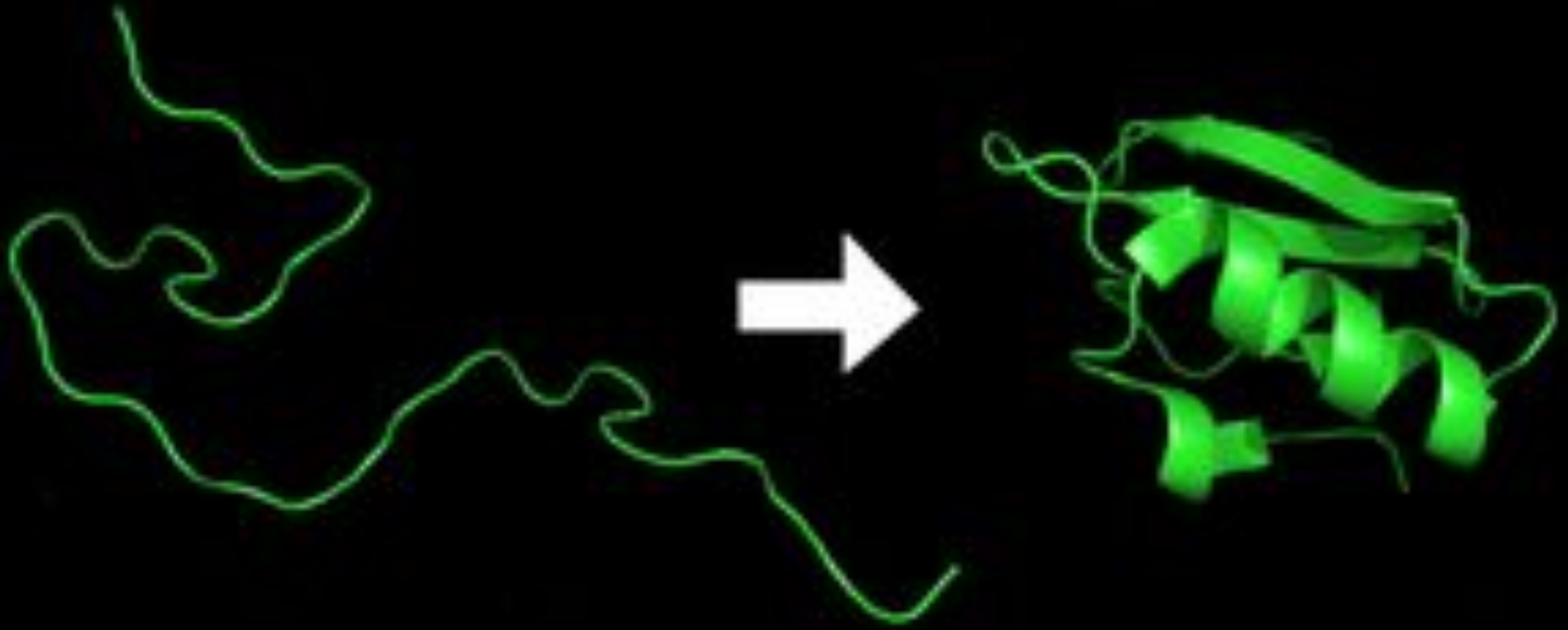
Лечения прионных инфекций не существует.



В результате перерождения ткань мозга повреждается с образованием множества небольших полостей, из-за чего мозговое вещество больных напоминает губку.

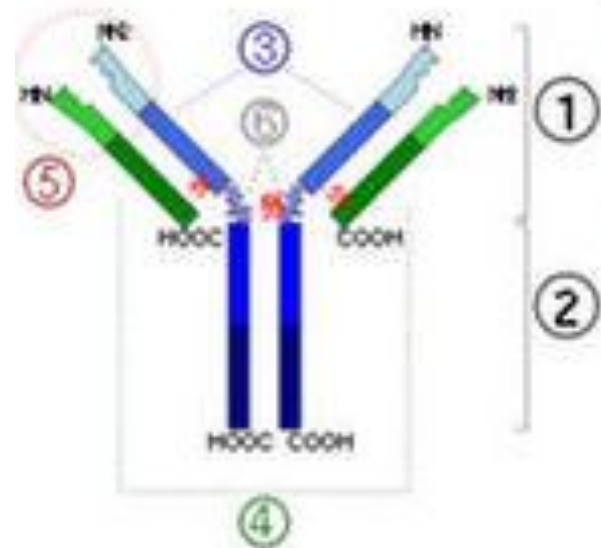
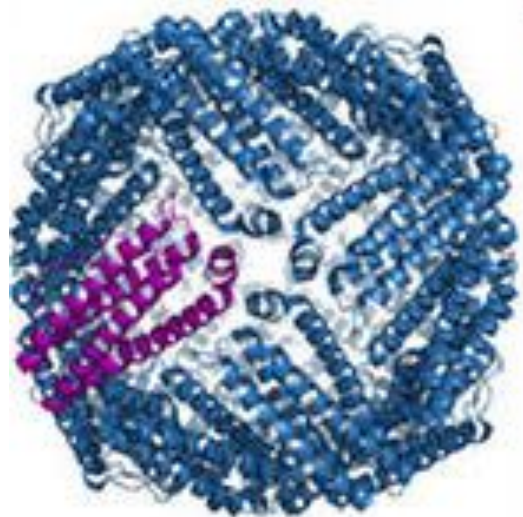
- Проявляется болезнь медленно прогрессирующими нарушениями памяти и мыслительных функций (деменцией), которые в итоге приводят к смерти.
- **Образование прионов** может произойти спонтанно, быть результатом наследуемой мутации соответствующего гена или возникнуть при попадании прионов извне – при нейрохирургических манипуляциях, каннибализме и употреблении в пищу мозга больных животных.

