
ЛЕКЦИЯ 1

ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЦИТОЛОГИИ

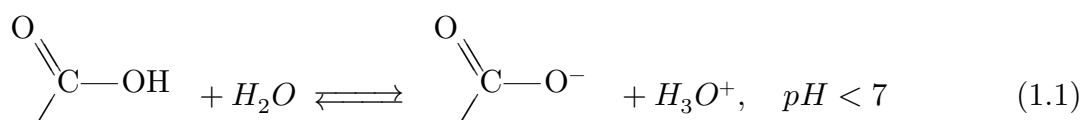
1. Основные понятия. Функциональные группы органических молекул

Живая клетка — сложно устроенная система, главное свойство которой заключается в способности саморегуляции и самовоспроизведения. Это значит, что для питания ей нужны определённые элементы, список которых конечен, с помощью которых клетка выстраивает себя и размножается. Задача цитологии — понять, как клетка осуществляет процессы, которые происходят внутри неё.

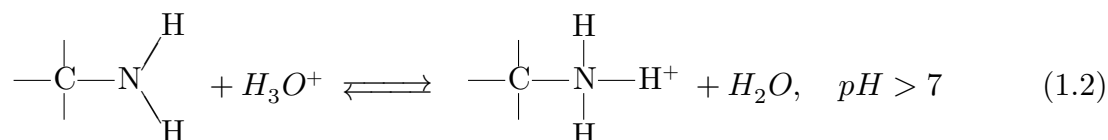
В основном, клетка состоит из различных органических веществ. В состав соединений, из которых состоит клетка, входят следующие элементы: Н (I), О (II), С (IV), N (III), Р (V), S (II). Элементы указаны с теми валентностями, которые они чаще всего проявляют в органических соединениях, безусловно, они (кроме водорода) могут проявлять и другие валентности.

Для общей классификации органических молекул рассматривают их **функциональные группы**.

Карбоновые кислоты обладают следующим свойством:

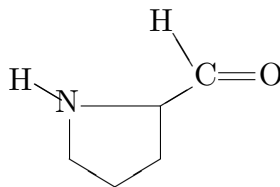


Амины присоединяют к себе дополнительный протон и повышают рН раствора:



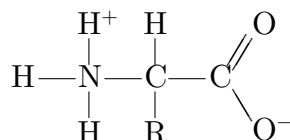
! Конспект не проходил проф. редактуру, создан студентами и, возможно, содержит смысловые ошибки. Следите за обновлениями на lectoriy.mipt.ru.

В данной формуле буква R обозначает радикал. Радикалов всего 19 типов, соответственно, получаем 19 аминокислот. Кроме того, существует двадцатая аминокислота — пролин, которая отличается циклической структурой молекулы:

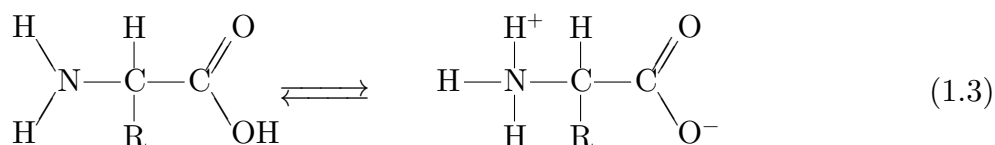


Строго говоря, это не аминокислота, а эминокислота, так как аминогруппы, как таковой, у этой молекулы нет.

Исходя из свойств карбоновых кислот и аминов, описанных выше, протон от карбоксильной группы переходит в аминогруппе и молекула аминокислоты в обычных условиях выглядит следующим образом:

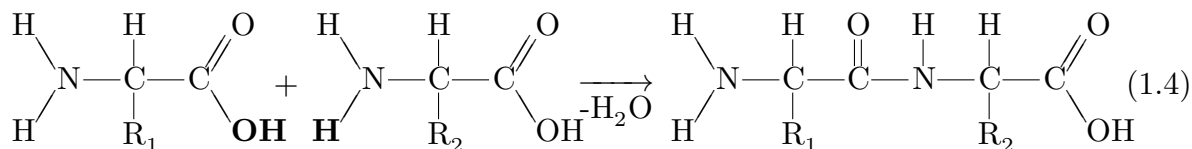


В растворе имеется равновесие вида:



Это подразумевает, что в растворе имеются как начальное и конечное состояния молекулы, так и все промежуточные состояния. Например состояние, когда протон уже отделился от карбоксильной группы, но ещё не присоединился к аминогруппе.

