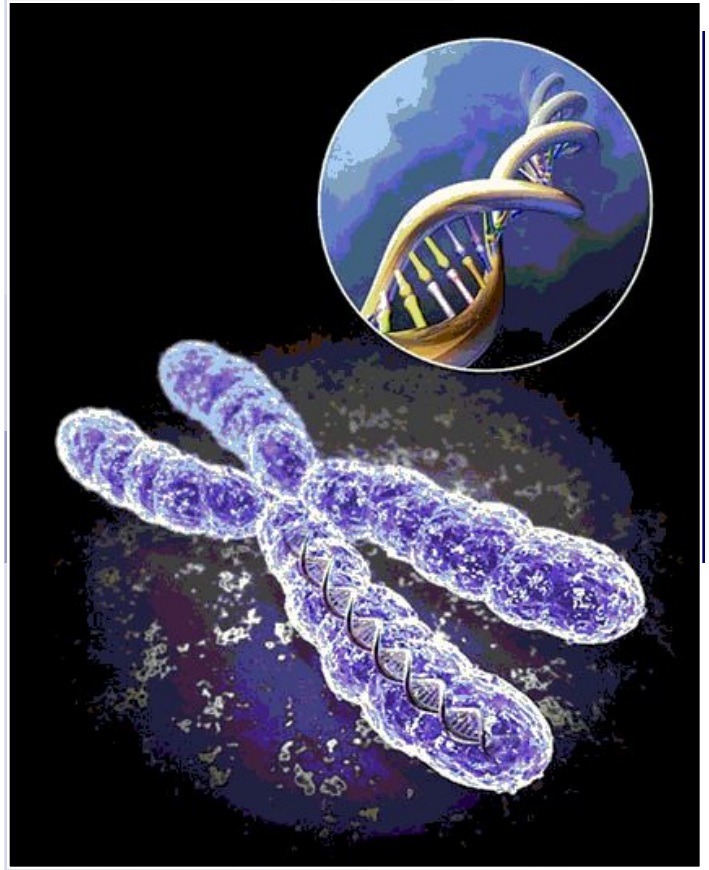
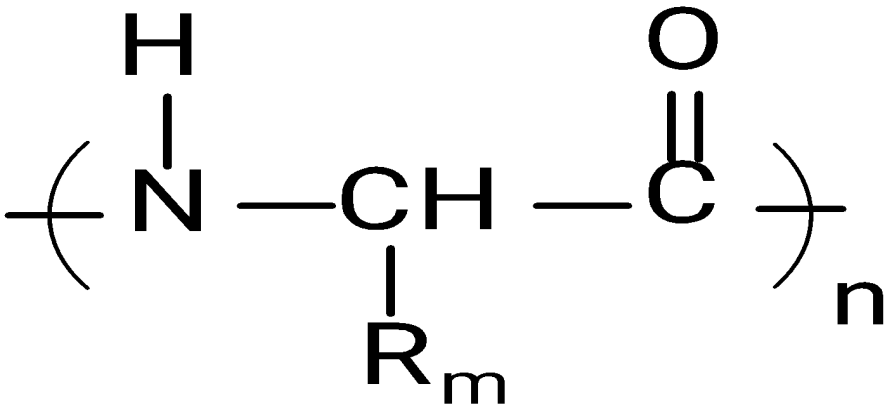
№ 16. ПЕПТИДЫ и Белки



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. Πεπτος, peptós — 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.

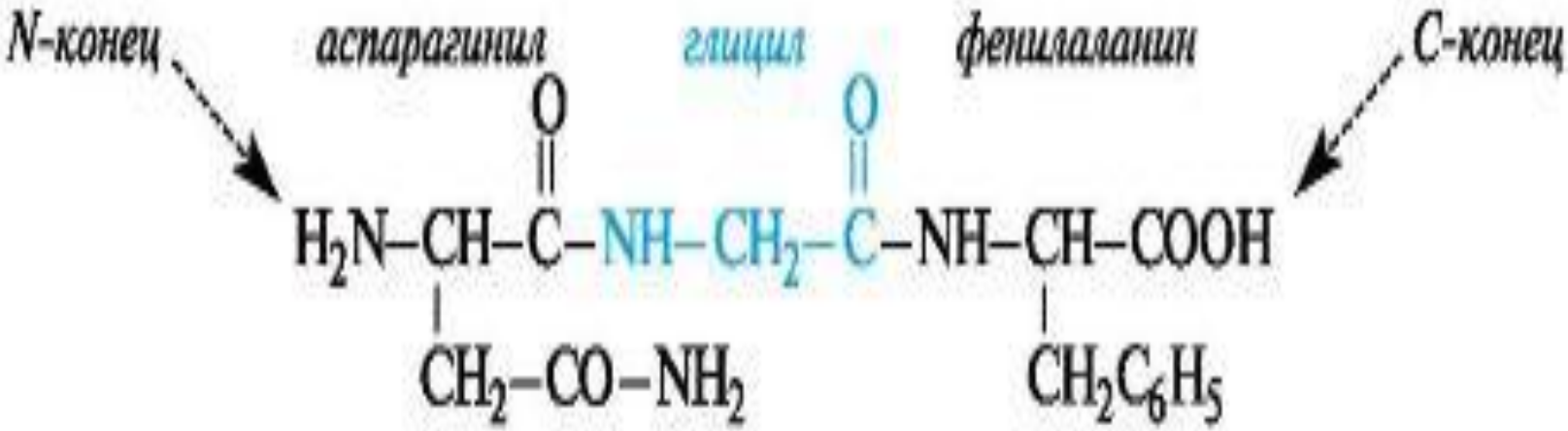
В зависимости от числа аминокислотных остатков различают ди-, три-, тетра-, пента- и тому подобные *пептиды;*

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

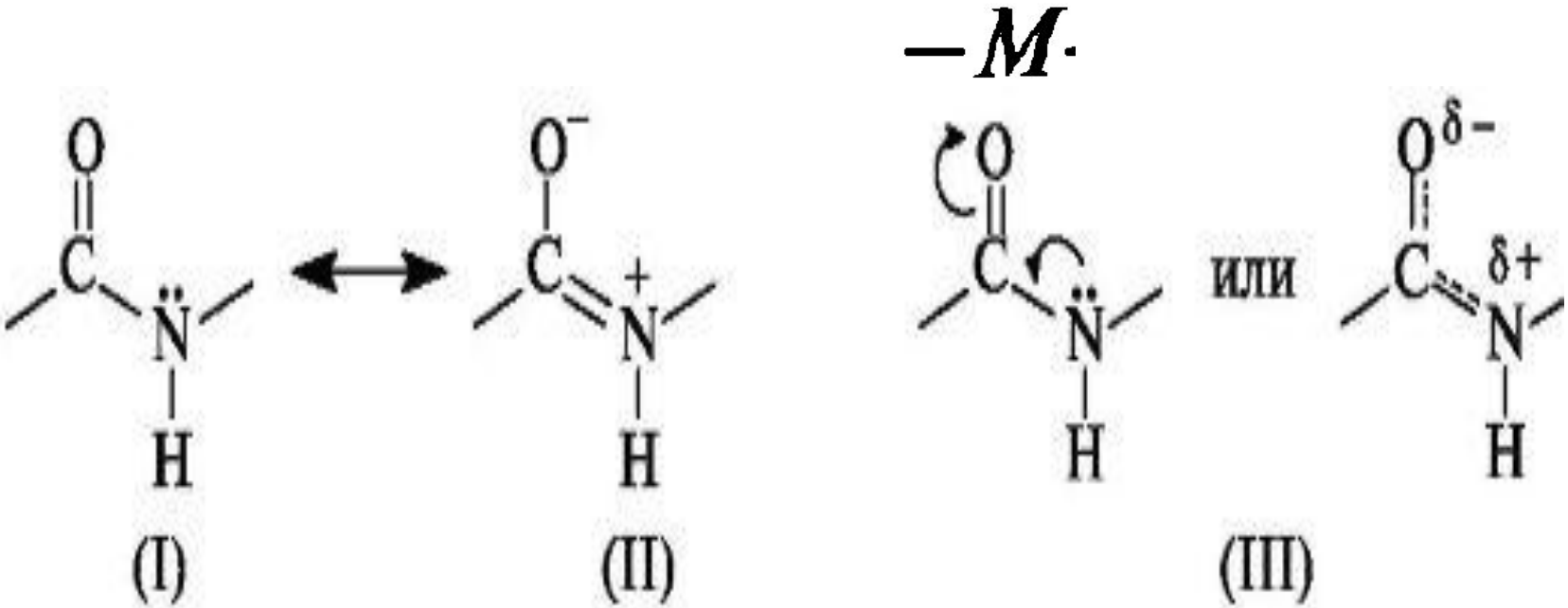
ТРИПЕПТИД



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.

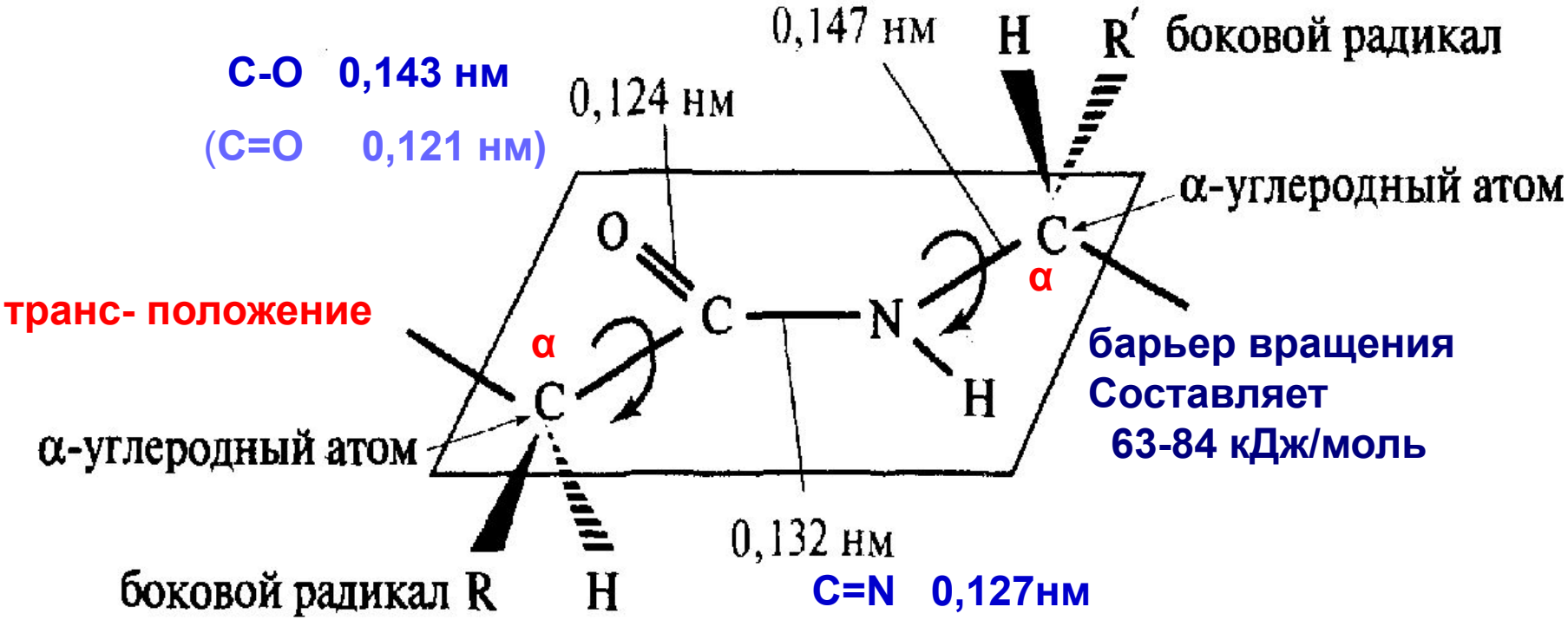
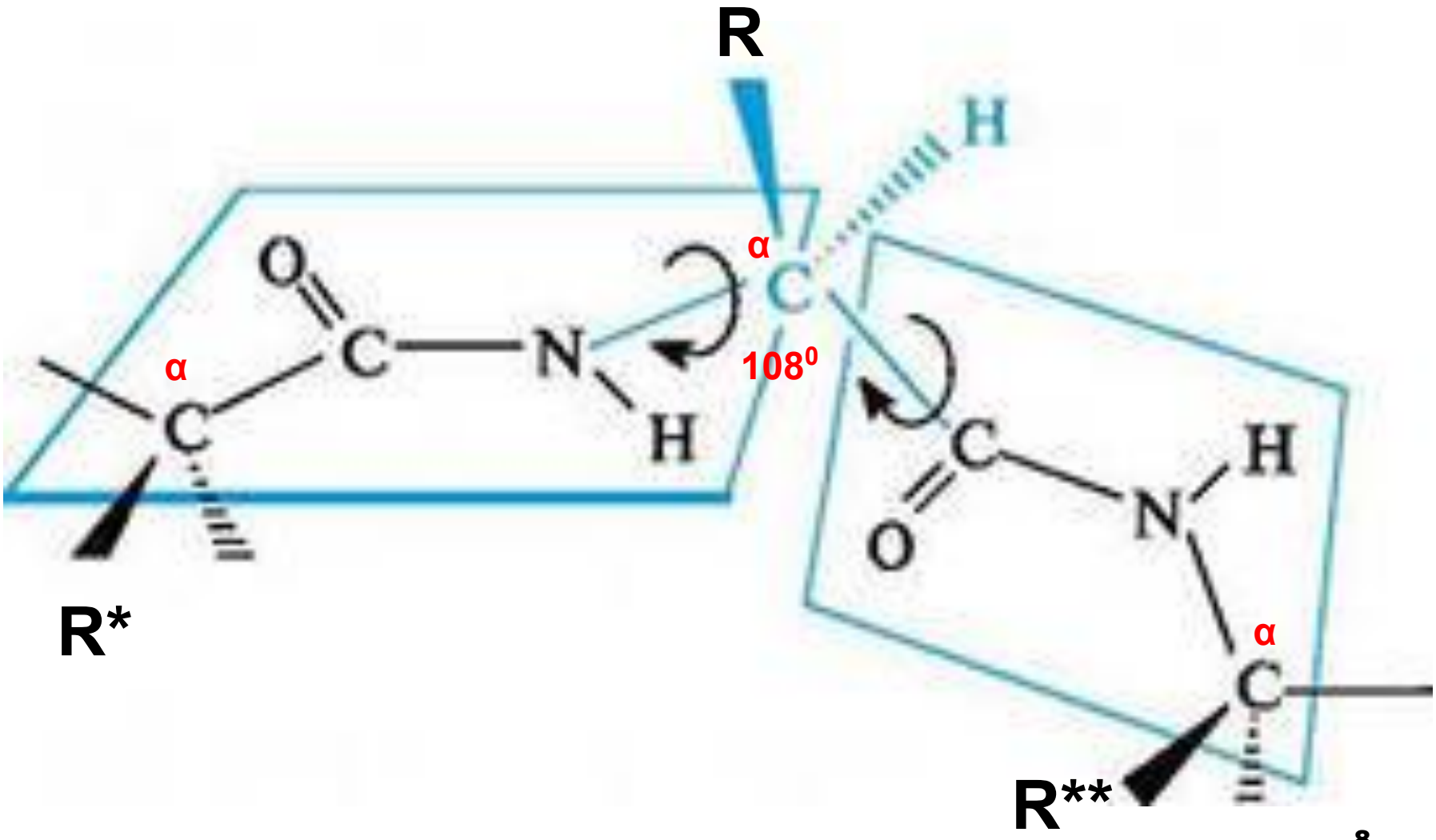


Рис. 12.1. Плоскостное расположение пептидной группы —CONH— и α-углеродных атомов аминокислотных остатков

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 A, B, C, S; актиномицин D и др.);

антиоксидантная (глутатион и др.);

регуляторы митоза (факторы роста);

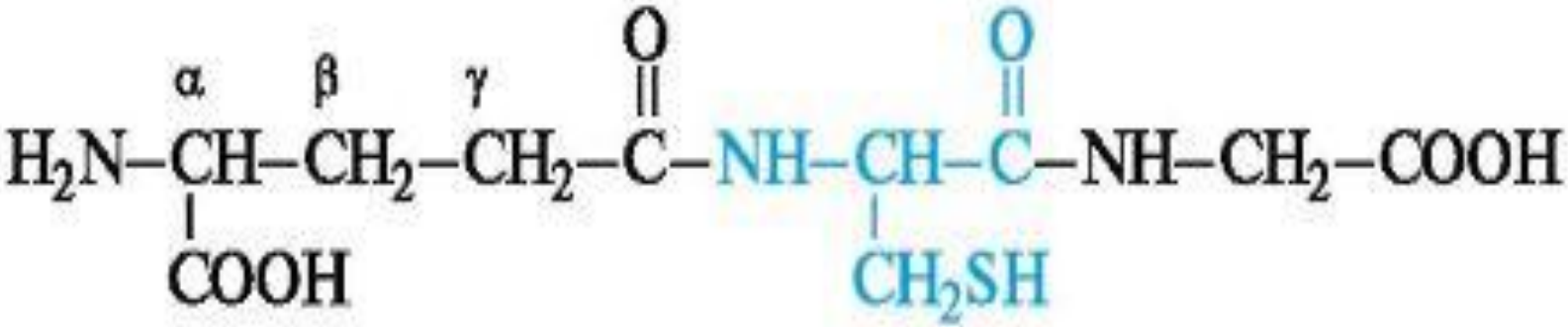
функция витаминов (фолиевая кислота);

пептидные алкалоиды (эрготамин и др.);

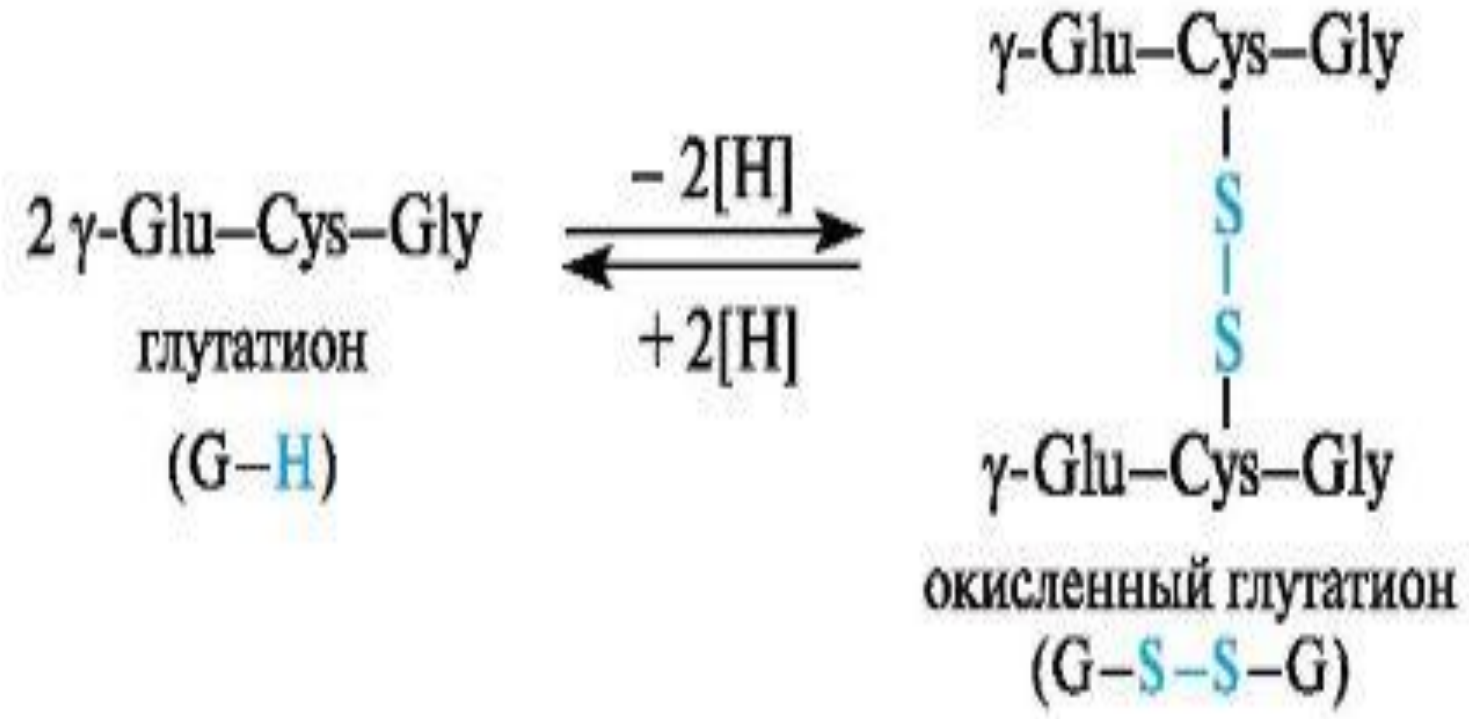
токсическая (фаллоидин, аманитин и др.).

ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ ПЕПТИДОВ

ГЛУТАТИОН



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



Выполняет функцию протектора белков

Тафтсин

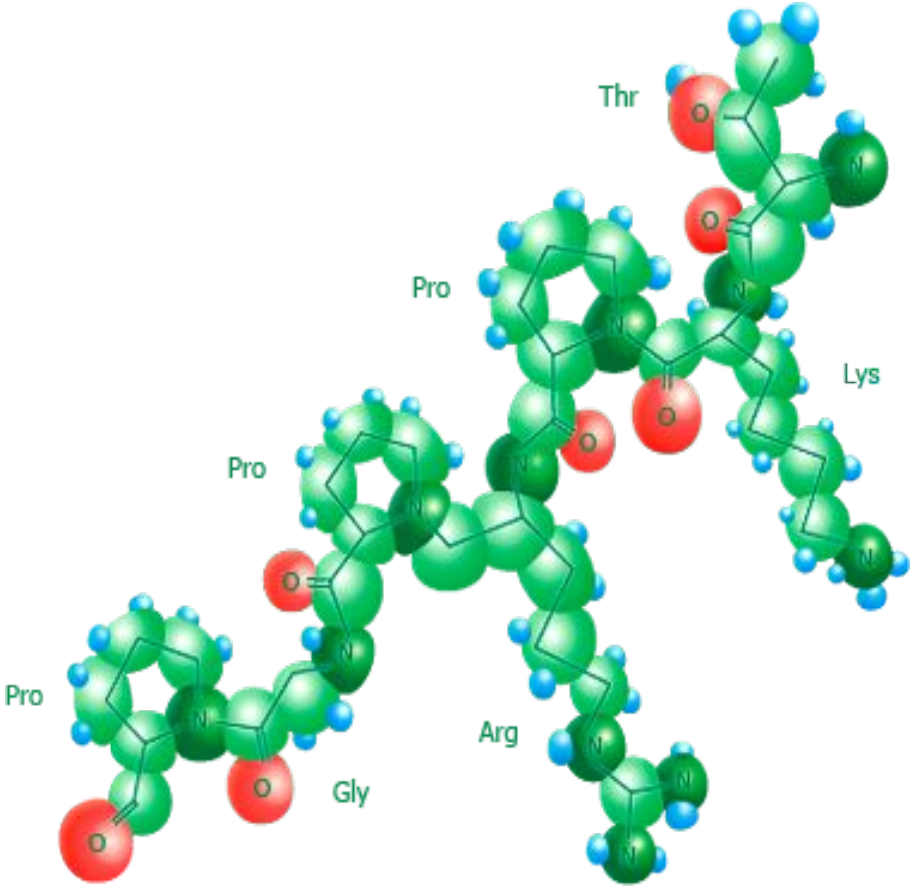
Thr-Lys-Pro-Arg

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.

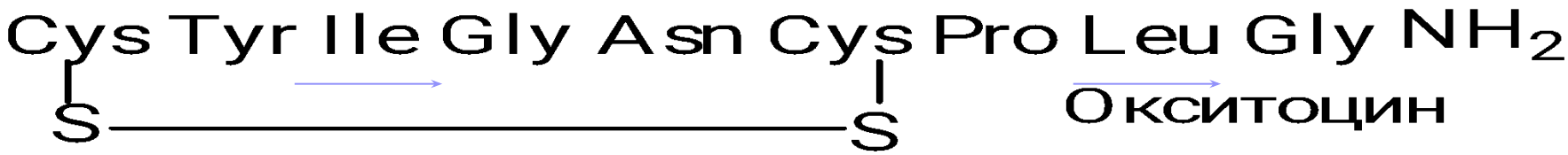
TyrGlyGlyPheMet **метионин-энкефалин**

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

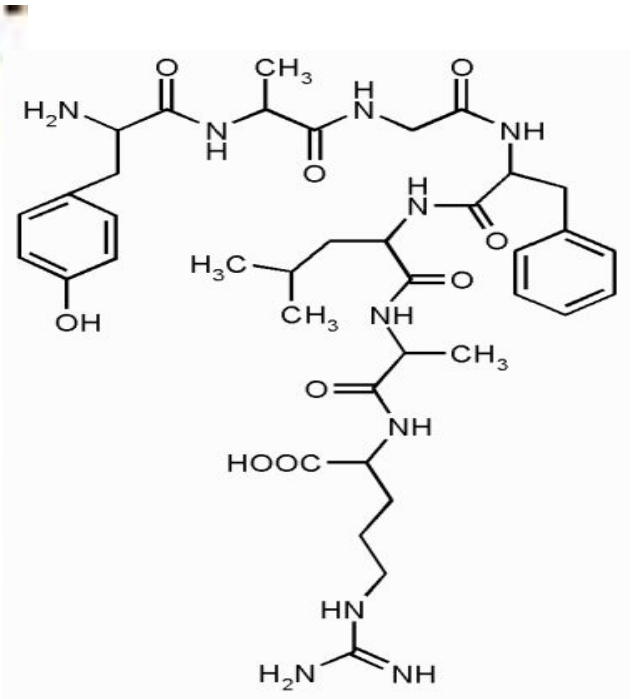
Окситоцин (1954) **вызывает сокращение гладких мышц матки и в меньшей степени — мышц мочевого пузыря и кишечника, стимулирует отделение молока молочными железами.**

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**

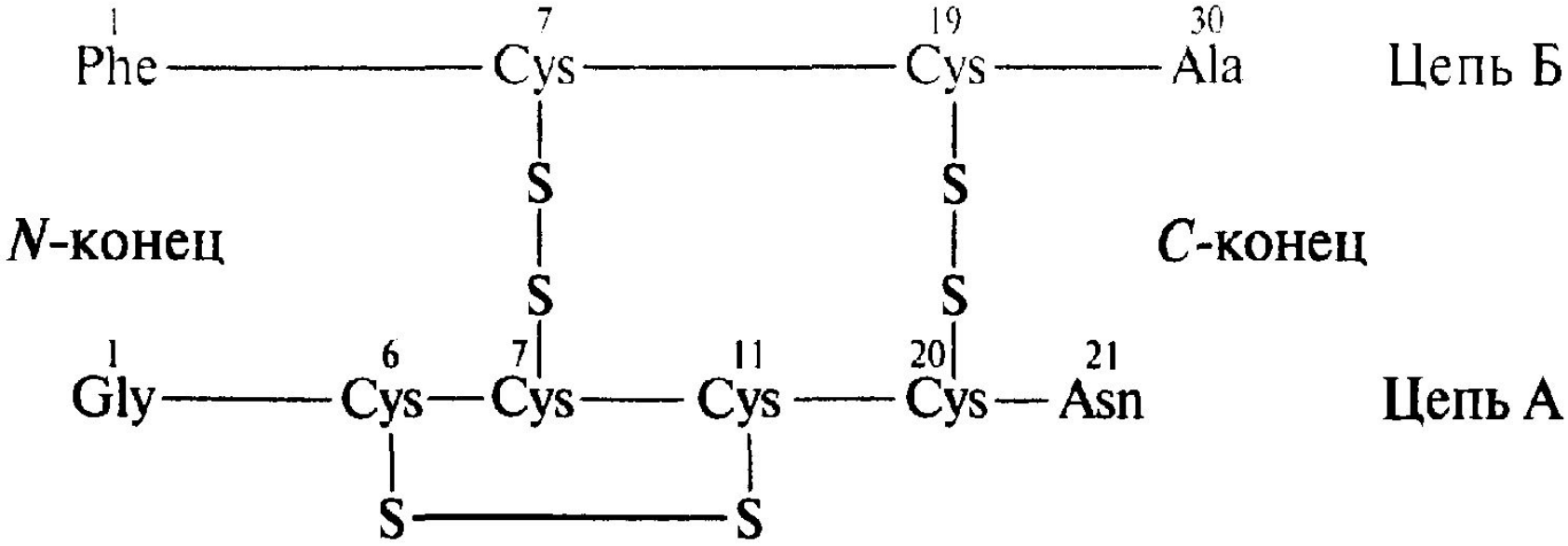
Пептид АКТГ4-10 («Семакс») обладает нейроспецифическим эффектом в отношении ЦНС, влияет на процессы, связанные с формированием памяти и обучением, обладающий ноотропным, нейрометаболическим, нейропротективным, противоишемическим, антигипоксическим, антиоксидантным действием.

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.

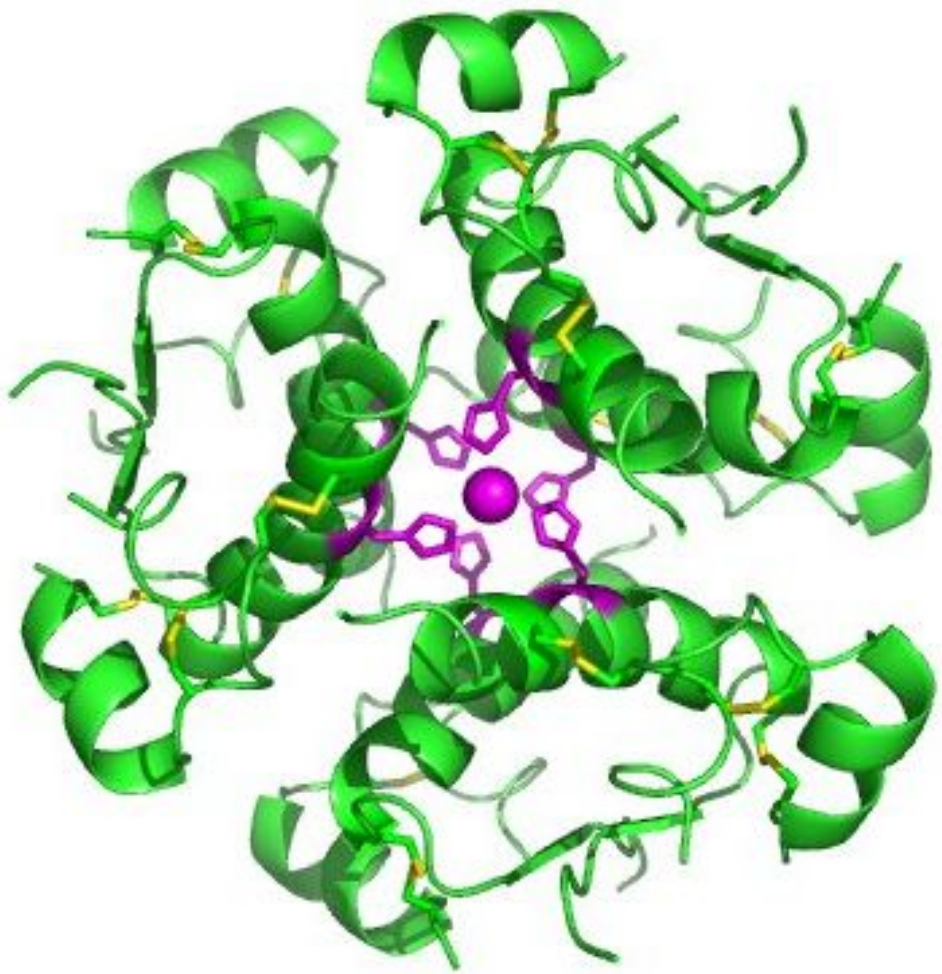
Инсулин (от лат. *insula* — остров) — гормон, ответственный за контроль метаболизма углеводов, жиров и белков, вырабатывается β-клетками поджелудочной железы.

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

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 кровоток.