* **Фолдинг** – спонтанное сворачивание белковой цепи с образованием уникальной нативной третичной структуры.



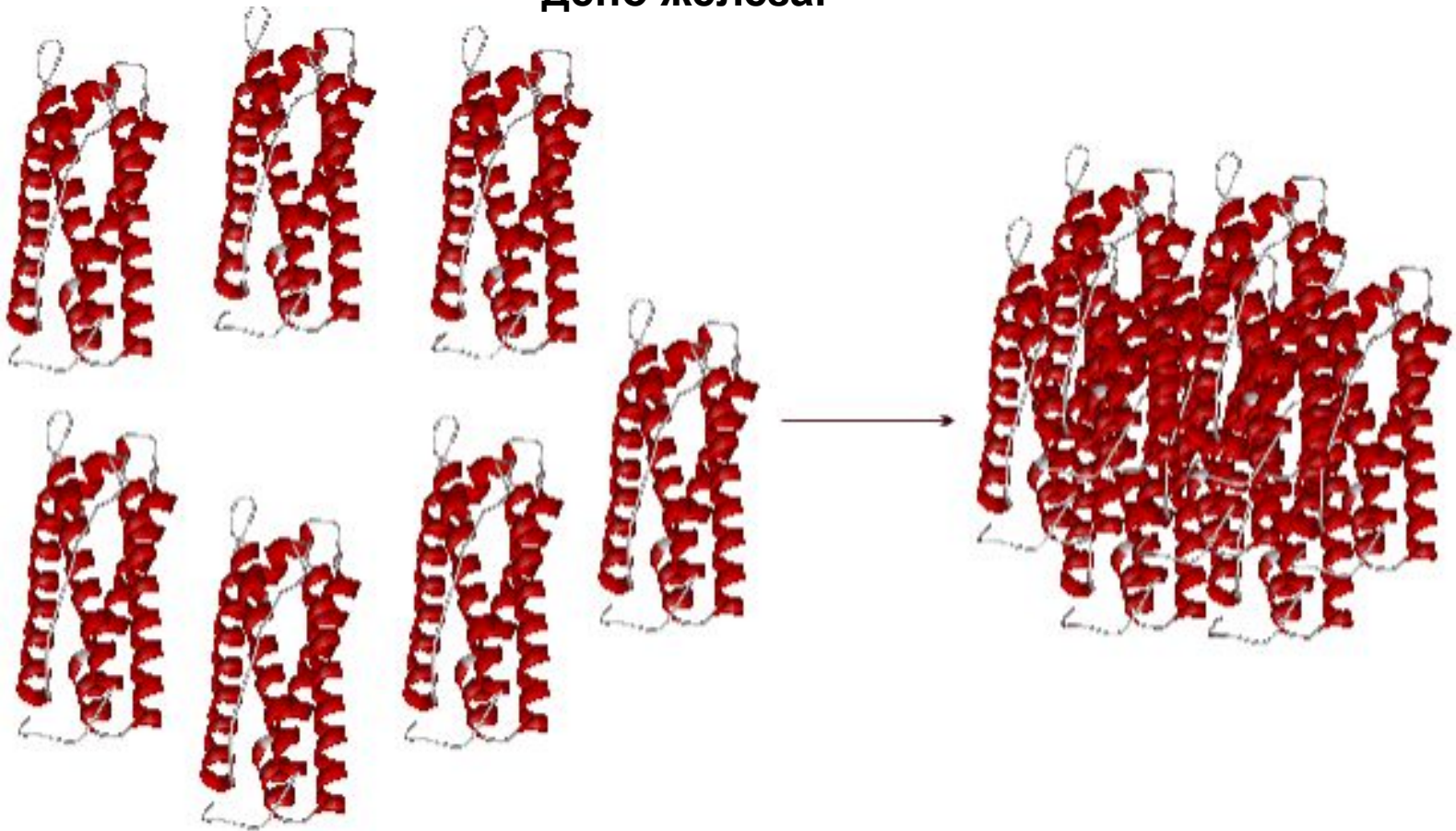
белки-шапероны

Под **четвертичной структурой** подразумевают способ укладки в пространстве отдельных полипептидных цепей (одинаковых или разных) с третичной структурой, приводящий к формированию единого в структурном и функциональном отношении макромолекулярного образования (**мультимера**). Каждая