Чтобы составить полимер, возьмём две молекулы аминокислоты и соединим их до **дегидратации**, то есть отделим молекулу воды, составленную из выделенных жирным частями аминокислот.



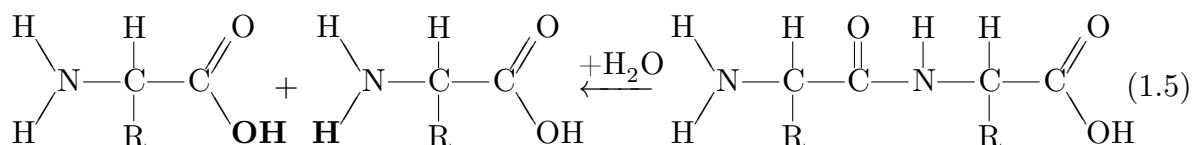
Следует понимать, что именно таким образом процесс в клетке почти никогда не происходит, на самом деле он более сложный. Записанная реакция называется реакцией **дегидратации**, так как в её процессе происходит отделение молекулы воды. Вещество, которое получилось в результате такой реакции называется **димер** (буквально означает "две части"), так как составлено из двух простейших звеньев — мономеров. Так же это вещество можно назвать **дипептидом**, так как оно состоит из двух аминокислотных остатков. **Пептидами** называют вещества, состоящие из n аминокислотных остатков, где n < 50. Если составляющих подобную молекулу аминокислотных остатков будет 50 или больше, то получившаяся молекула будет названа **белком**.

! Для подготовки к экзаменам пользуйтесь учебной литературой. Об обнаруженных неточностях и замечаниях просьба писать на pulsar@phystech.edu



Конспект не проходил проф. редактуру, создан студентами и, возможно, содержит смысловые ошибки. Следите за обновлениями на lectoriy.mipt.ru.

У полученной реакции существует обратная реакция. То есть, когда мы к пептиду присоединяем воду, молекула "разваливается" обратно на две аминокислоты. Такая реакция носит название **гидролиз**:



Гидролиз — это экзотермическая реакция, а дегидратация практически всегда является эндотермической. Из этого следует, что если мы хотим расщепить подобный полимер (полипептид или белок) с помощью гидролиза, то при добавлении молекул воды реакция пойдёт практически самопроизвольно и с достаточно высокой скоростью. Если мы хотим произвести обратную реакцию (дегидратацию), то придётся откуда-то брать энергию. По этой причине дегидратация, изображённая выше (реакция 1.4), с непосредственным отсоединением молекулы воды *в клетке практически никогда не происходит*.

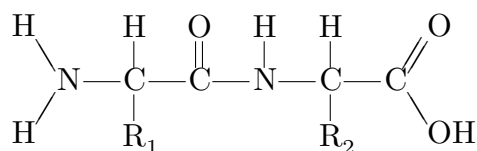
Тем не менее, можно назвать примеры, когда данная реакция происходит в клетке. Например, когда белок, принимающий участие в синтезе ДНК соединяет её куски. Это белок ДНК-лигаза, который соединяет фрагменты Оказаки. Процесс соединения происходит именно по механизму, приведённому в реакции 1.4, при этом в реакции используется энергия АТФ.

Гидролиз проходит легко. Например, такая реакция происходит в пищеварительной системе. Когда какие-то полимеры пищи нужно расщепить на отдельные мономеры, нужен пищеварительный фермент, который катализирует эту реакцию. Дополнительная энергия в виде АТФ не нужна, реакция сама идёт в желудке или кишечнике.

Обратная реакция, когда из мономеров надо составить полимер, всегда идёт более сложным путём. Поэтому в курсе будут специально рассматриваться реакции синтеза различных полимеров. Дополнительно реакция усложняется за счёт того, что нужно откуда-то брать информацию о том, в каком порядке и какие мономеры нужно друг с другом соединять. Как было рассмотрено выше, существует 20 различных аминокислот, поэтому порядок их соединения имеет большое значение.

Структура белка

Мы получили простейшую цепочку из аминокислот — дипептид.