NPH-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 -

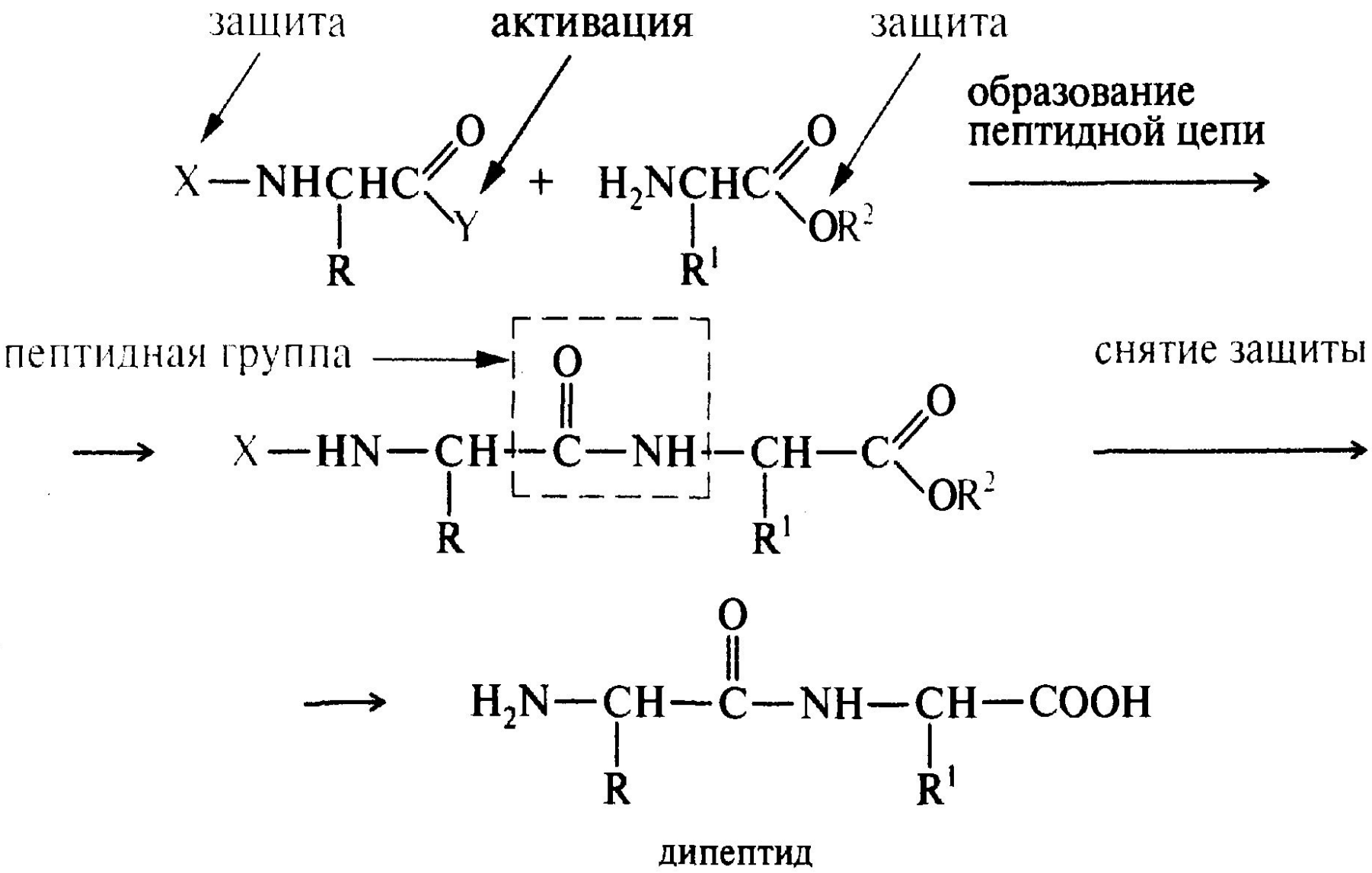
Delta sleep inducng peptide, DSIP

-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

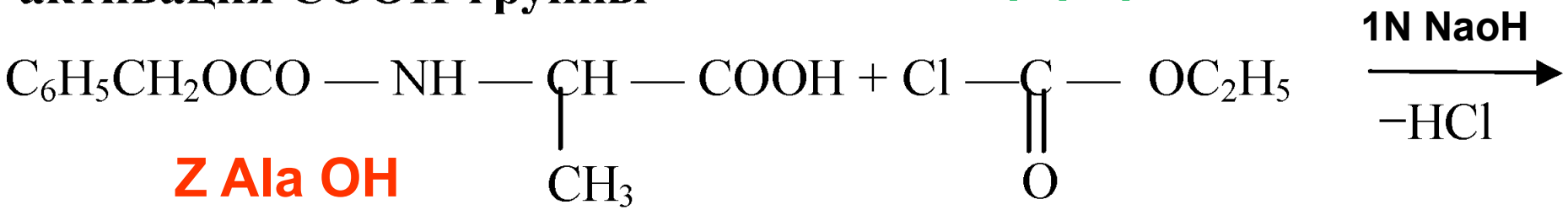
I. *Защита группы –NH2*

Ala **ZCl** **Z Ala OH**

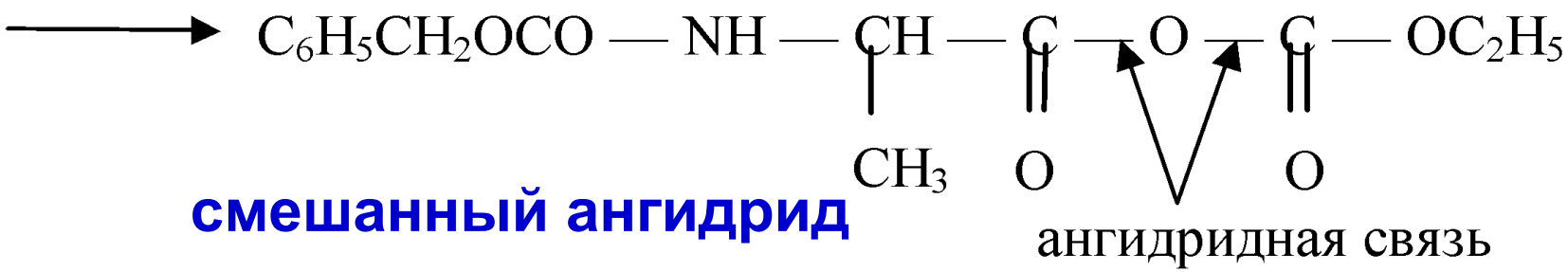
II. Активация группы –COOH

активация COOH-группы

этилхлорформиат



Z Ala OH



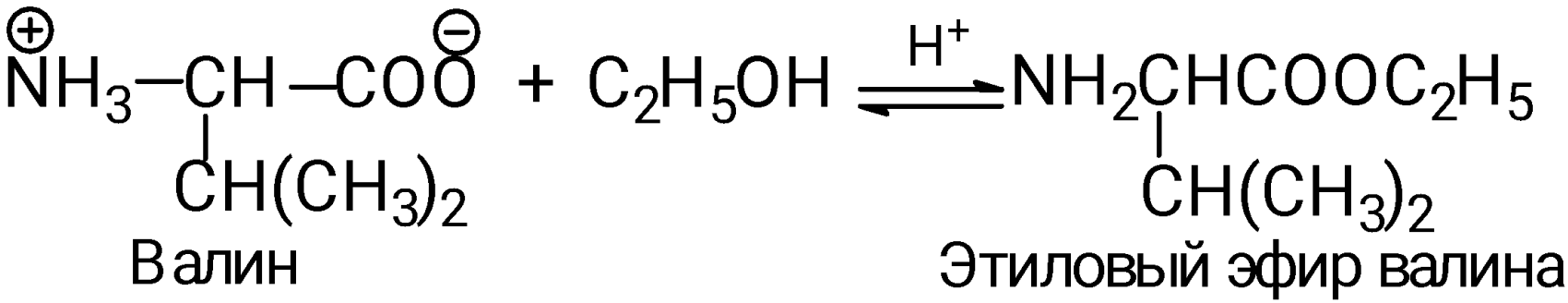
смешанный ангидрид

Z Ala OC(O)OC2H5

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

III. Защита группы –COOH

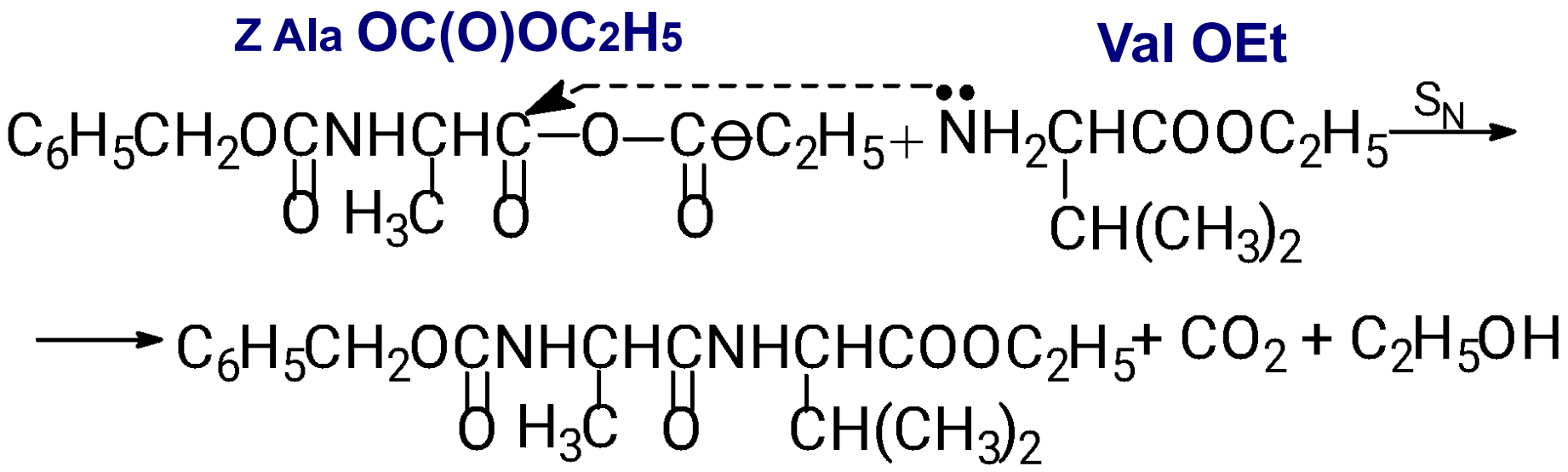
1 экв.1N NaOH



Val

Val OEt

IV. Образование амидной связи



Z Ala Val OEt

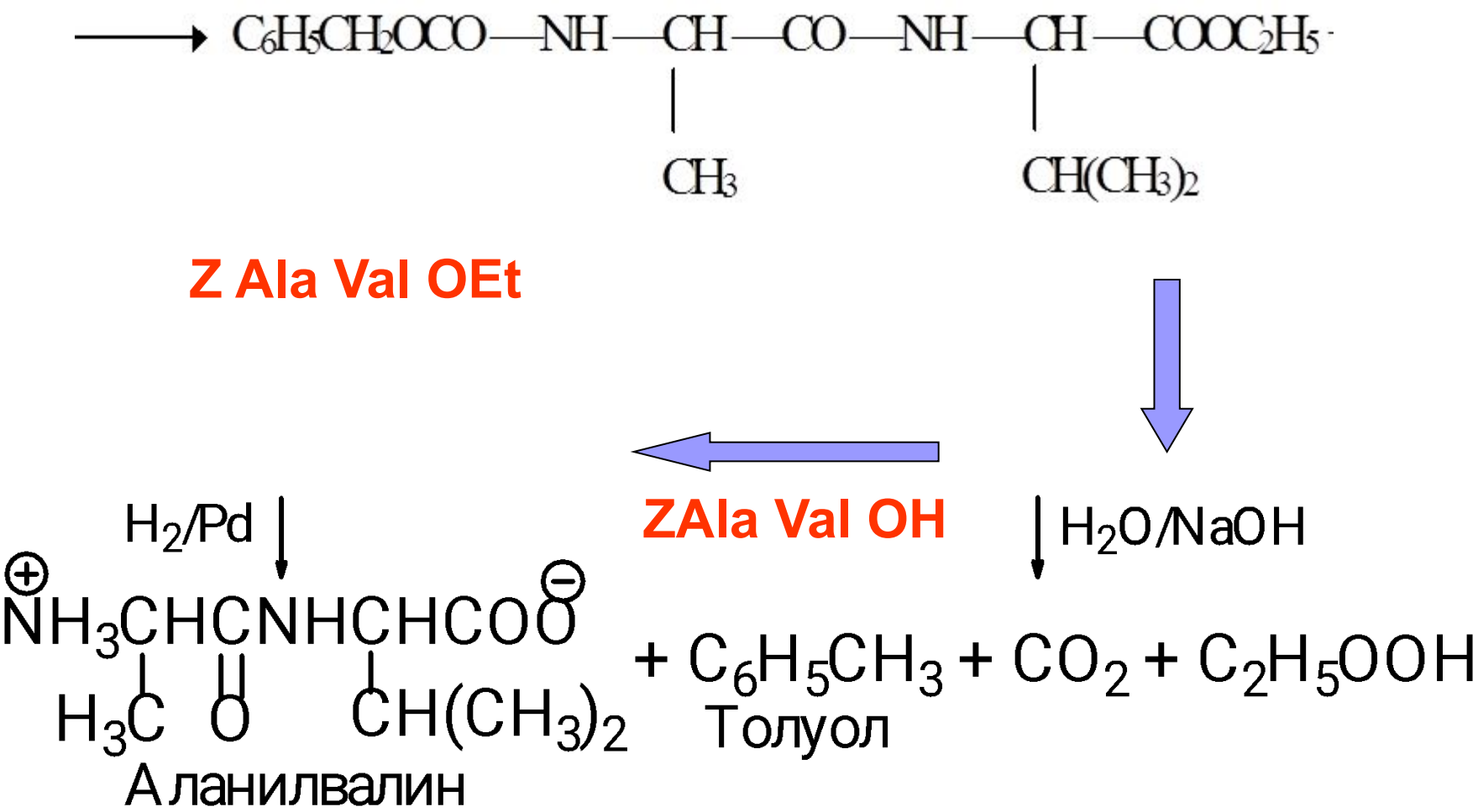

C6H5CH2OCO—NH—CH—CO—NH—CH—COOC2H5
CH3
CH(CH3)2
Z Ala Val OEt
ZAla Val OH
H2/Pd
H2O/NaOH
NH3CHCNHCHCOO
H3C O CH(CH3)2
+ C6H5CH3 + CO2 + C2H5OOH
Толуол
Аланилвалин
H Ala Val OH

Схема твердофазного синтеза полипептидов:

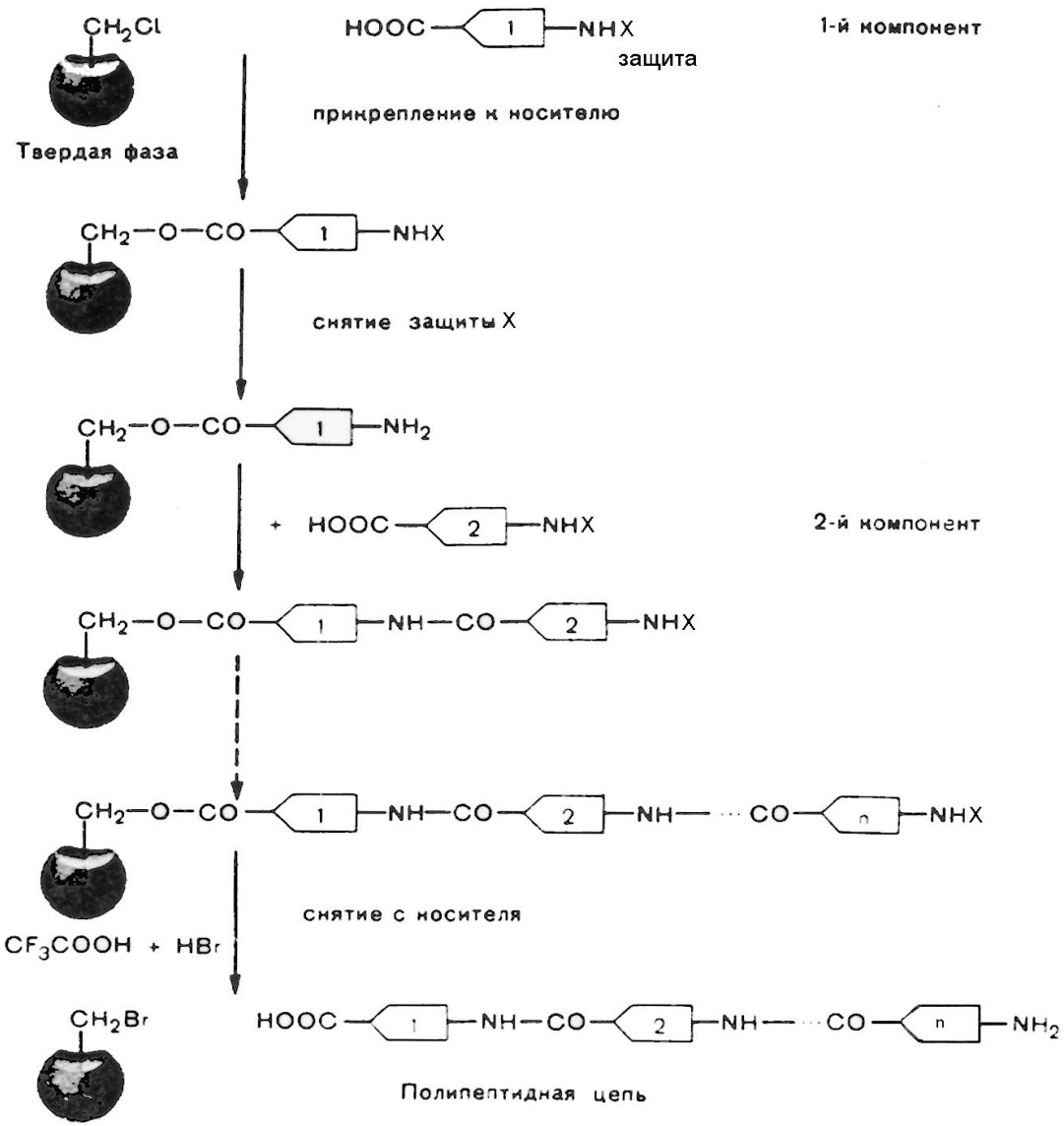
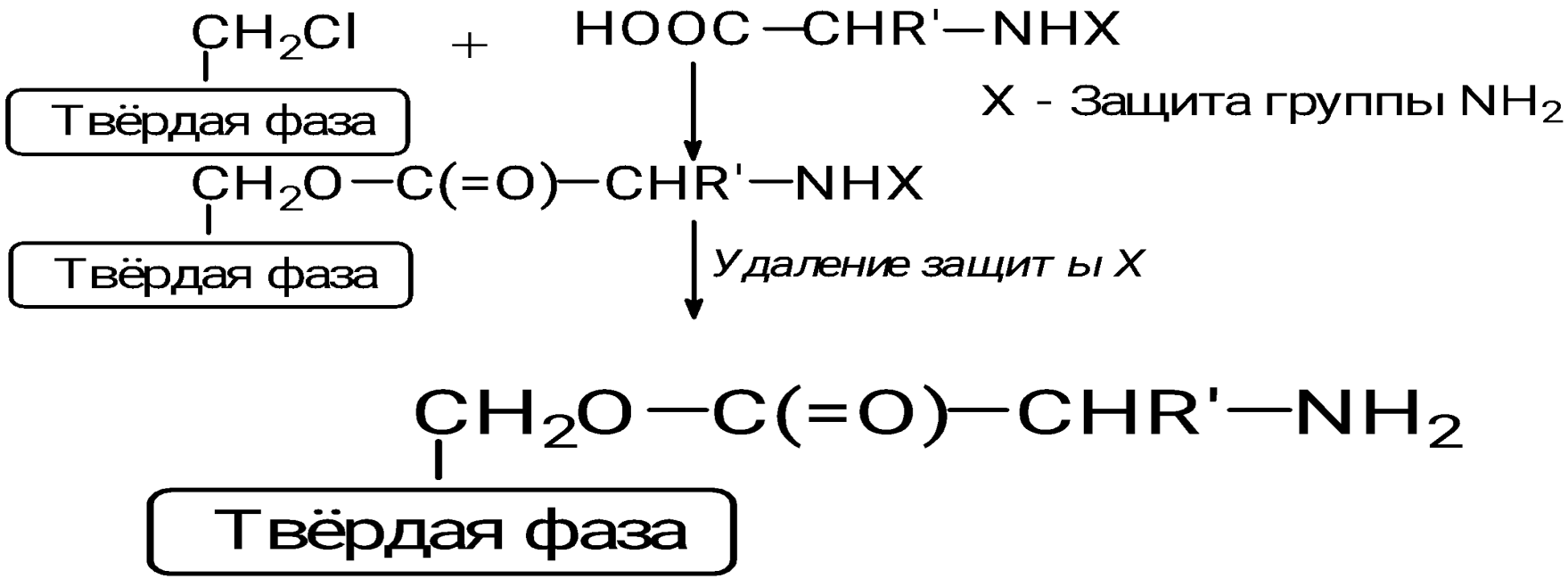
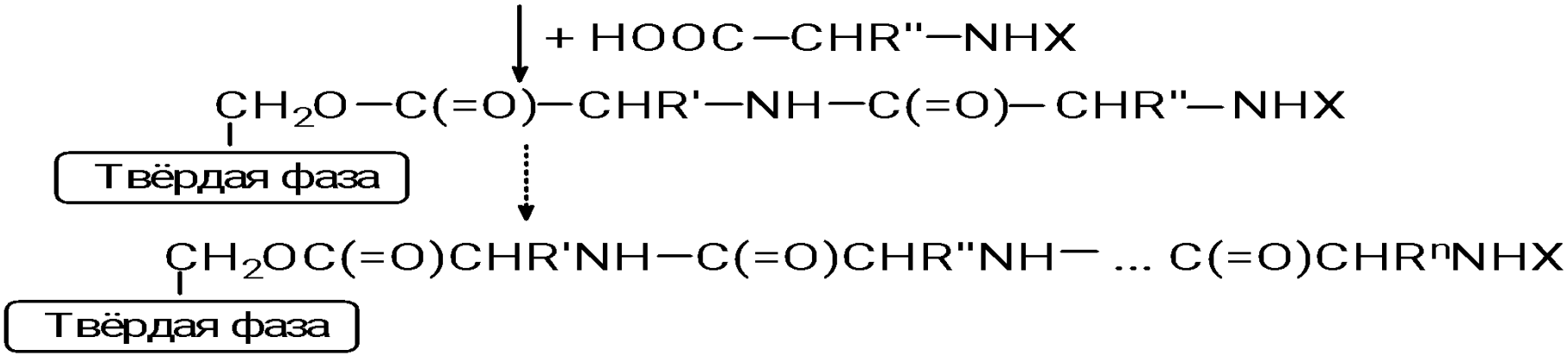


Схема твёрдофазного синтеза полипептидов

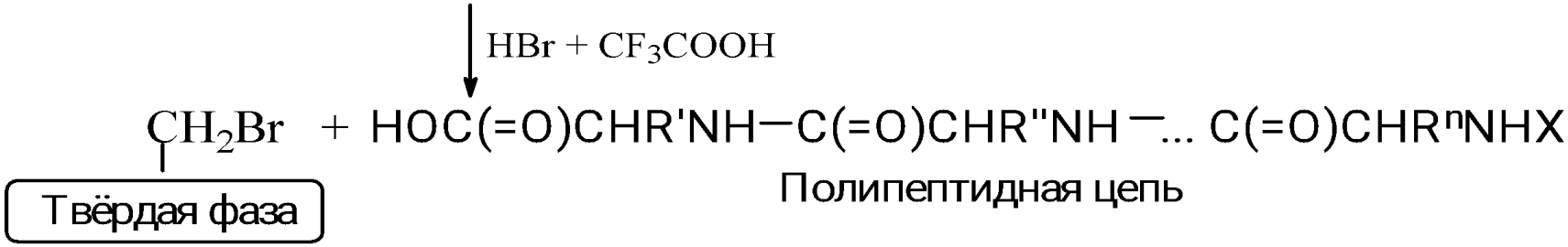
Первый компонент – прикрепление к носителю



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

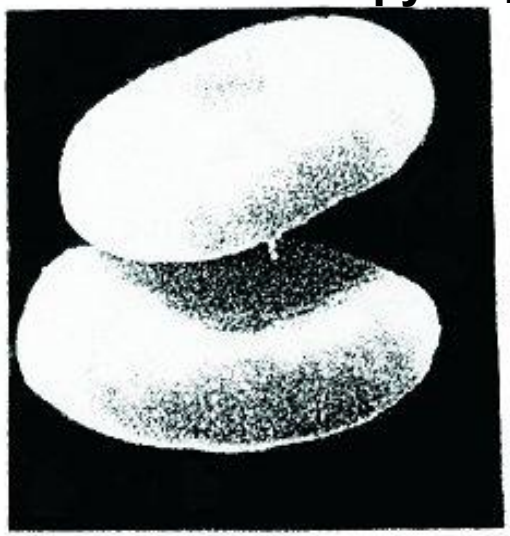
Первичная структура пептидов и белков.

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.

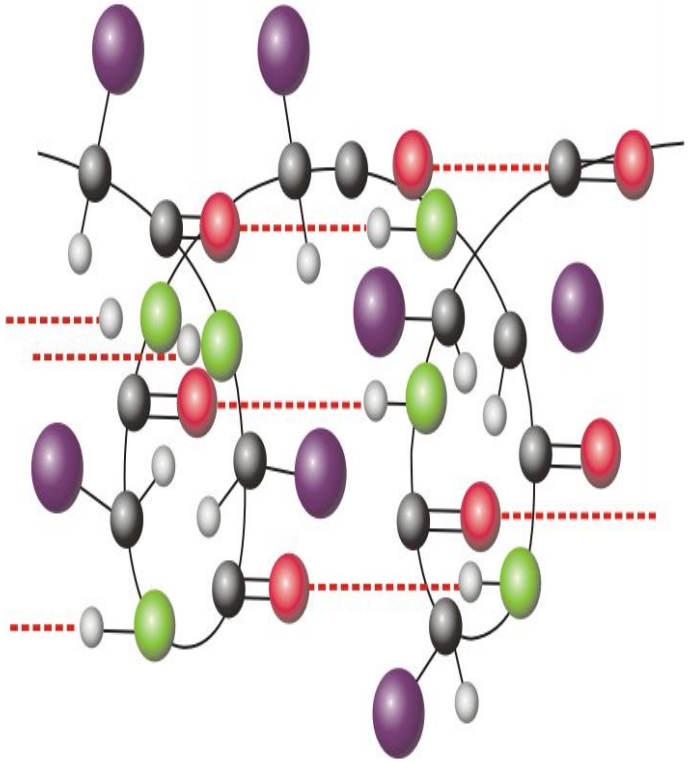
Белки в медицине.