отдельная полипептидная цепь в структуре мультимера называется **протомером**. Протомеры комплементарны и связываются в единую надмолекулярную структуру нековалентными связями. Самостоятельный протомер чаще всего не обладает биологической активностью.

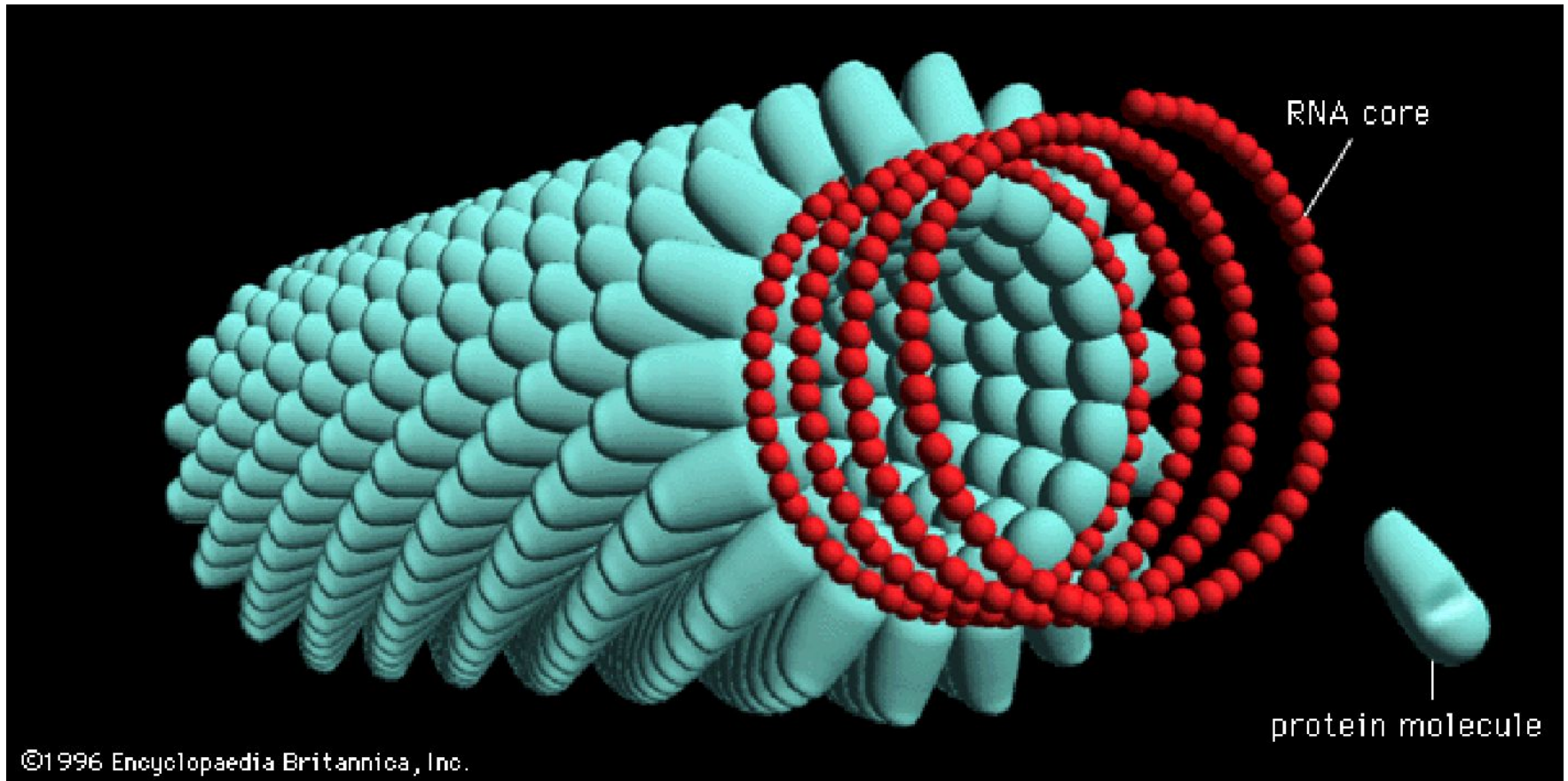


Четвертичная структура белков

Ферритин — глобулярный белковый комплекс, состоящий из 24 субъединиц и выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа.