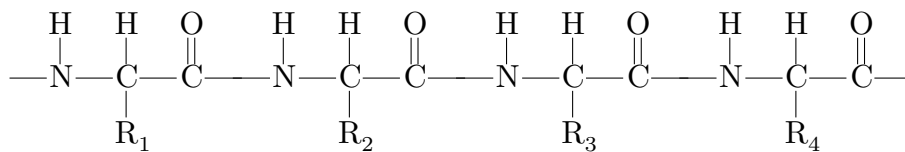
Потенциально такая цепочка может быть длинной: существуют белки, в которых соединены 500 или 1000 аминокислот. Какого-то определённого предела длины нет. Размер молекулы ограничивает то, что она может стать очень громоздкой и что её синтез потребует слишком больших энергозатрат. Полученная молекула — **первичная структура белка**.

При нагревании молекулы белка, например, до температуры кипения воды, она будет выглядеть следующим образом:

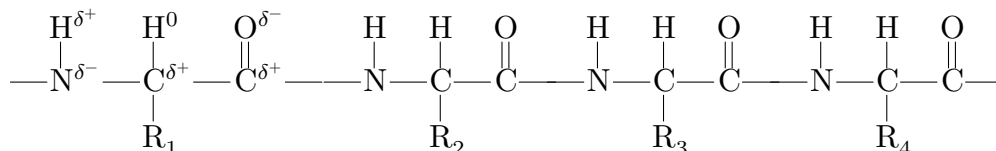


Для подготовки к экзаменам пользуйтесь учебной литературой. Об обнаруженных неточностях и замечаниях просьба писать на pulsar@phystech.edu

! Конспект не проходил проф. редактуру, создан студентами и, возможно, содержит смысловые ошибки. Следите за обновлениями на lectoriy.mipt.ru.



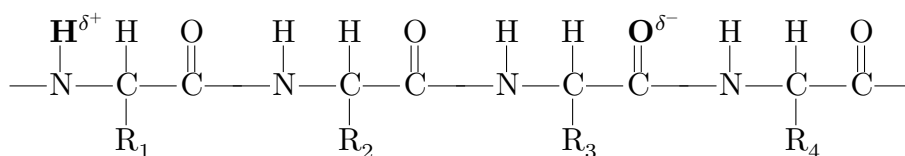
В молекуле будут возникать некоторые заряды. Это связано с тем, что в ней все связи — ковалентные полярные. Расставим заряды атомов белка. δ — это некоторое число от 0 до единицы. Для большинства ковалентных связей $\delta \approx 0,1$, если за 1 взять заряд электрона.



Далее, при понижении температуры, δ^+ -заряды будут притягиваться к δ^- -зарядам. При этом, некоторым преимуществом обладают те атомы, которые "торчат" из цепочки в сторону, и которые, за счёт поворотов вокруг одинарной связи, могут приблизиться друг к другу. Длинная цепочка будет изгибаться, и части, имеющие противоположный заряд, будут "прилипать" друг к другу, поворачиваясь вокруг связей.

Атомы $\text{H}^{\delta+}$ будут притягиваться к атомам $\text{O}^{\delta-}$ за счёт водородных связей. Если начать более детально рассмотреть, какие углы между связями в молекуле белка, то окажется, что ближайшим атомам $\text{H}^{\delta+}$ и $\text{O}^{\delta-}$ соединиться очень трудно. Между связями N–H и N–C угол 109° , так как там возникает sp^3 -гибридизация. Между связями C–N и C–C угол тоже около 109° . А между связями C–C и C=O угол 120° . Получается, что атомы $\text{H}^{\delta+}$ и $\text{O}^{\delta-}$ находятся далеко друг от друга. Очевидная, на первый взгляд, идея о том, что в первую очередь друг с другом будут соединяться соседние разнозаряженные атомы оказывается неправильной.

Наиболее устойчивая водородная связь с наименьшей энергией устанавливается у атома $\text{H}^{\delta+}$ с третьим по счёту атомом $\text{O}^{\delta-}$:



Далее связь устанавливается между соответствующим водородом из второго звена и соответствующим кислородом из четвертого, между водородом из третьего звена и кислородом из пятого и т.д. Цепочка закручивается в спираль приблизительно при 60°C .

Возникает два вида "закручивания". Первый — это α -спираль, которая более детально выглядит следующим образом:

Вопрос. Почему при охлаждении молекулы белка начинают образовываться новые связи?