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

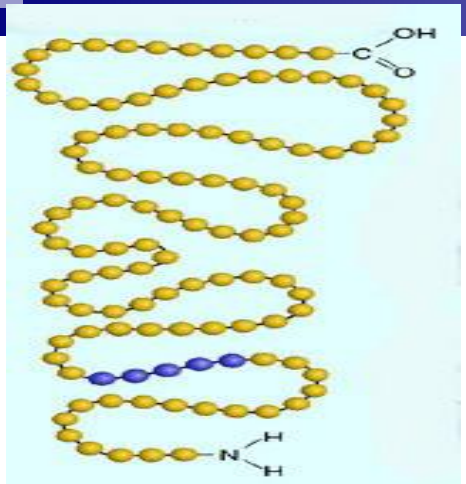


Болезнь связана с одной-единственной аминокислотной заменой в белке гемоглобине – в шестой с конца позиции остаток отрицательно заряженной глутаминовой кислоты заменён на остаток неполярного валина. В результате молекулы гемоглобина

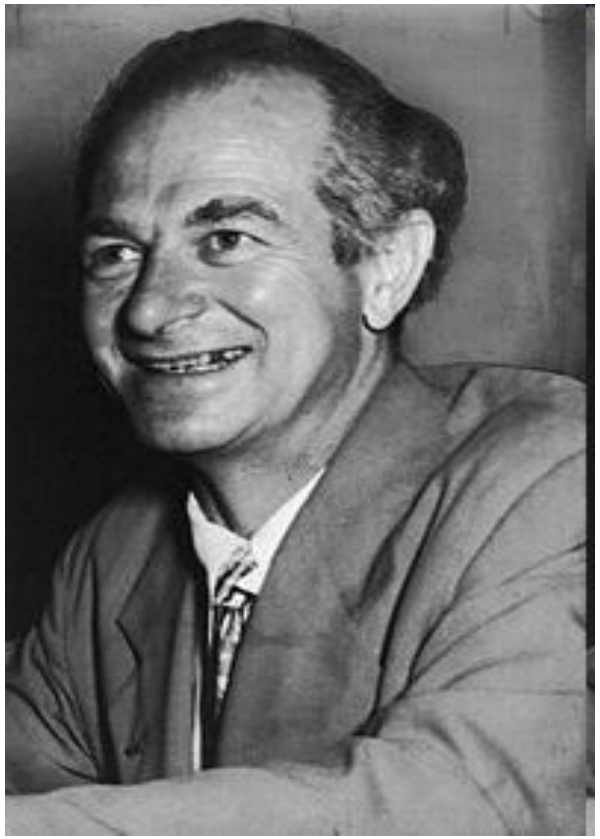
Вторичная структура белков



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

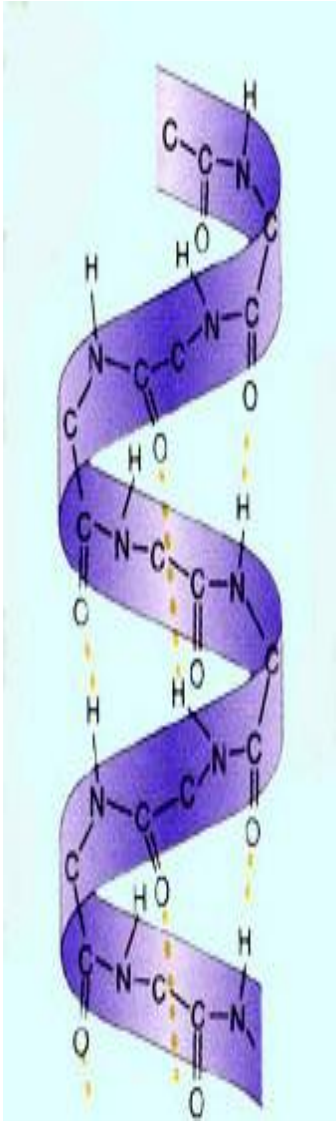


Лайнус Карл Полинг

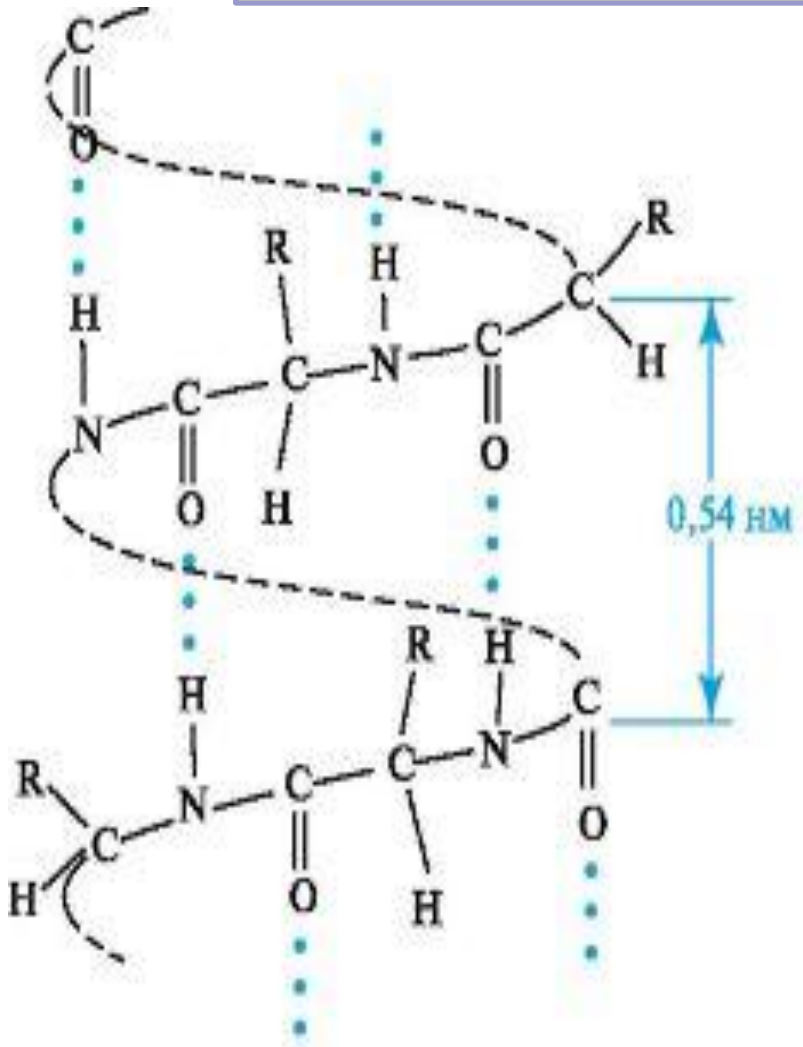


1901—1994
выдающийся американский химик и физик, общественный деятель.

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



α-спираль молекулы белка

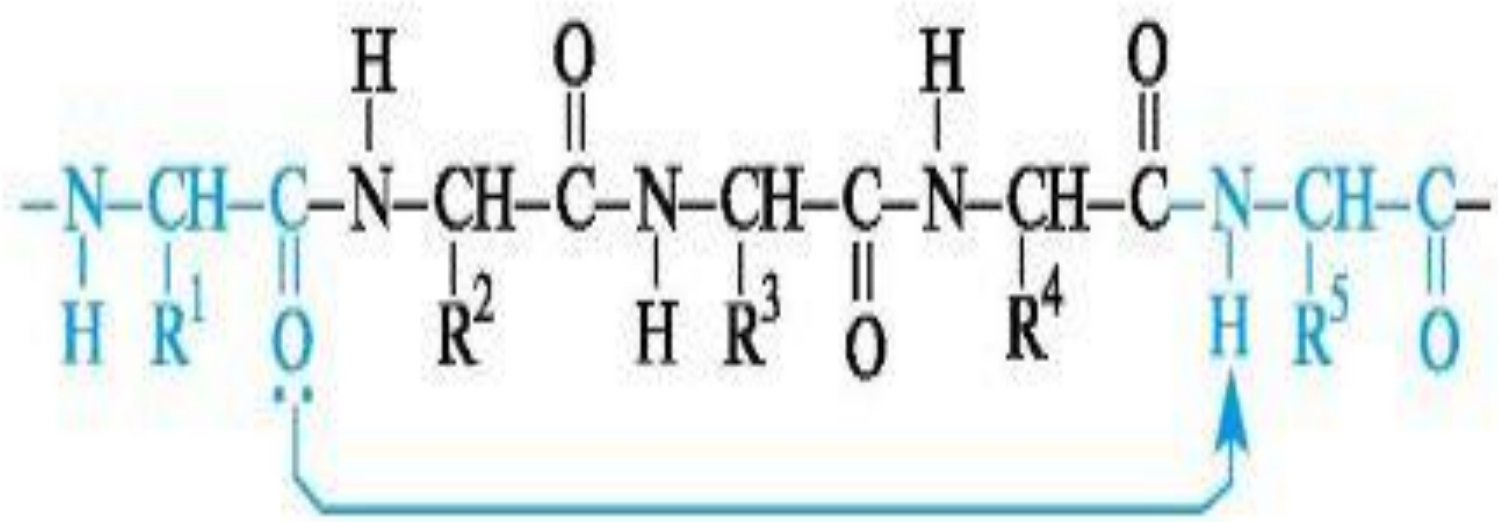


а

б

Водородные связи

α-спираль

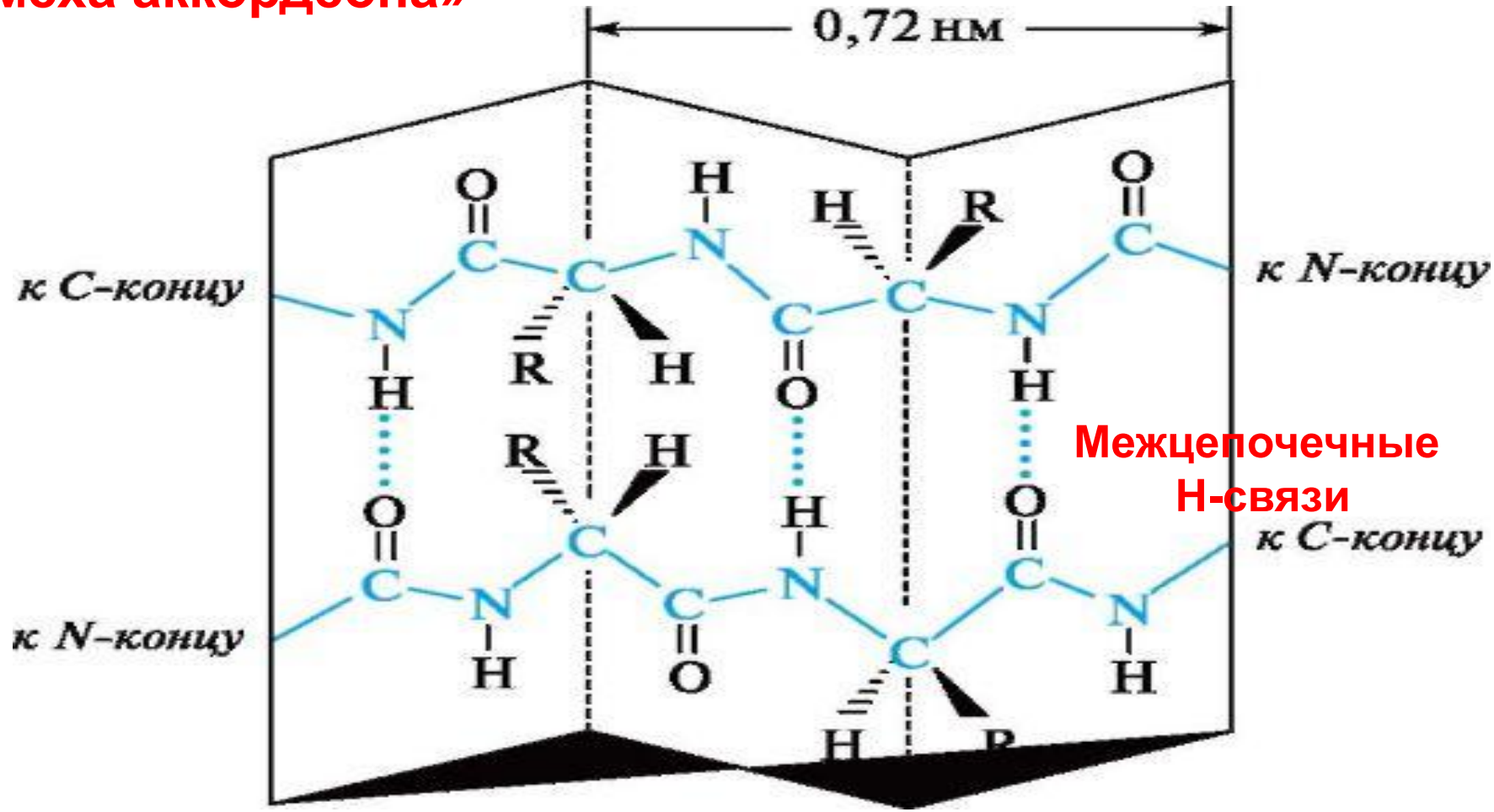


остаток АК образует водородную связь

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

β-Структура

«меха аккордеона»



(анти) параллельный β-складчатый слой (лист)

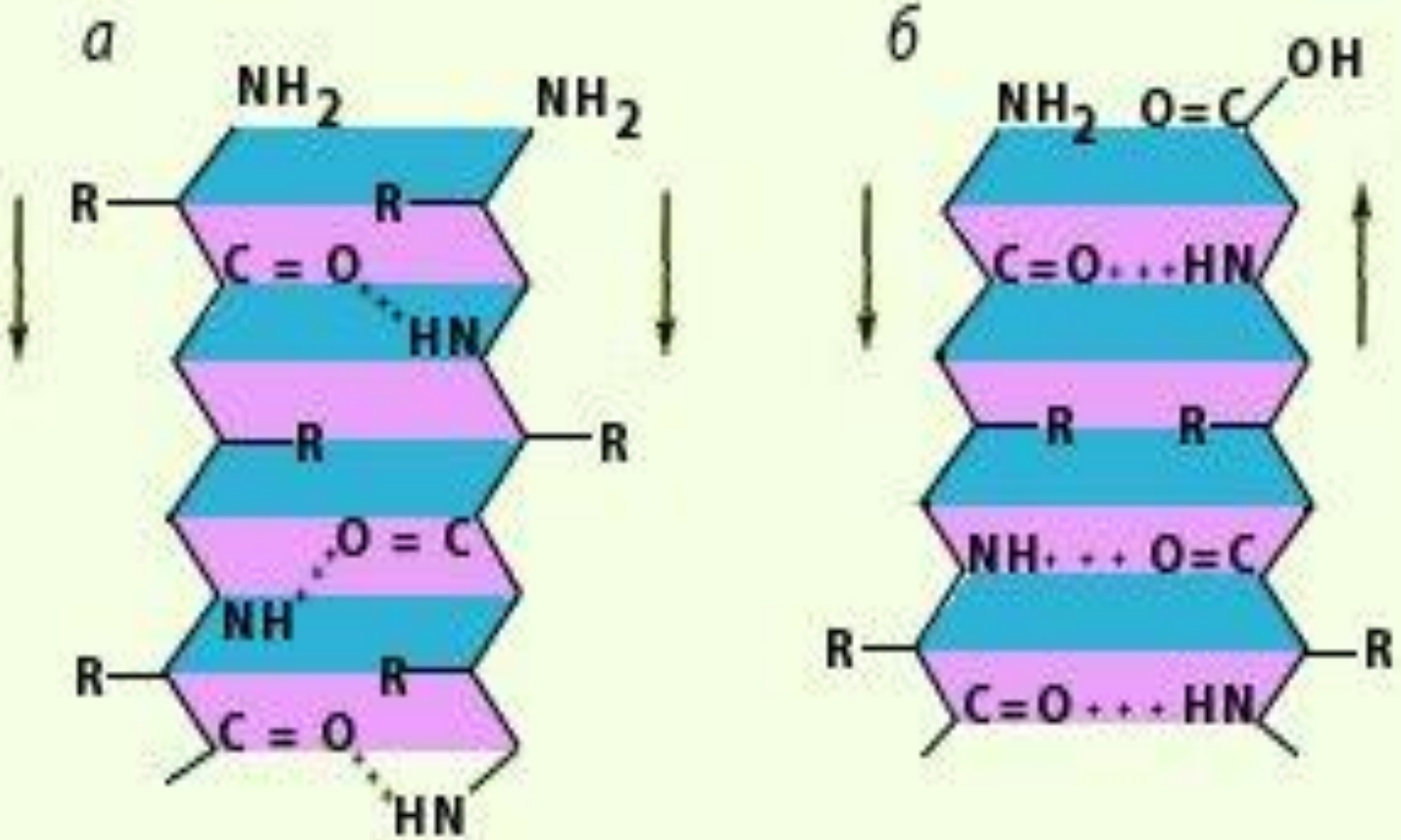
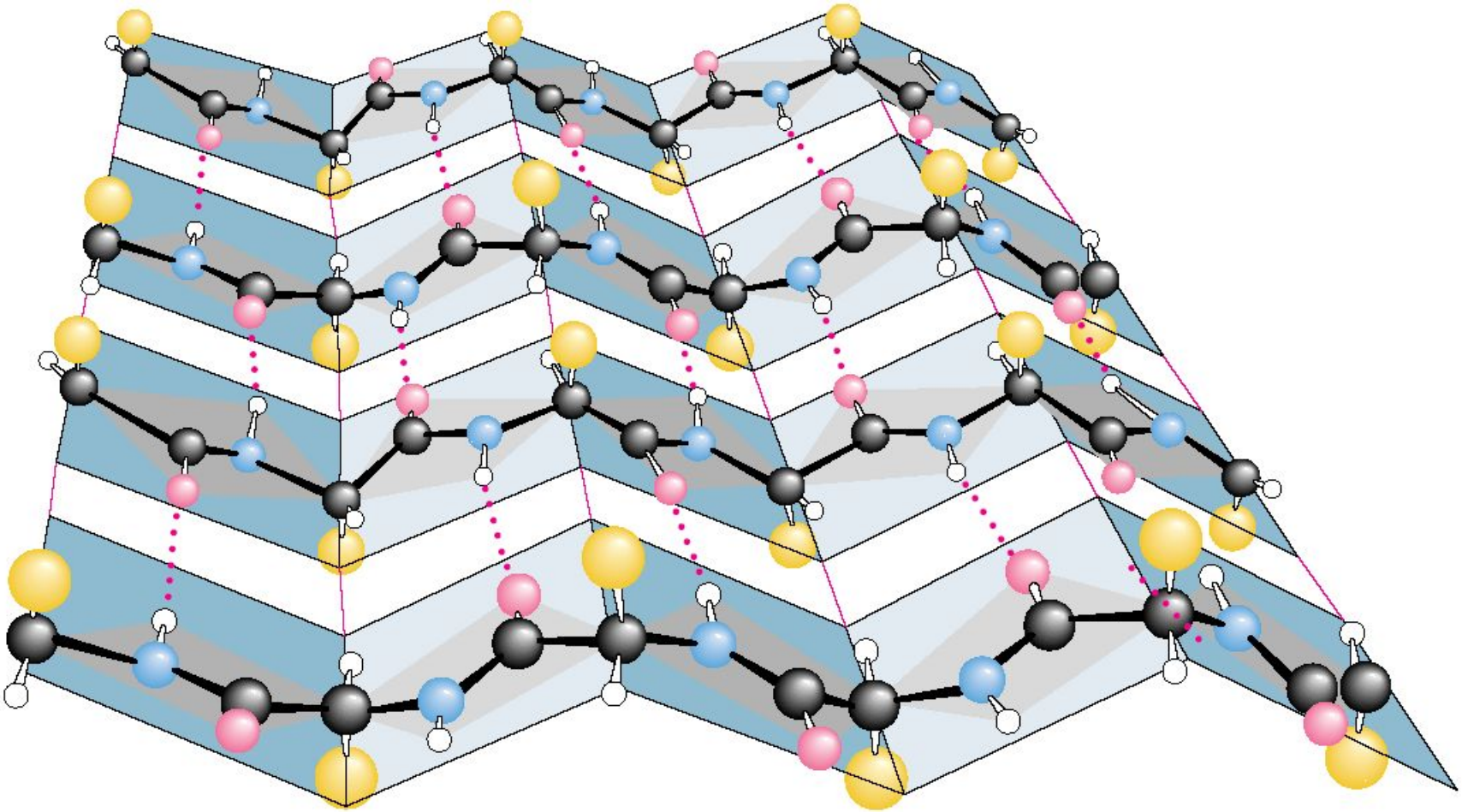


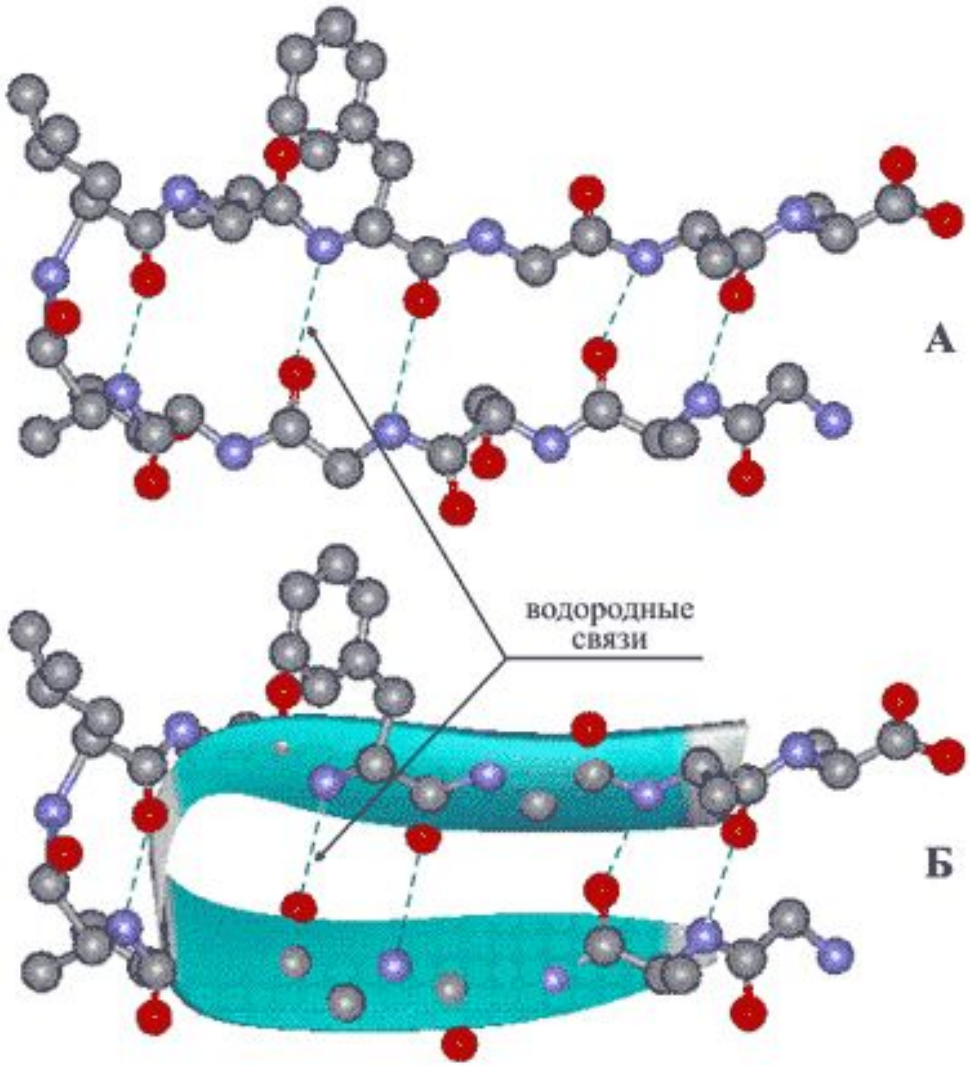
Рис. 3. Схематическое изображение β-структур:

а - параллельные цепи; б - антипараллельные цепи

β-структура белка

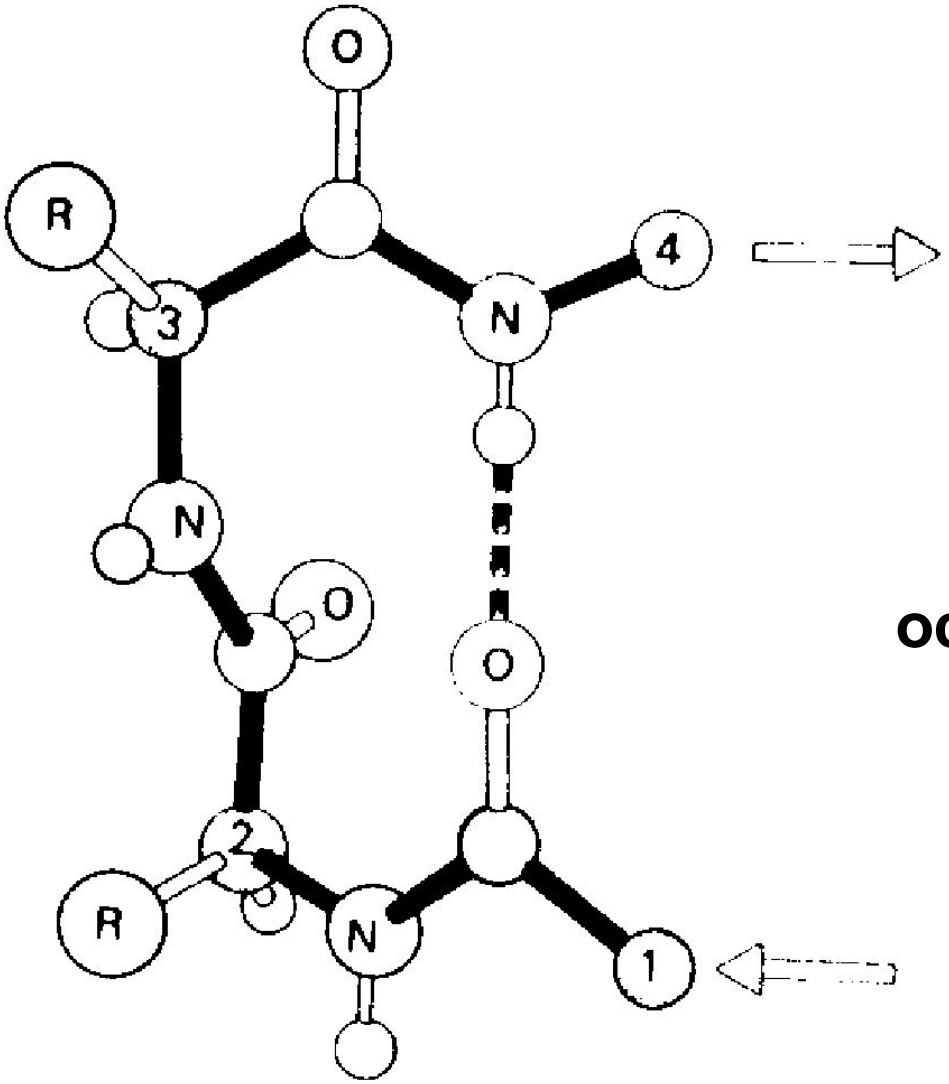


Вторичная структура белков



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).



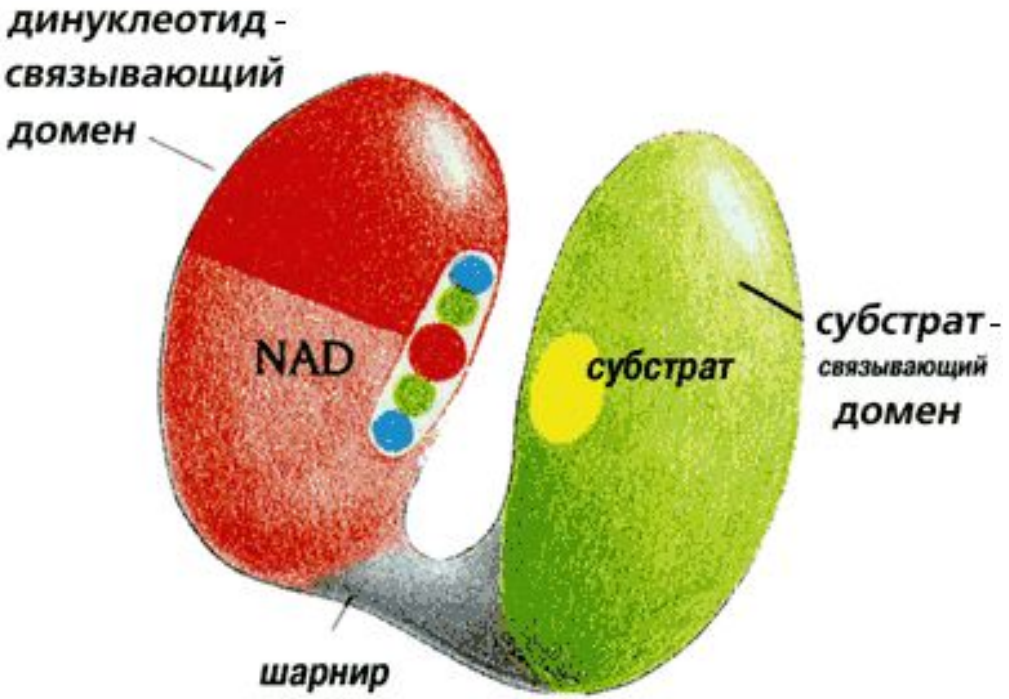
β-Изгиб.

β-Поворот

остатки пролина и глицина и стабилизируется межцепочечными водородными связями.

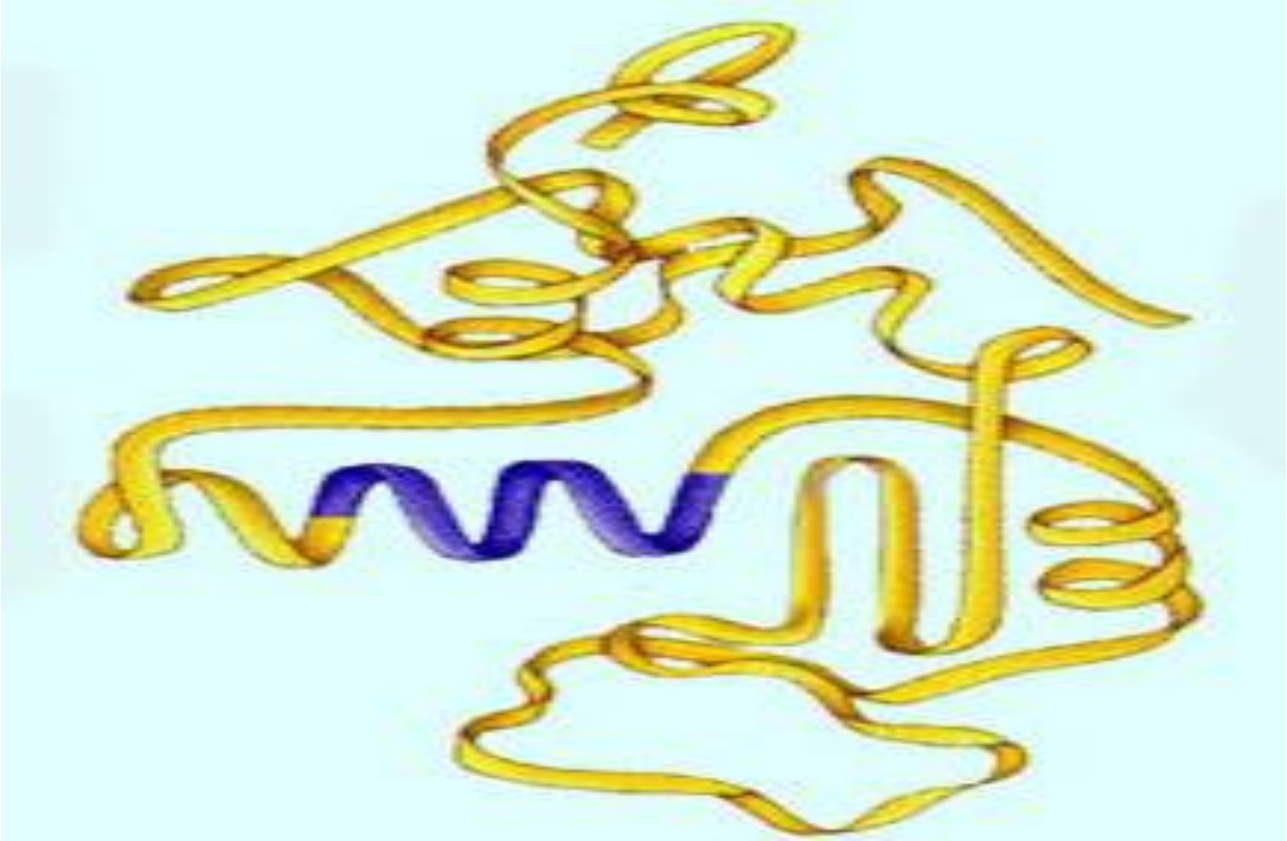
Начиная с молекулярной массы примерно 14 — 16 кДа прослеживается тенденция к формированию белковой молекулы из двух (и более) в той или иной мере независимо образованных глобул, каждая из которых имеет свое гидрофобное ядро. Такие глобулы — **домены** — формируются различными отрезками одной и той же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

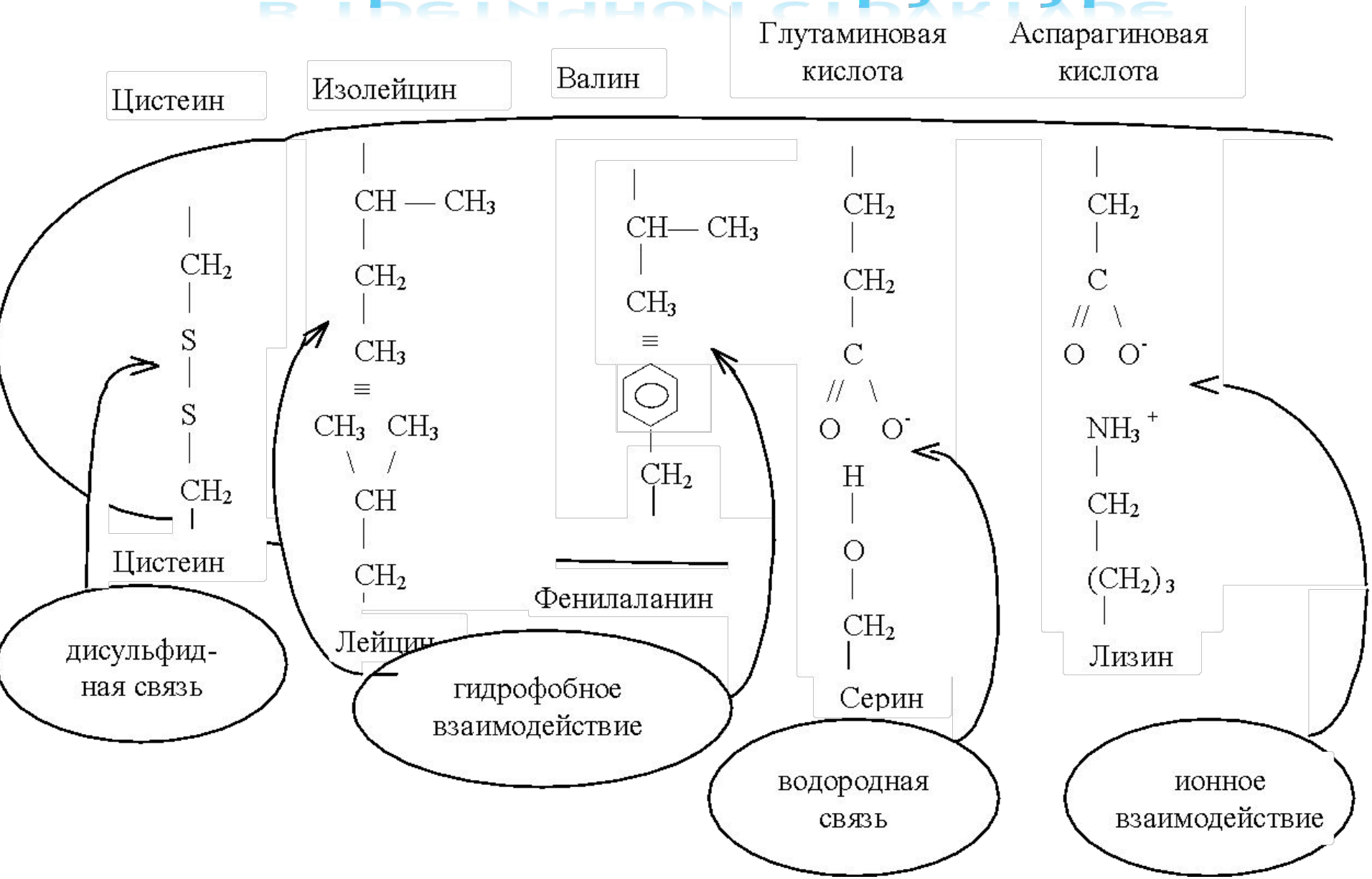


Третичная структура

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

Третичной структурой белка называется способ укладки полипептидной цепи в пространстве

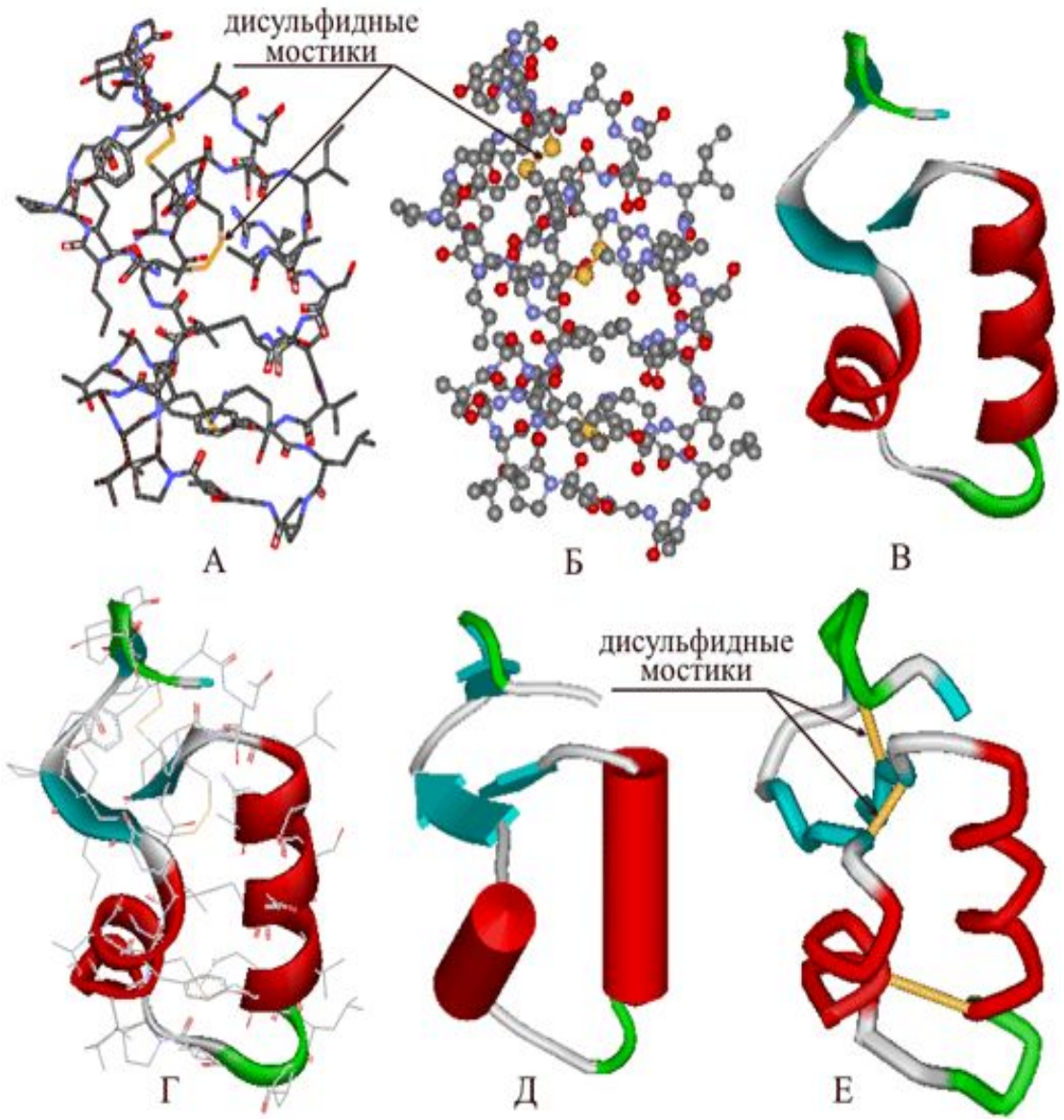
Взаимодействия остатков АК в третичной структуре



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.

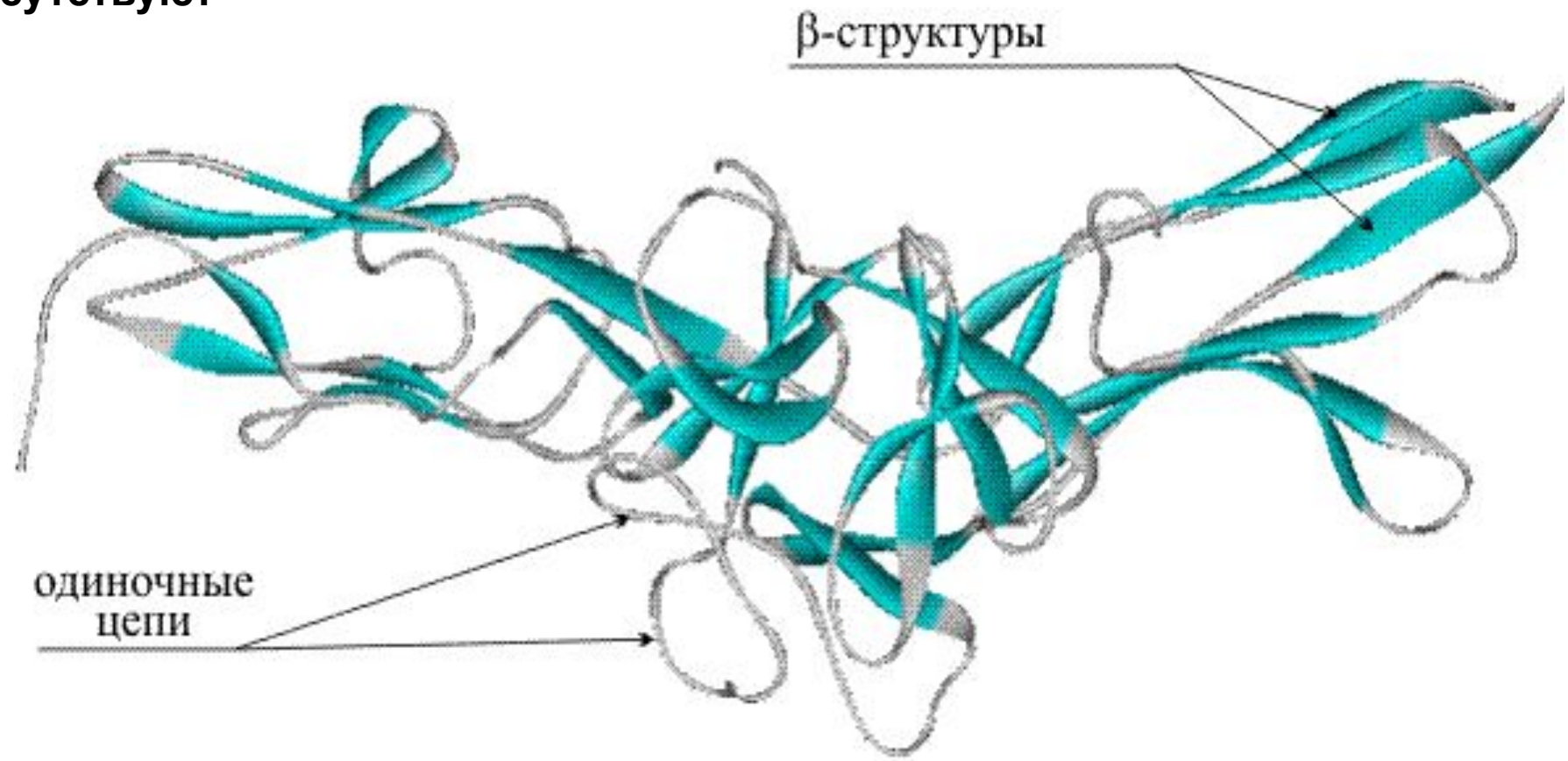
Д – упрощенное изображение третичной структуры.