ОБРАЗОВАНИЕ ЧЕТВЕРТИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ГЛОБУЛЯРНОГО БЕЛКА ферритина при объединении молекул в единый ансамбль

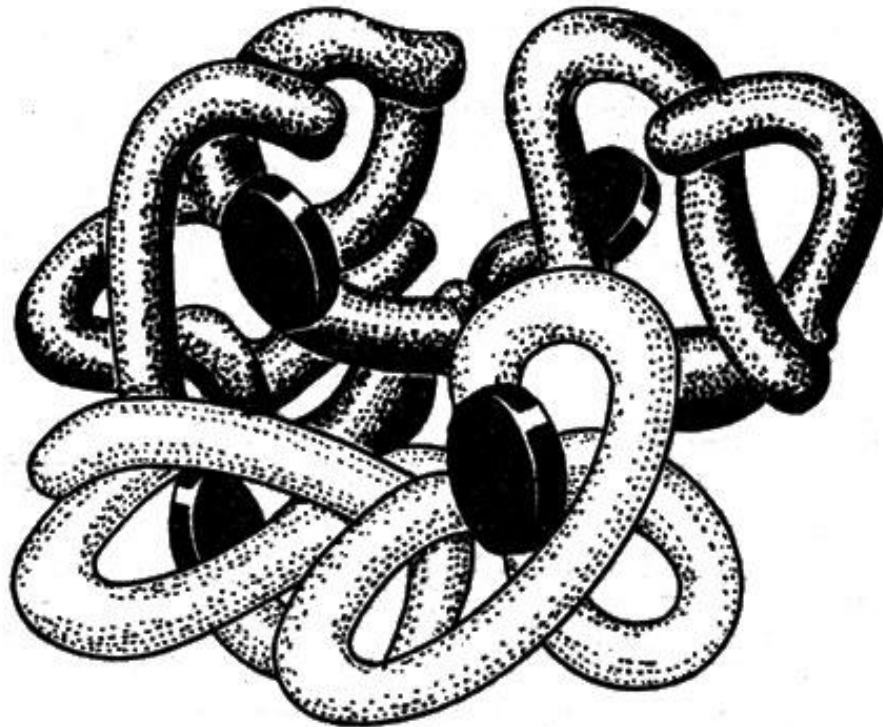


Пример четвертичной структуры - вирус табачной мозаики:

2130 одинаковых молекул белка расположены вокруг РНК вируса Капсид вируса представляет собой спираль, состоящую из 130 витков с шагом спирали 23

Å. Спираль сформирована из 2130 идентичных молекул белка (мономеров), содержащих

Гемоглобин выполняет роль переносчика кислорода от лёгких к клеткам



тетрамер

Четвертичная структура гемоглобина.
Чёрные диски обозначают молекулы гема.