Ответ. Это вопрос об энергии связи. Если два атома соединены ковалентной связью, то выигрыш энергии порядка нескольких сотен кДж/моль. Поэтому, чтобы разорвать ковалентную связь, нужно вложить энергию порядка 400 кДж/моль. Например, такую энергию можно сообщить молекуле за счёт нагревания. Но тогда необходимо, чтобы при тепловом движении при соответствующей температуре была заметная доля

! Для подготовки к экзаменам пользуйтесь учебной литературой. Об обнаруженных неточностях и замечаниях просьба писать на pulsar@phystech.edu

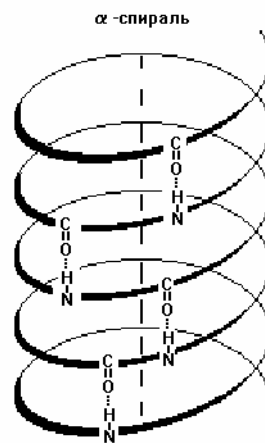


Рис. 1.1

молекул, несущих энергию, достаточную, чтобы разорвать ковалентную связь. Чтобы порвать такую связь, молекулу необходимо нагреть до температуры порядка нескольких сотен °C. Получается, что просто вскипятить воду не достаточно, ковалентные связи не рвутся. Когда два атома соединяются водородной связью, выигрыш энергии порядка 10 кДж/моль. Поэтому такие связи начинают разрушаться при гораздо меньших температурах, чем ковалентные. Приблизительно при 60° C водородные связи уже рвутся. При нагревании белок "раскручивается".

β-структура выглядит иначе. Это "петли", в вершинах которых находится остаток пролина, а сами петли соединены водородными связями, как и в α-спирали. Каждая "петля" лежит в плоскости, угол между плоскостями около 90°.

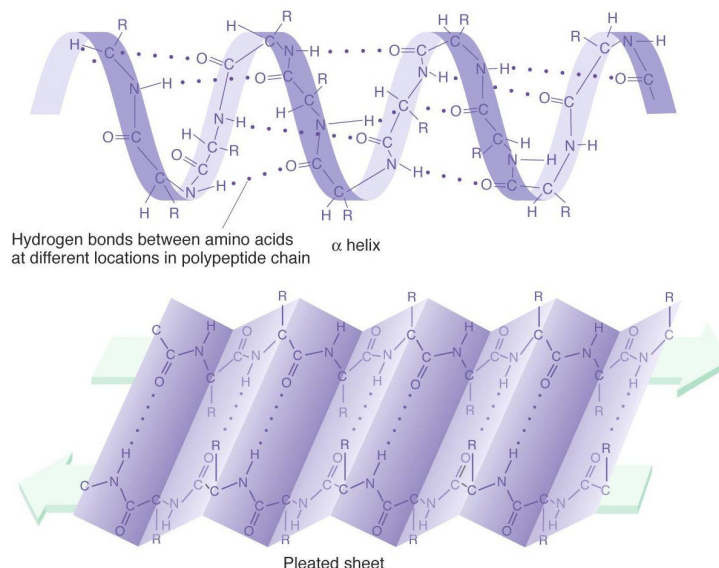


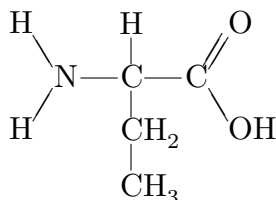
Рис. 1.2: Сверху изображена α-спираль, снизу складчатая β-структура

Закрученная в α-спирали и β-структуры молекула белка называется **вторичной структурой** белка.



Если продолжить понижать температуру, то начинают иметь значение радикалы белка. Всего 19 вариантов радикалов (если учитывать селеноцистин, то 20), часть из них гидрофобная, а часть гидрофильная.

Рассмотрим следующий пример:



Условно можно считать, что у углеродов и водородов радикала приблизительно нулевые заряды за счёт того, что у C и H близкие значения электроотрицательности. На самом деле, распределение зарядов в таком радикале более сложное, но в данной лекции это не будет рассмотрено подробно. За счёт того, что у радикала практически не возникает зарядов, к нему плохо притягиваются молекулы воды. Таким образом, в рассмотренном примере часть молекулы, которую составляет радикал, — гидрофобная часть молекулы. А часть с кислотным остатком и остатком аминокислотной группы — гидрофильная, так как в ней возникают заряды.