Е – третичная структура с дисульфидными мостиками.

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

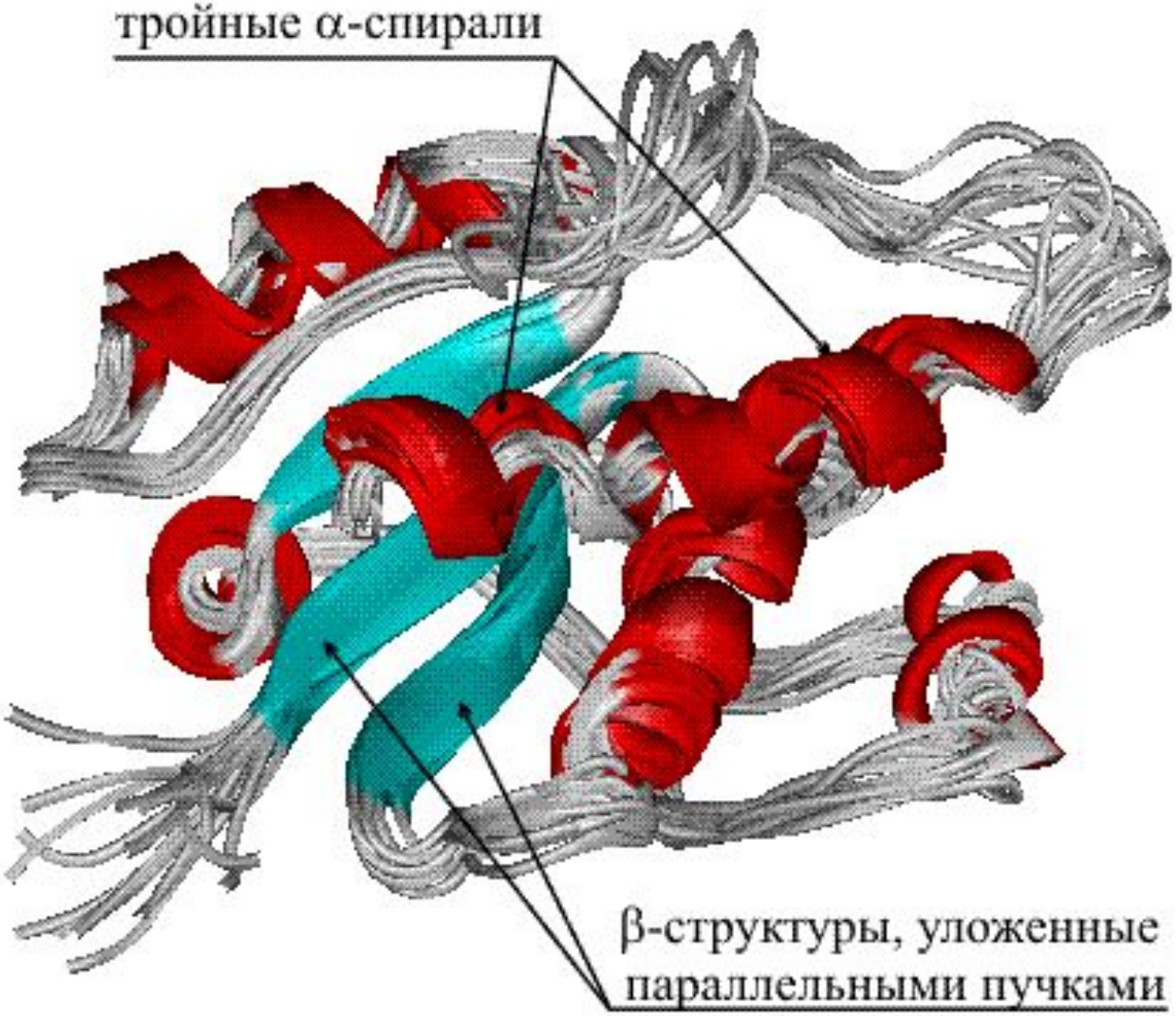
Фибриллярные белки

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

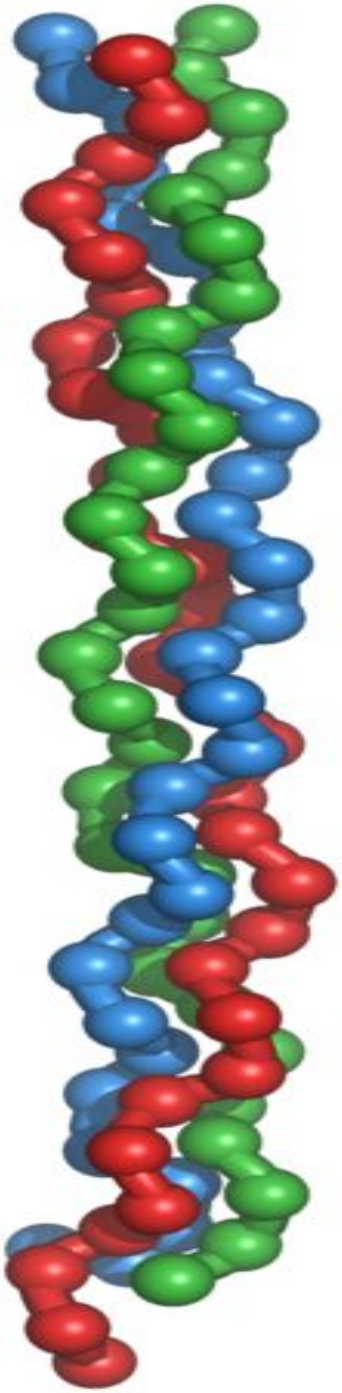
Коллаге́н — фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма (сухожилие, кость, хрящ, дерма и т. п.) и обеспечивающий ее прочность и эластичность.



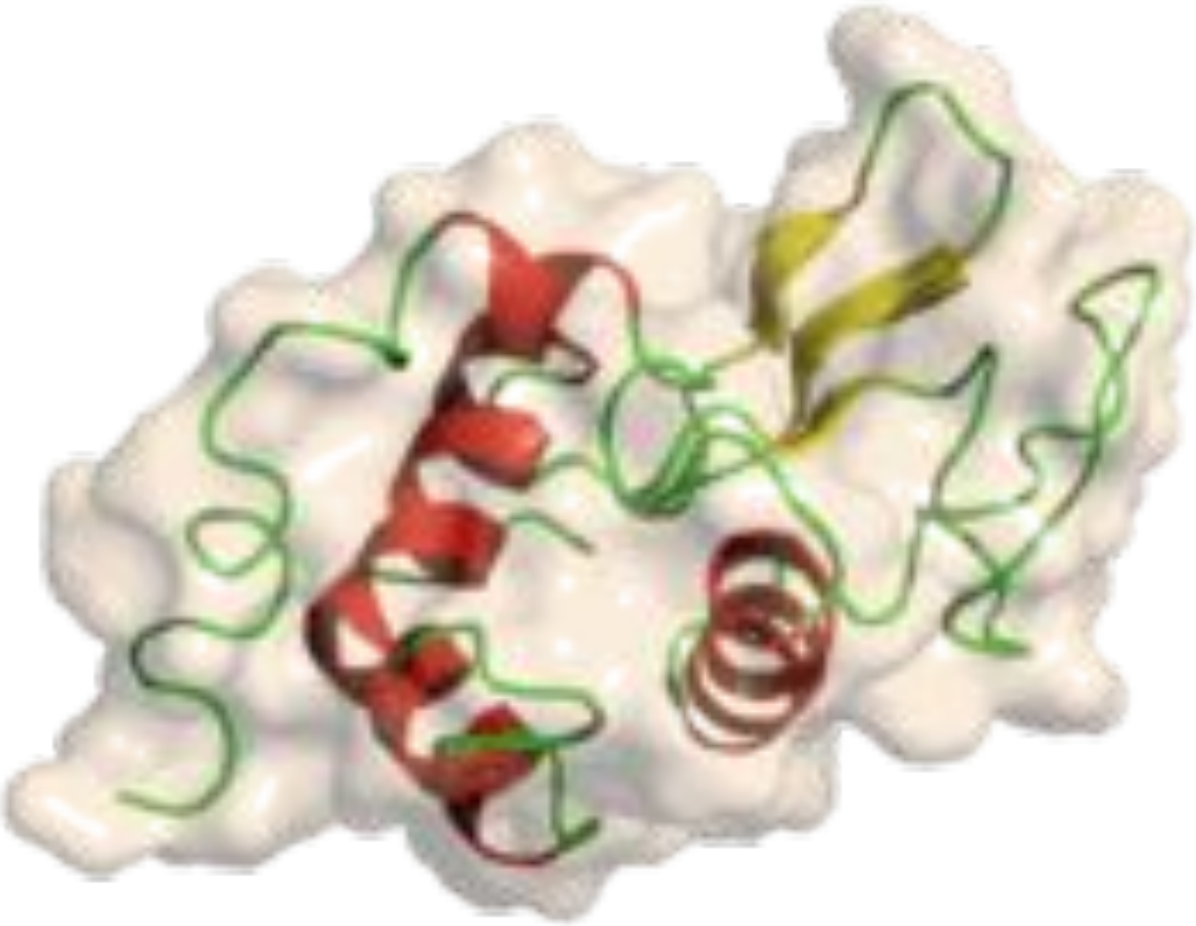
НАДМОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА ФИБРИЛЛЯРНОГО БЕЛКА КОЛЛАГЕНА. На примере коллагена можно видеть, что в образовании фибриллярных белков могут участвовать как α-спирали, так и β-структуры.

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 30(кДа, длина 300 нм, толщина 1,5 нм.

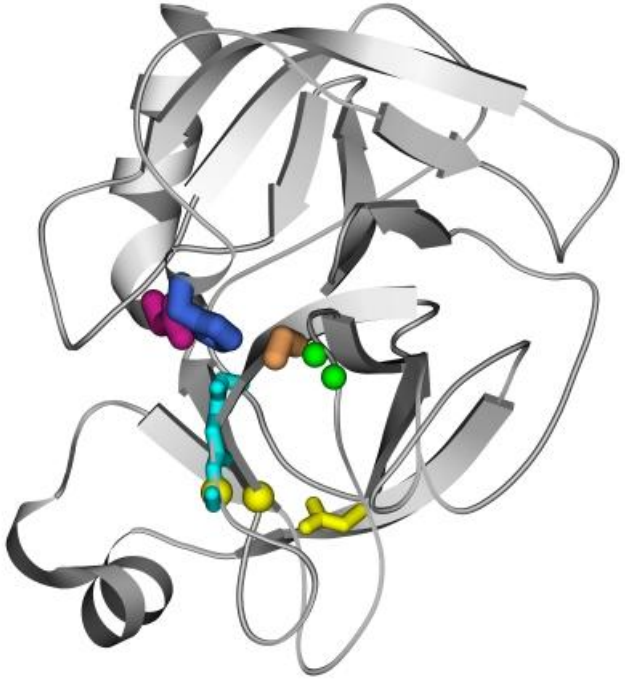


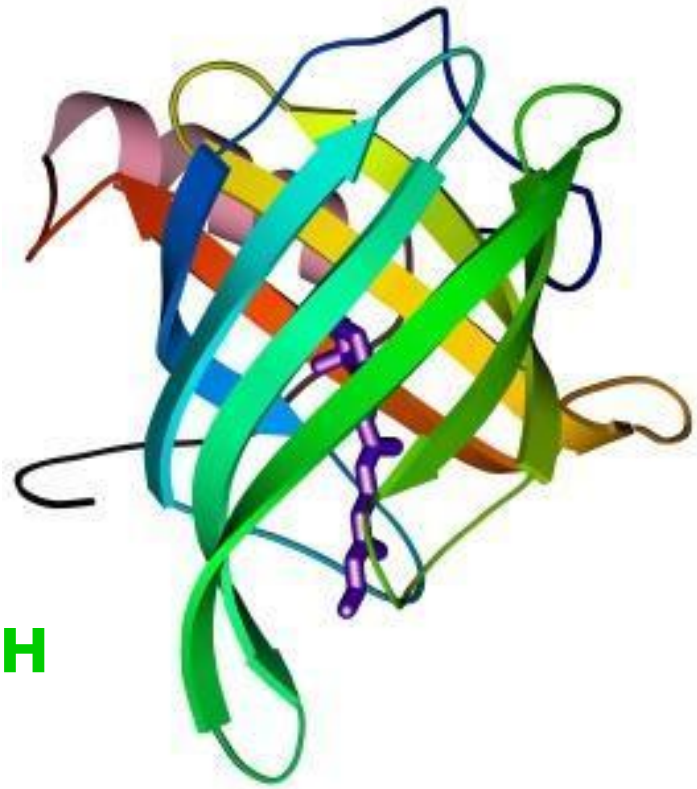
Структура лизоцима (мурамидазы).