Гемоглобин человека

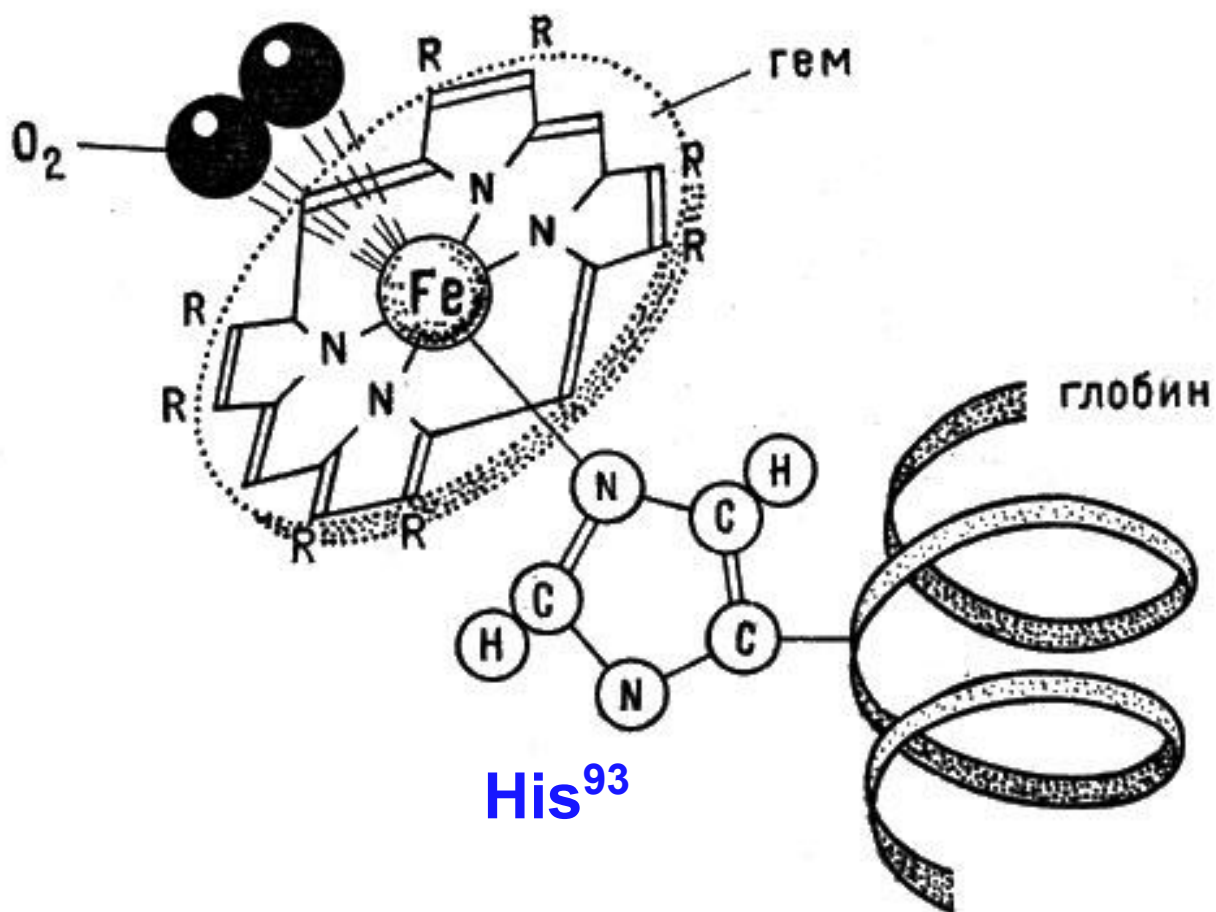
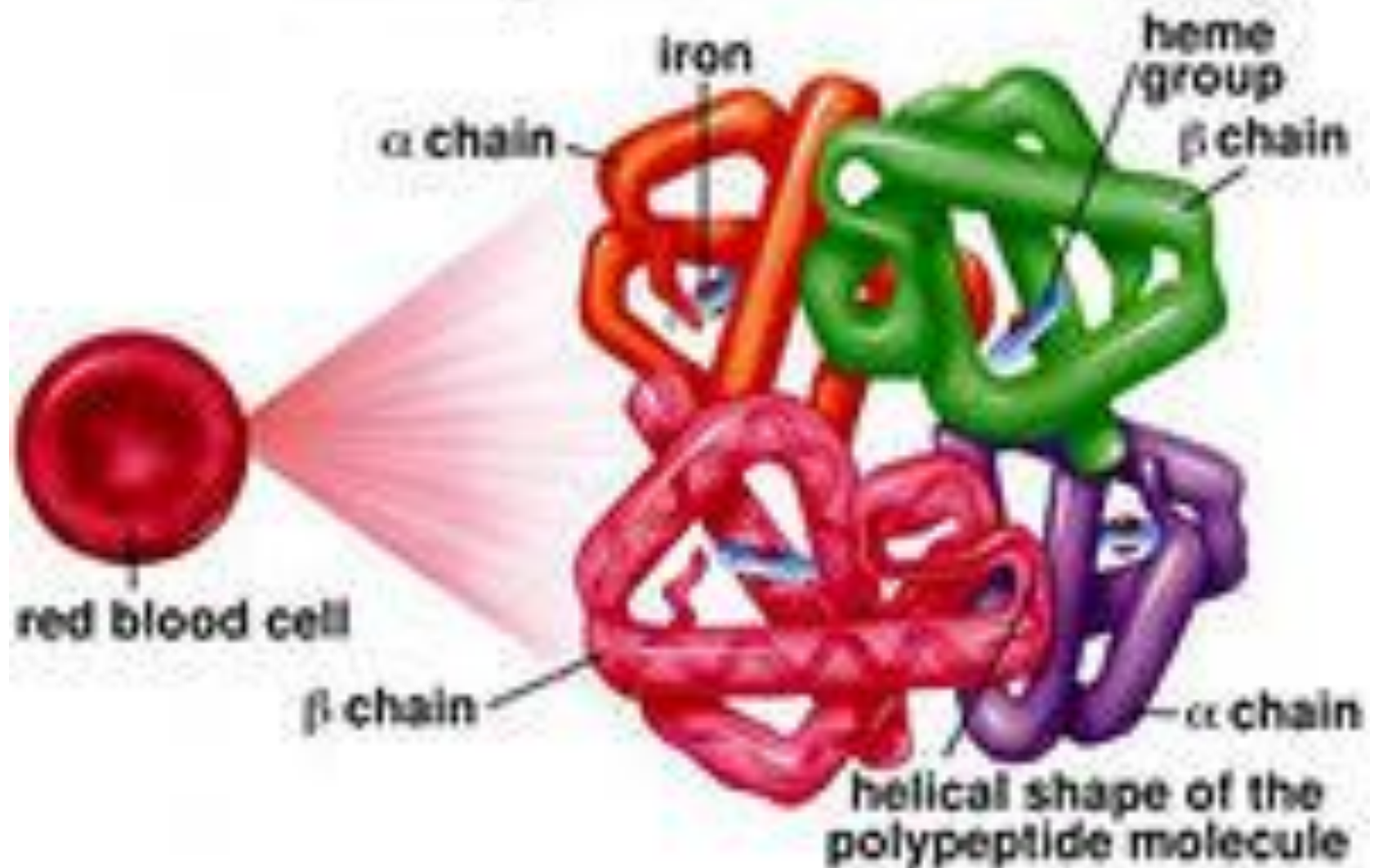
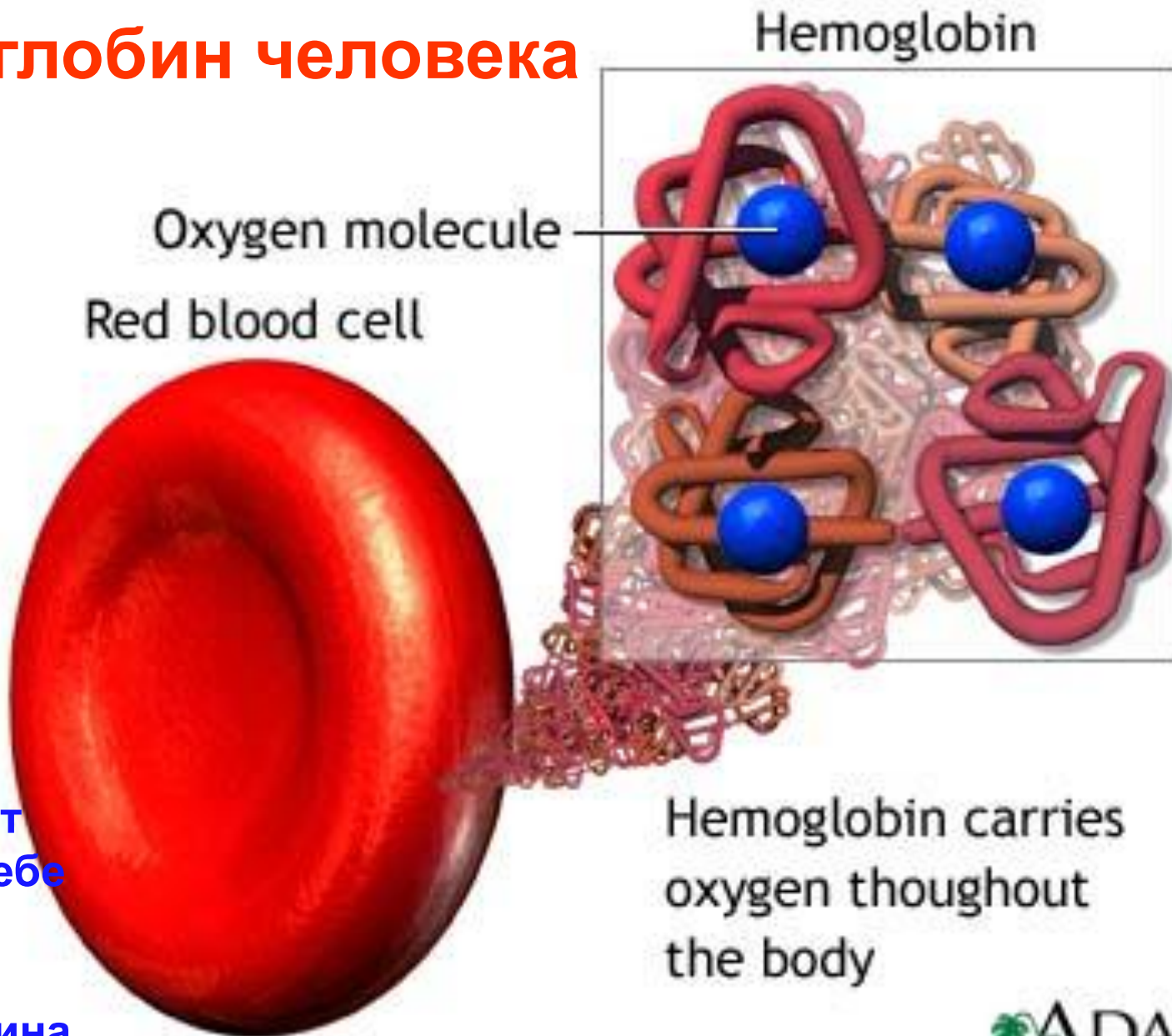