Трёхмерная структура лизоцима

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



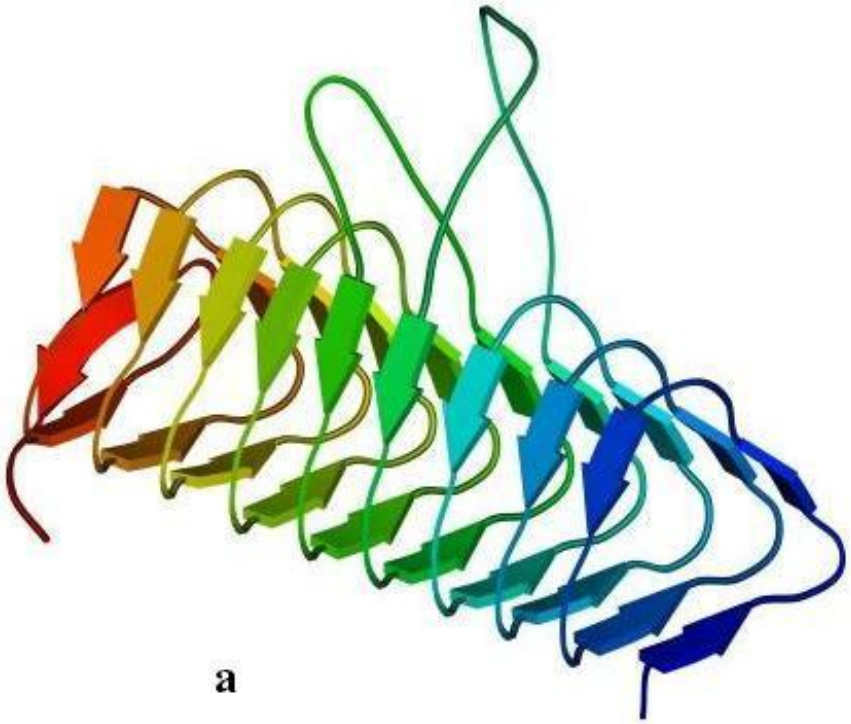


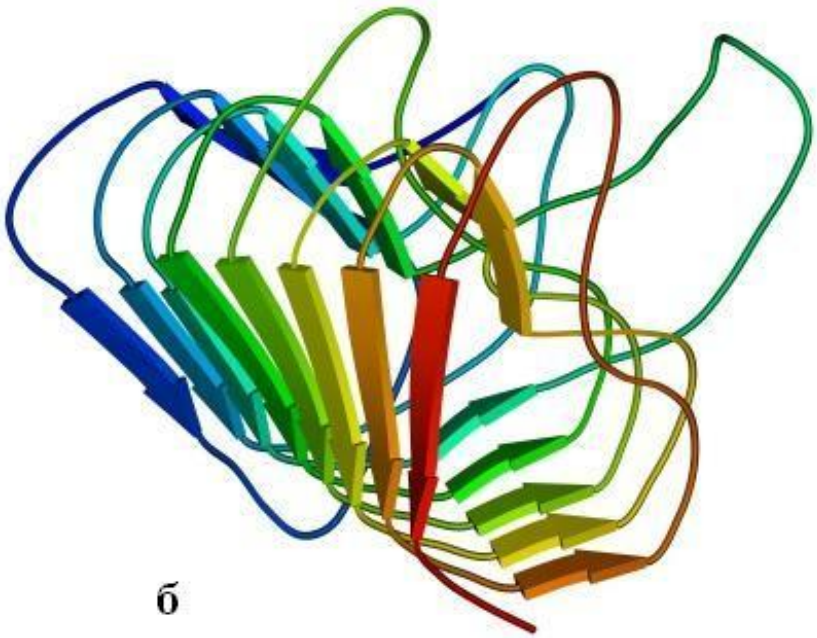
Сериновая протеаза - трипсин

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

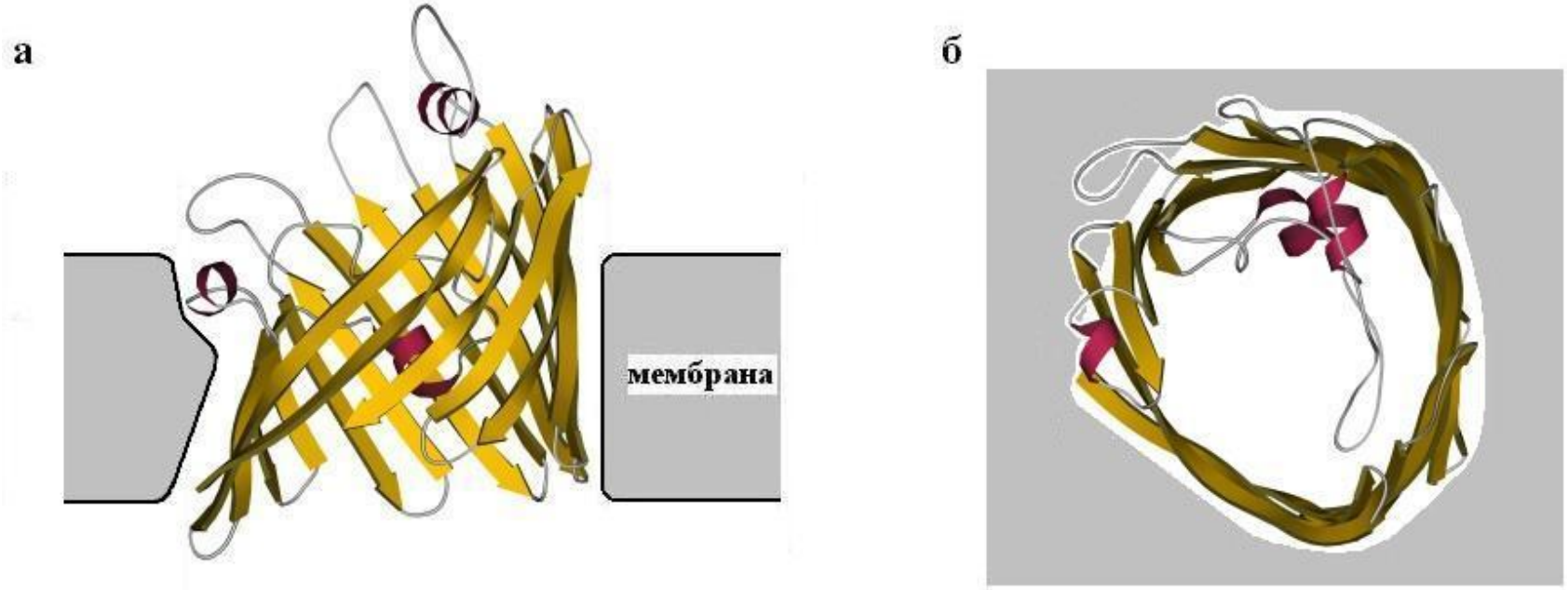




ацилтрансфераза **пиктатлиаза С**

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

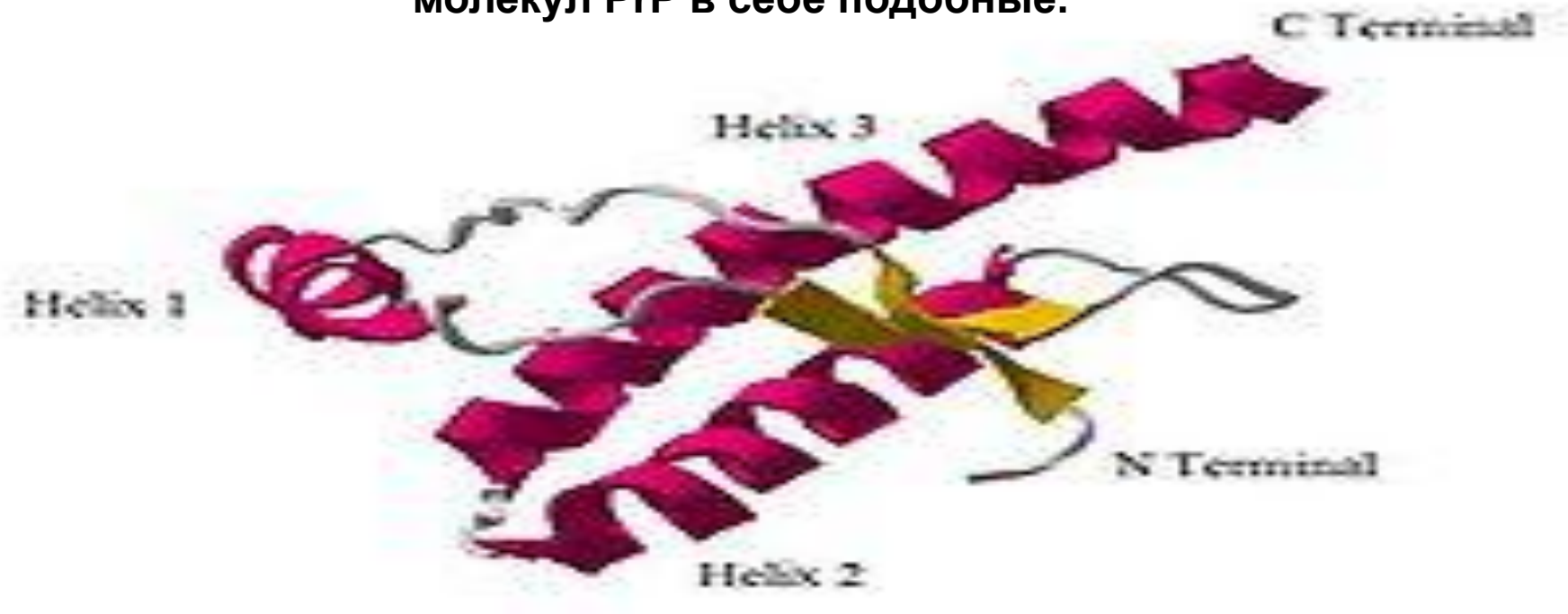
Порины - трансмембранные белки, представляющие собой гидрофильные поры в липофильной мембране



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” PrPC, которую можно обнаружить в здоровых клетках и “патологической” – PrPSc, которая является прионом. Для PrPC формы характерно преобладание α-спиралей, а для PrPSc – наличие β-складчатых слоёв.

Губчатые энцефалопатии

дегенеративное изменение мозга под воздействием инфекции или аномальных белков - ПРИОНОВ

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

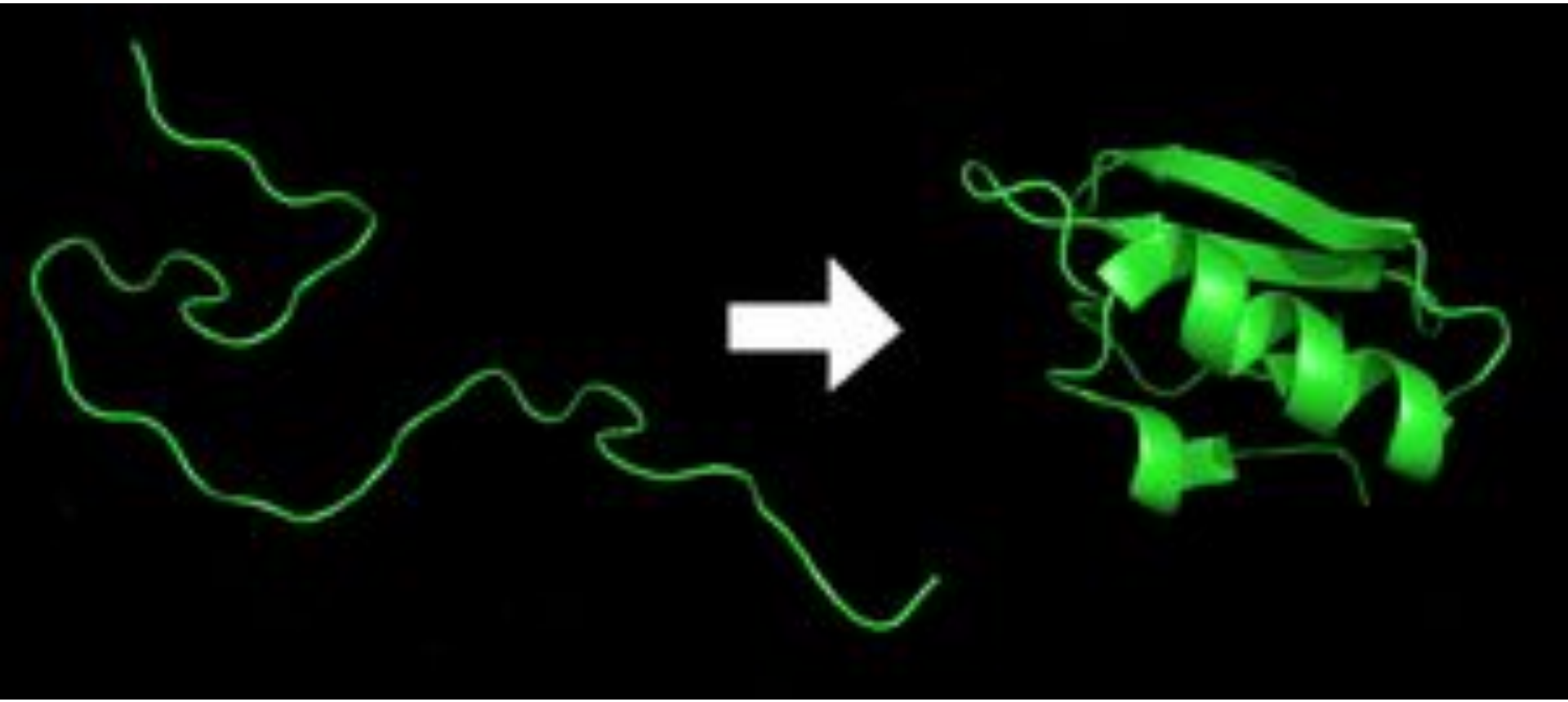
*** скрепи * коровье бешенство**

Лечения прионных инфекций не существует.

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

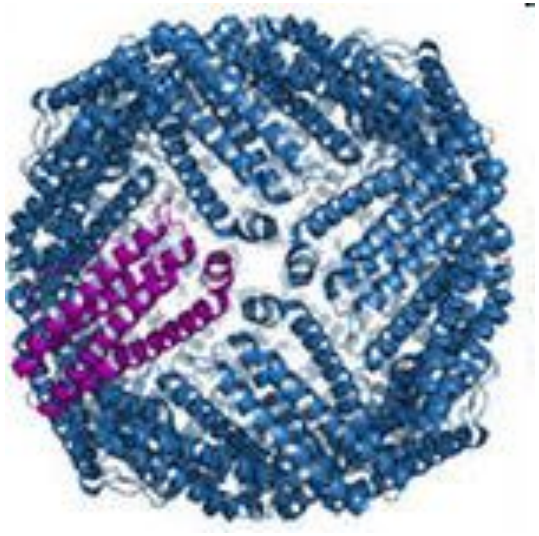
- **Проявляется болезнь медленно прогрессирующими нарушениями памяти и мыслительных функций (деменцией), которые в итоге приводят к смерти.**
- **Образование прионов может произойти спонтанно, быть результатом наследуемой мутации соответствующего гена или возникнуть при попадании прионов извне – при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

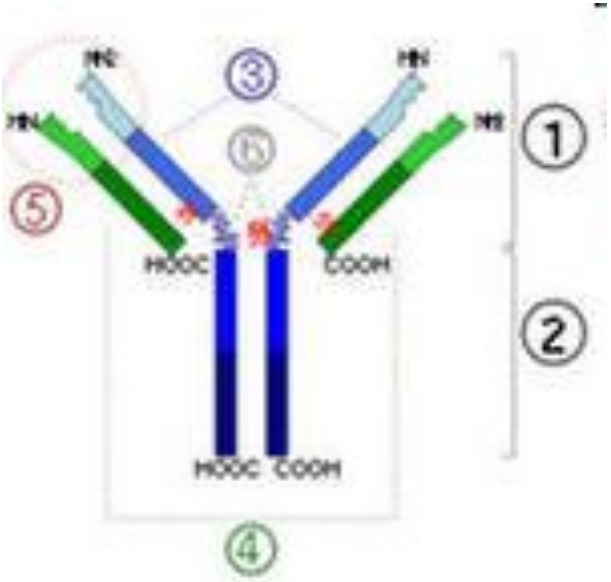
*Фолдинг – спонтанное сворачивание белковой цепи с образованием уникальной нативной третичной структуры.



белки-шапероны

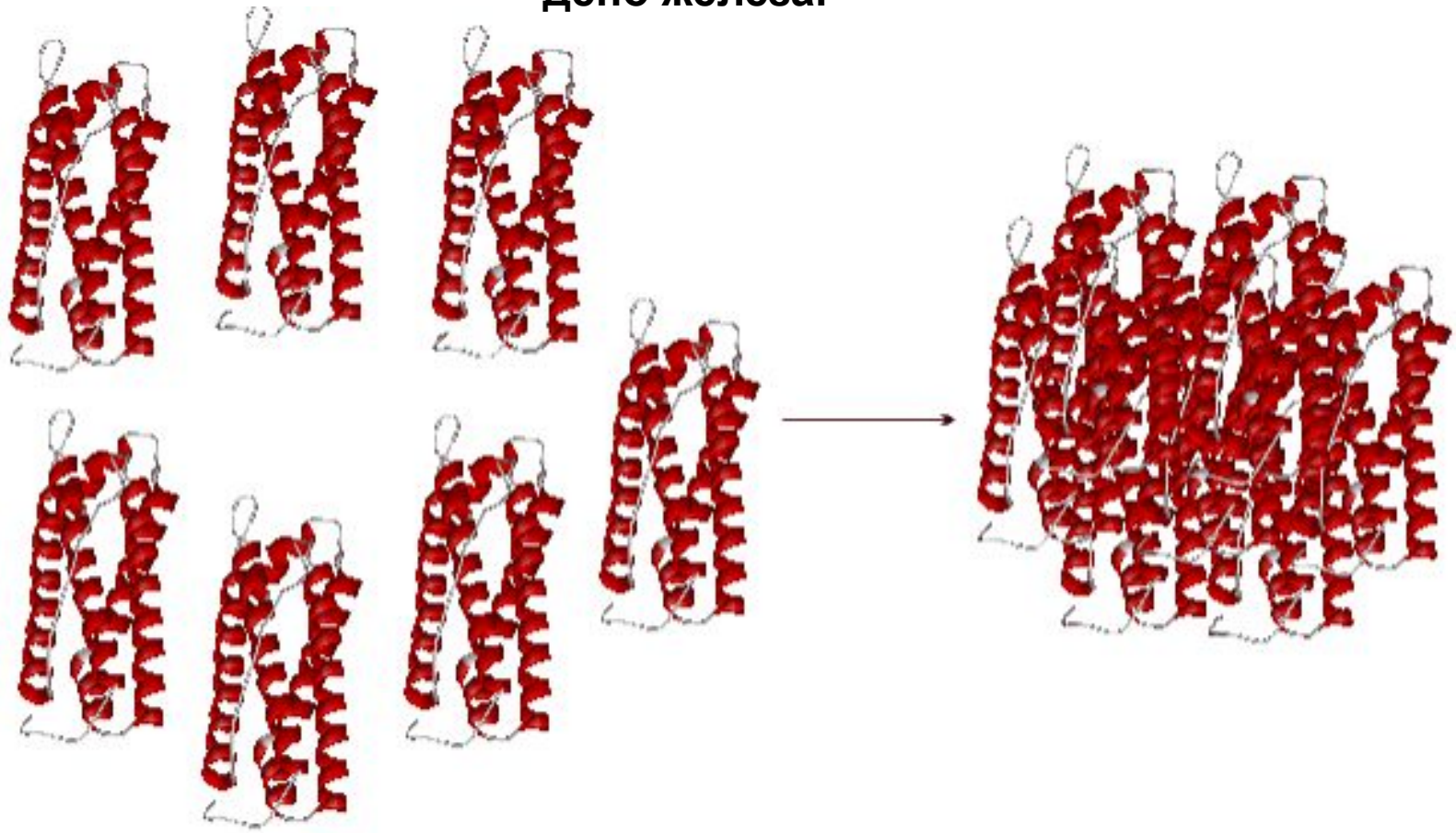
Под **четвертичной структурой** подразумевают способ укладки в пространстве отдельных полипептидных цепей (одинаковых или разных) с третичной структурой, приводящий к формированию единого в структурном и функциональном отношениях макромолекулярного образования (**мультимера**). Каждая отдельная полипептидная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



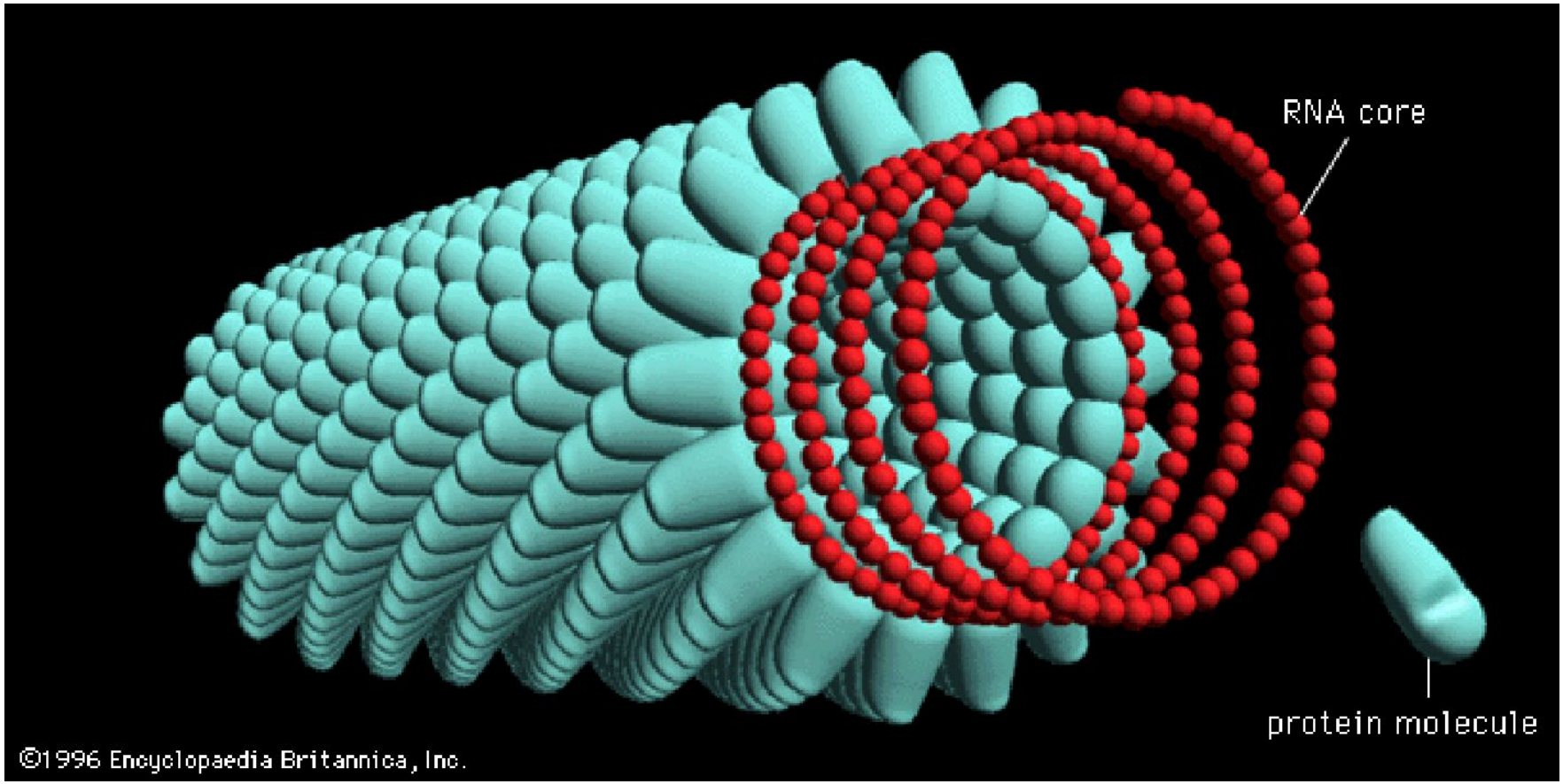


Четвертичная структура белков

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

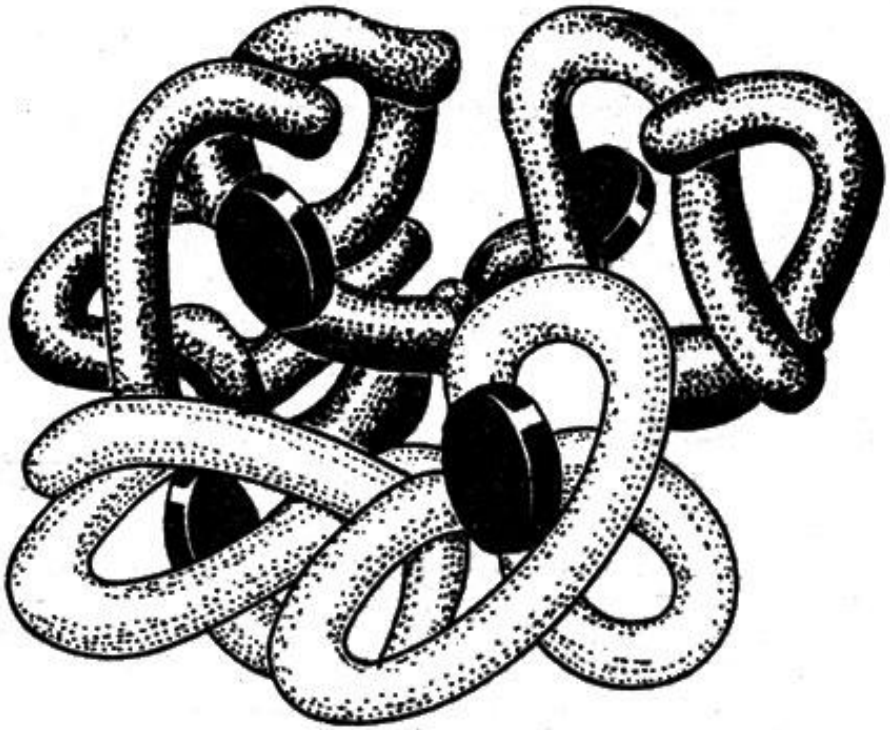


Пример четвертичной структуры - вирус табачной мозаики:

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

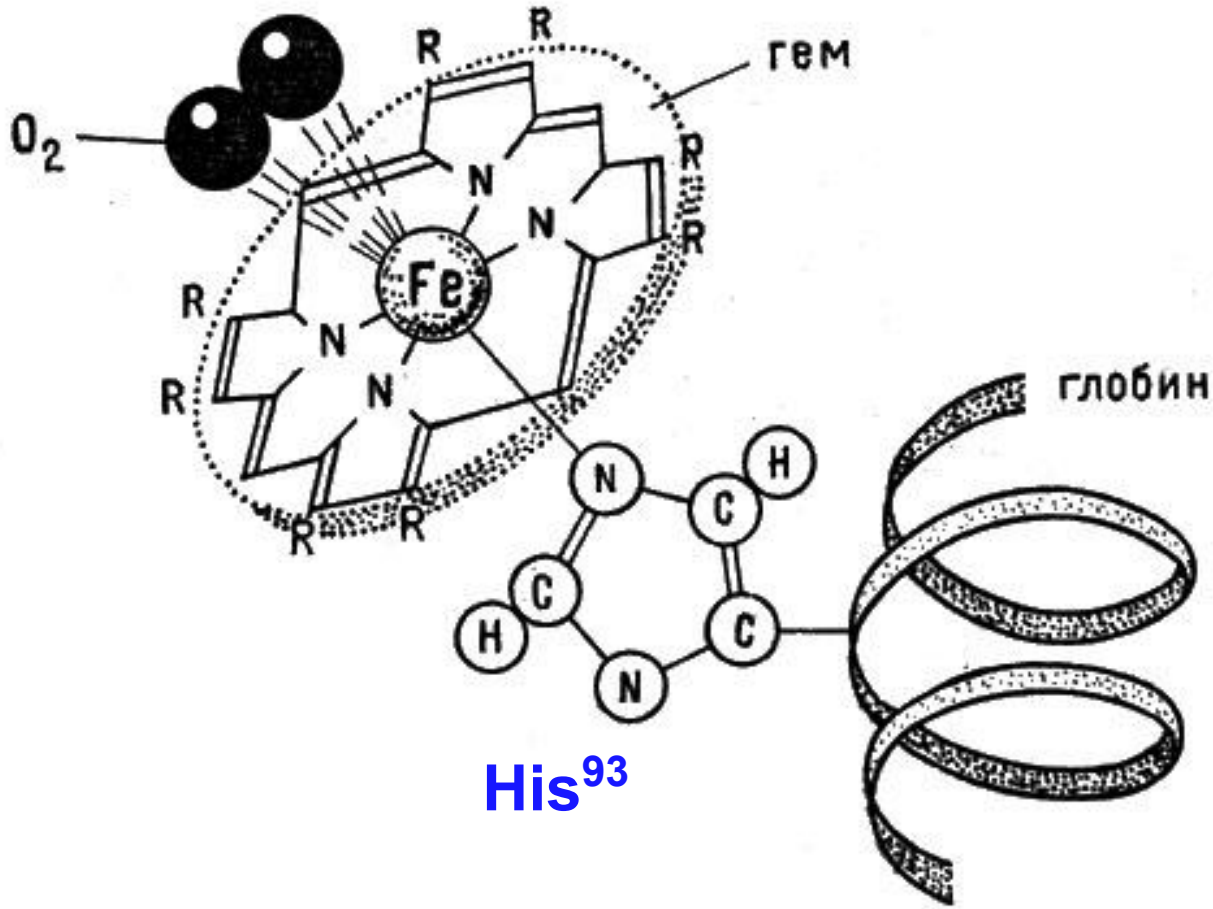
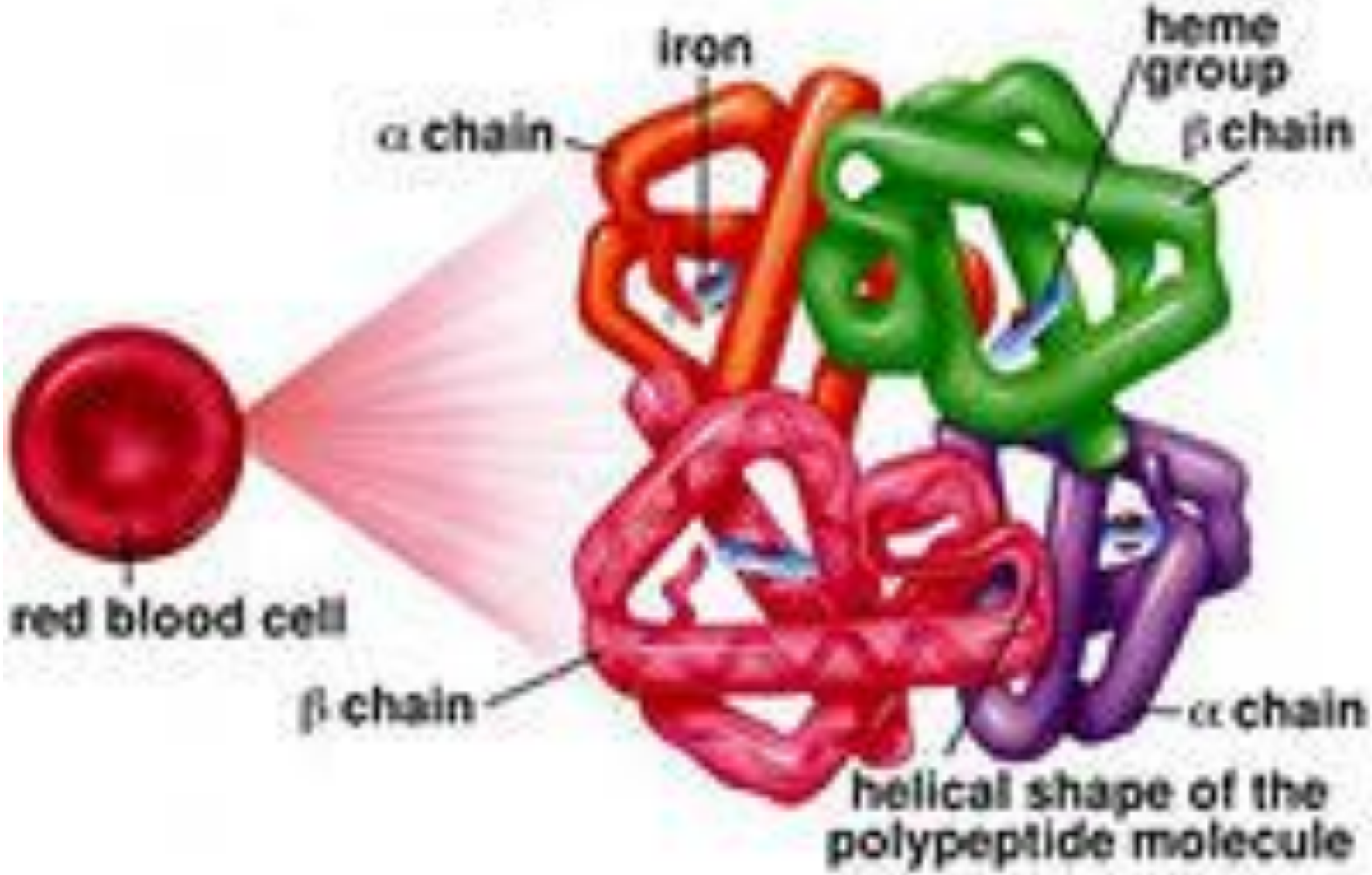
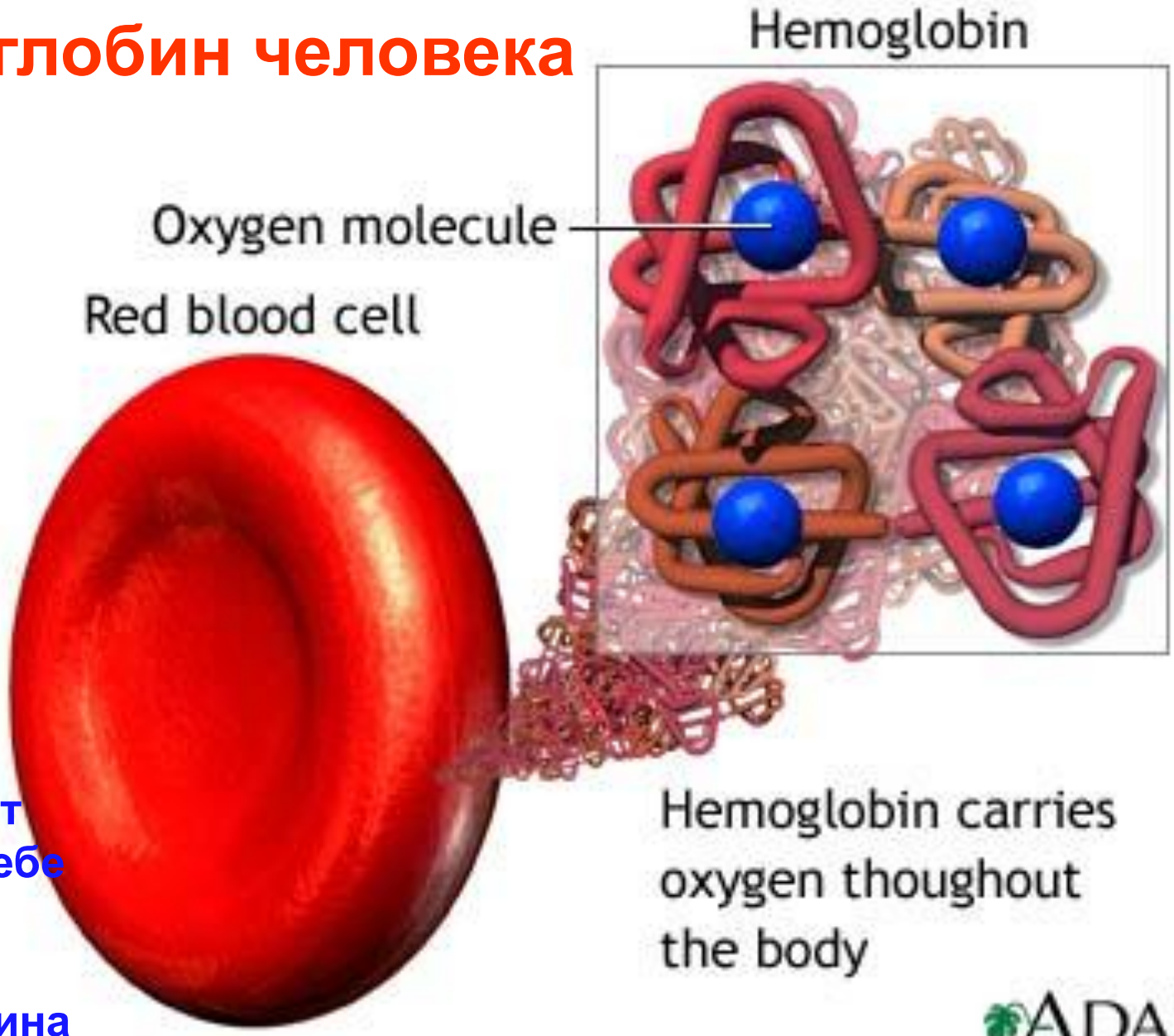


Схема связывания кислорода гемоглобином

Hemoglobin Molecule

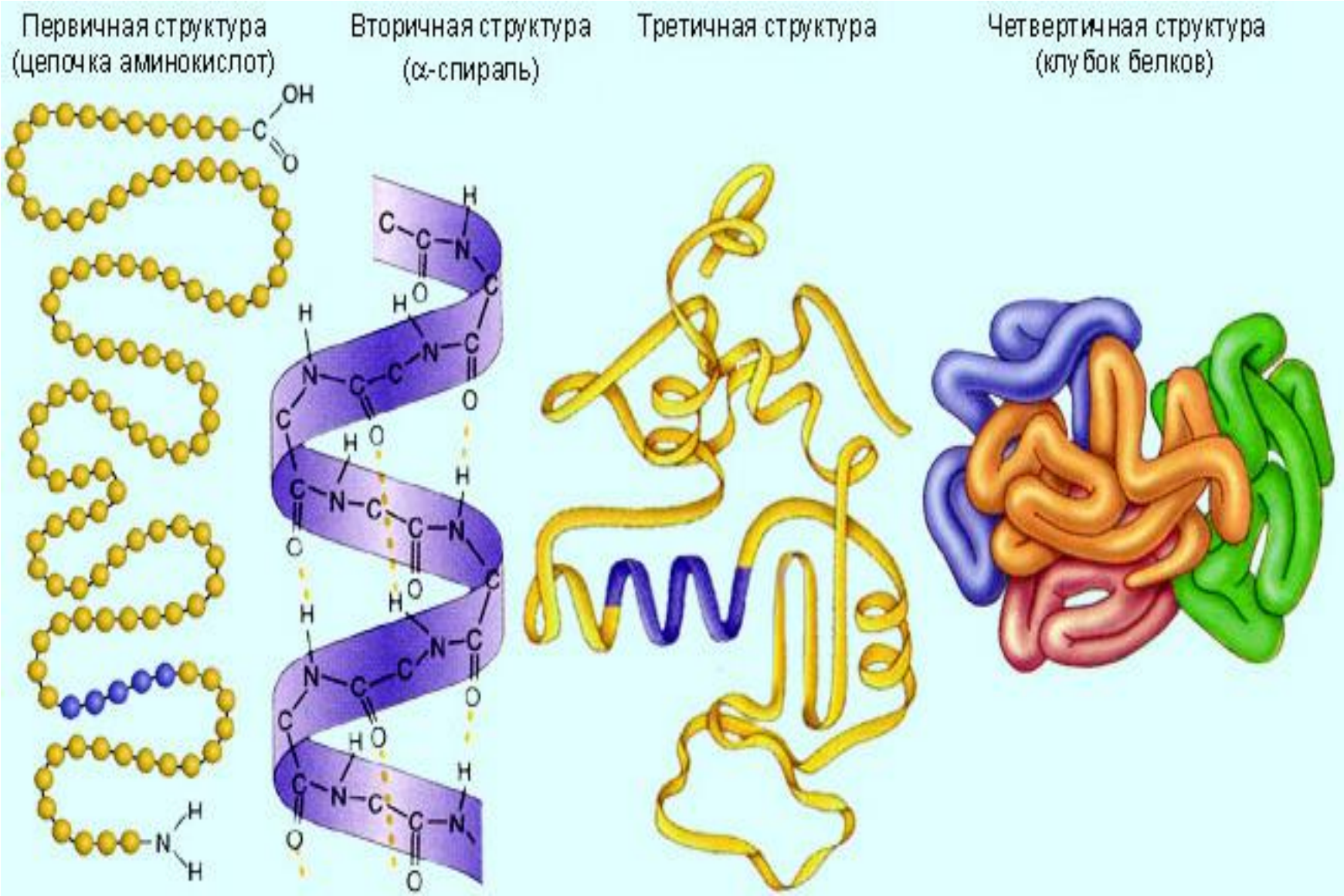


Гемоглобин человека



Каждый эритроцит несёт в себе 280 млн. молекул гемоглобина

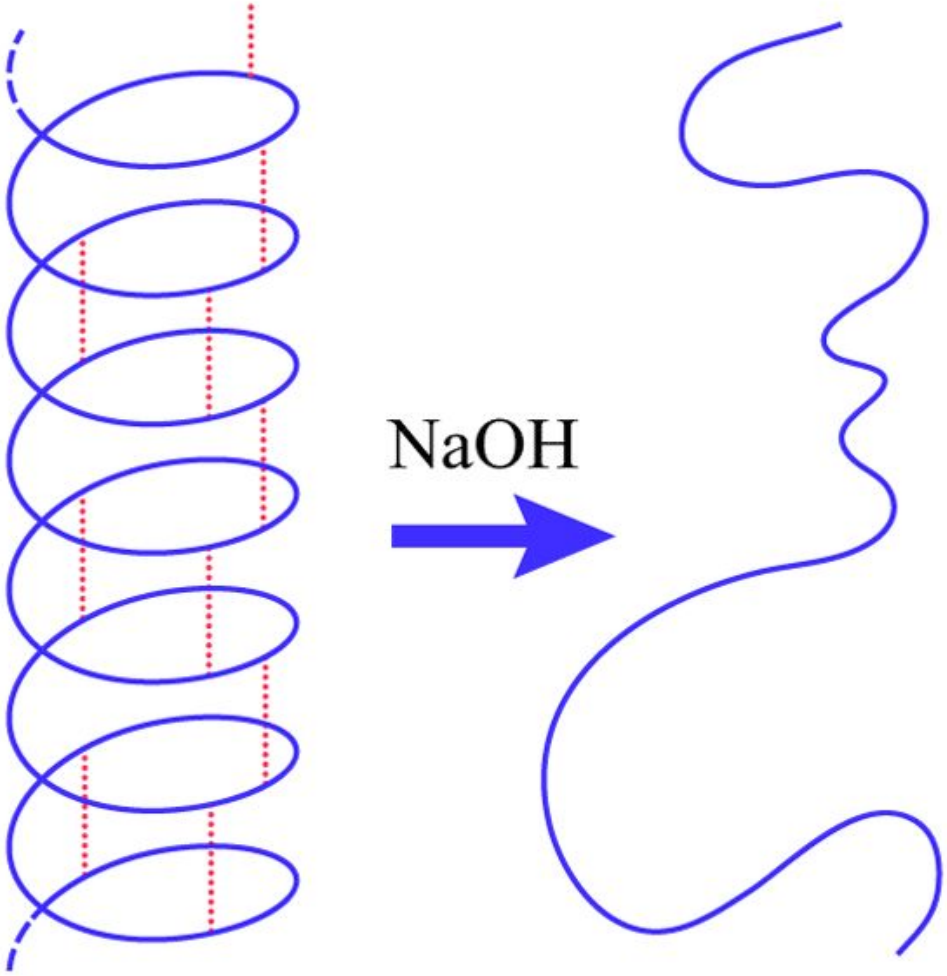
Строение белковой молекулы



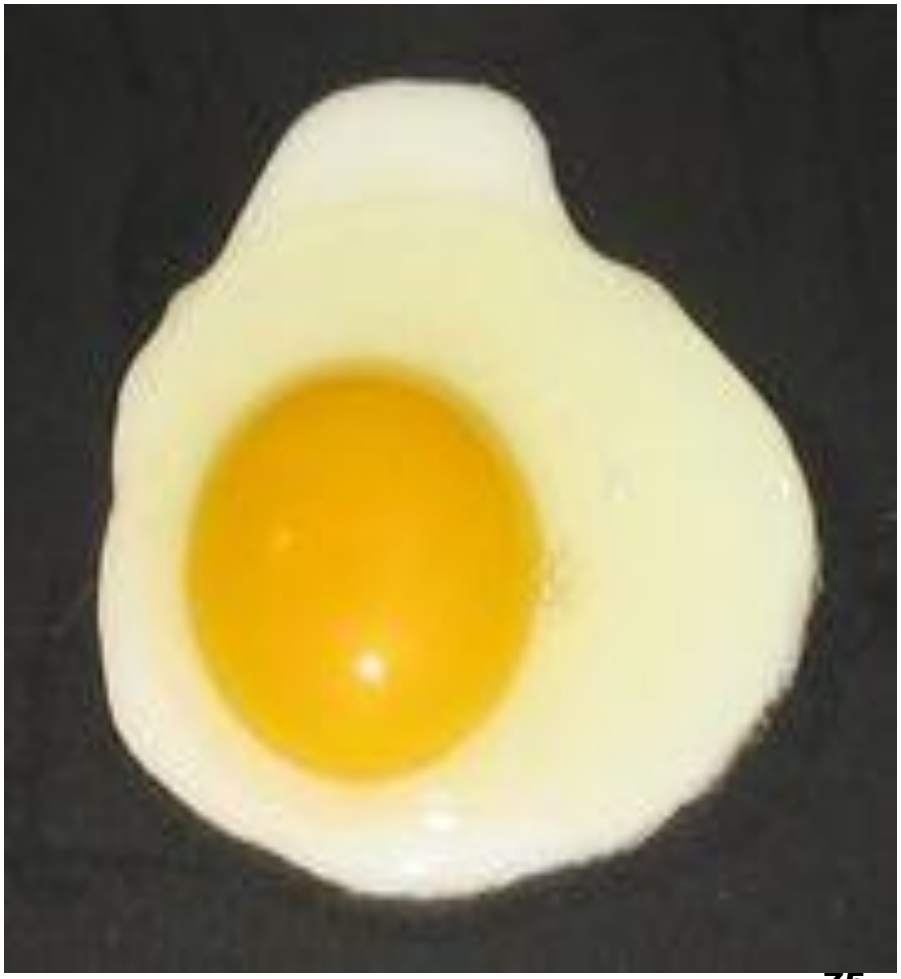
Денатурация белков

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!!!