Схема связывания кислорода гемоглобином

Hemoglobin Molecule



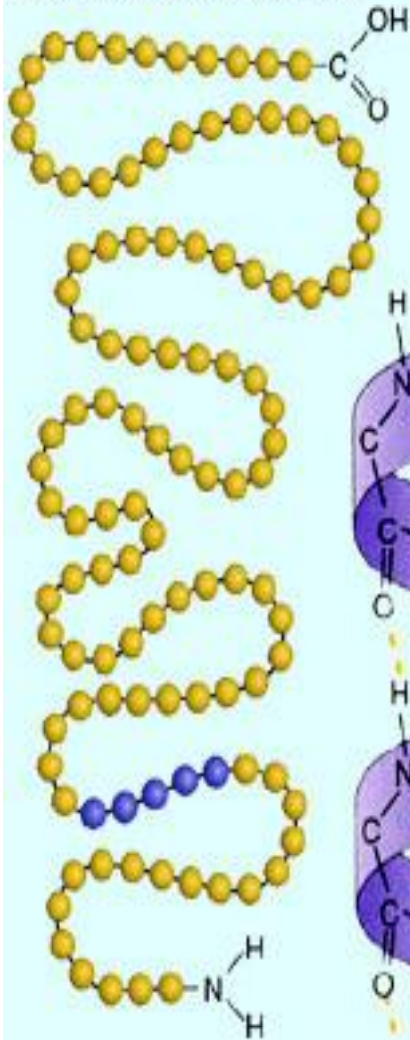
Гемоглобин человека



Каждый эритроцит несёт в себе 280 млн. молекул гемоглобина

Строение белковой молекулы

Первичная структура
(цепочка аминокислот)



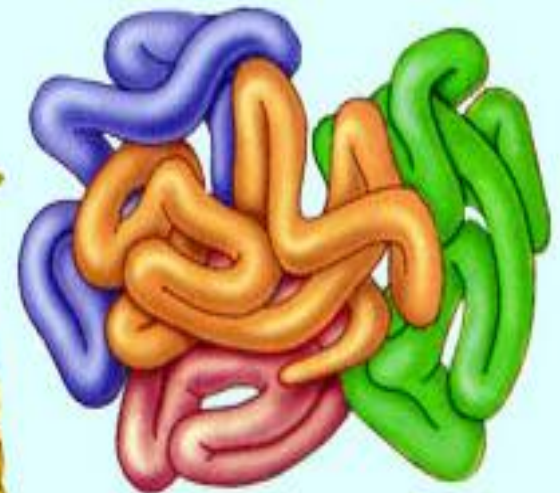
Вторичная структура
(α -спираль)



Третичная структура



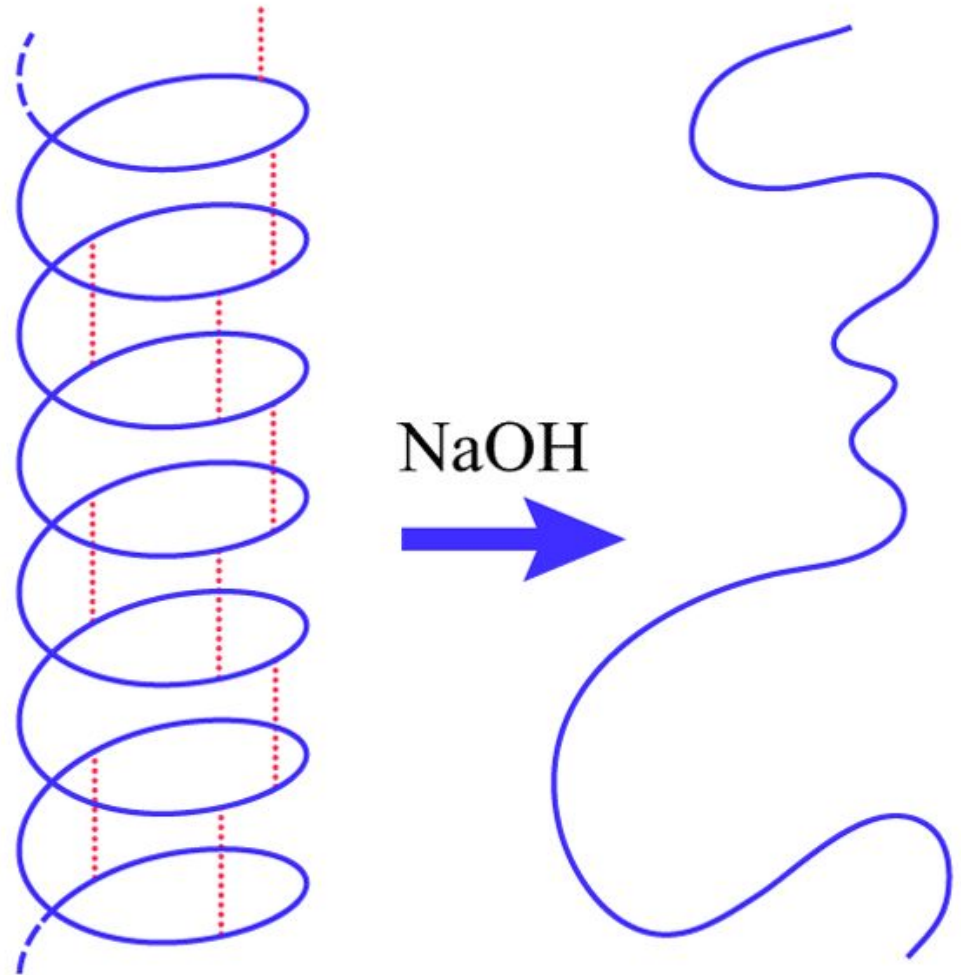
Четвертичная структура
(клубок белков)



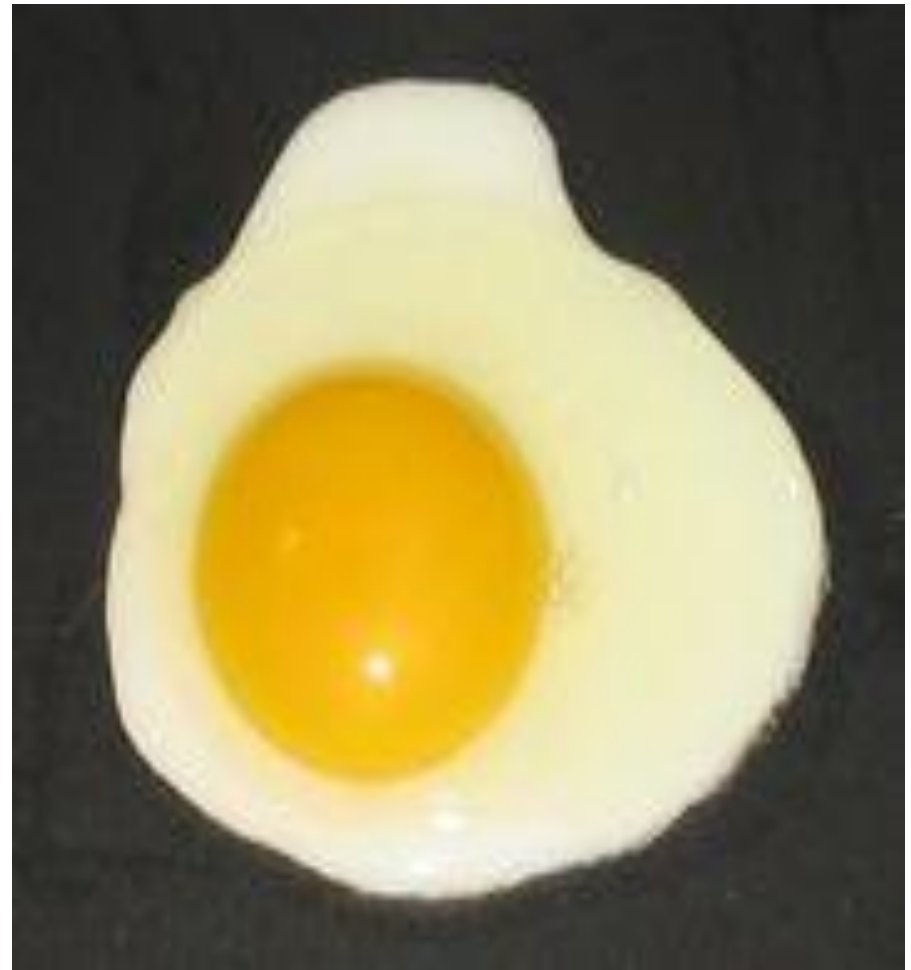
Денатурация белков

Денатурация белков —

*это разрушение их природной
(нативной) пространственной
структуры с сохранением
первичной структуры*



**Денатурированный белок теряет
свои биологические свойства.**



По данным Всемирной организации здравоохранения примерно *половина* населения земного шара находится в состоянии белкового голодания, а *мировая нехватка пищевого белка* составляет около *15 млн. тонн в год* при *норме потребления* белка в сутки взрослым человеком *115 граммов*



Цветные реакции на белки

1. Ксантопротеиновая –

взаимодействие с концентрированной азотной кислотой, которое сопровождается появлением **желтой окраски**.



2. Биуретовая –

взаимодействие слабощелочных растворов белков с раствором сульфата меди (II), в результате которой появляется **фиолетово-синяя окраска**.

Спасибо!!!