Рассмотрим поведение гидрофобного вещества в воде. На картинке синим цветом на-

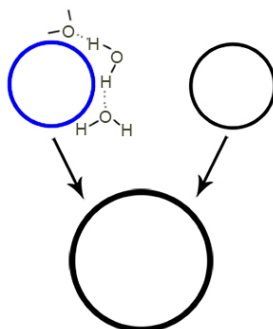


Рис. 1.3: Гидрофобная капля

рисована капля гидрофобного вещества. На границе капли будут находиться молекулы воды, связанные друг с другом водородной связью. За счёт теплового движения граница капли и воды будет колебаться, а водородные связи в воде на этой границе будут то размыкаться, то смыкаться. Образование водородных связей сопровождается выделением энергии, а её разрыв — поглощением. Естественно, что состояние, при котором энергия системы будет минимальная, будет характеризоваться образованием наибольшего количества водородных связей. Это значит, что капля гидрофобного вещества будет стремиться принять сферическую форму. Добавим в систему вторую такую же каплю. Если обе капли соединятся и образуют новую сферическую каплю, то их суммарная поверхность уменьшится, что следует из геометрических соображений. Это, в свою очередь, значит, что состояние одной большой капли энергетически более предпочтительно для системы. Гидрофобные частицы в воде будут слипаться. Такое явление называется гидрофобным слипанием.



Вернёмся к структуре белка. Если часть радикалов белковой цепи гидрофильная, а часть гидрофобная, то гидрофобные радикалы будут иметь тенденцию к слипанию. За счёт склеиваний различных частей вторичная структура, цепочка соберётся в компактный комок, который называется **белковая глобула**. Белковая глобула — это и есть **третичная структура белка**.

Внутри глобулы будет зона, в которой соберутся гидрофобные остатки, которые образуют **гидрофобное ядро**. На поверхности будут все части молекулы с зарядами, как частичными, так и целыми. Кроме того, в третичной структуре могут образовываться т.н. **дисульфидные мостики**, которые дополнительно будут поддерживать структуру глобулы. Дисульфидные мостики образуются между двумя остатками кислот, которые называются **цистеинами**. Форма, которую принимает белковая глобула, её **конфор-**

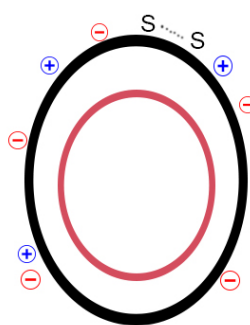


Рис. 1.4: Глобула с дисульфидным мостиком. Синим и красным изображены заряды на поверхности глобулы, розовым – гидрофобное ядро.

мация, зависит от множества факторов. В частности, от температуры и pH среды.

Рассмотрим влияние pH на белковую глобулу. В кислой среде "хвосты" белка с гидроксильной группой не будут иметь заряда, а амино группа с наибольшей вероятностью будет иметь вид NH_3^+ . Таким образом, отрицательные заряды с поверхности глобулы исчезнут, а положительные останутся.

В щелочной среде, напротив, на поверхности глобулы останутся только отрицательные заряды, так как аминокгруппа будет иметь нормальный вид, а карбоксильная группа будет иметь вид $\text{CO}^- \text{OH}$.

Изоэлектрическая точка — это такое значение pH, при котором суммарный заряд белковой молекулы равен нулю. Для каждой молекулы белка это значение будет разным.

Предположим, что мы добавили в раствор ионы Na^+ и Cl^- (посолили раствор). Вокруг положительных зарядов белка будут собираться ионы Cl^- , а вокруг отрицательных Na^+ . Как следствие, изменится форма белка. Трудно предсказать, как именно она изменится, но это произойдёт.

Активация белка

Аллостерическая регуляция. Имеется белок и некоторая молекула, которая называется аллостерический регулятор. За счёт сужествования противоположных зарядов на поверхности белка и регулятора, регулятор садится в определённое место белковой глобулы.



! Конспект не проходил проф. редактуру, создан студентами и, возможно, содержит смысловые ошибки. Следите за обновлениями на lectoriy.mipt.ru.

При этом форма регулятора подобрана так, что он удачно ложится в углубление молекулы белка. Тогда глобула немного меняет свою форму, может образоваться углубление для другой молекулы. Если происходит соединение некоторой молекулы с глобулой белка, то сам белок начинает работать как фермент. Например, он может присоединять к этой молекуле фосфатные группы. Таким образом, белок был переведён из неактив-

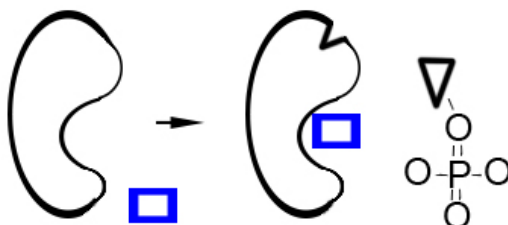


Рис. 1.5: Аллостерическая регуляция. Регулятор прикрепляется к белку, который присоединяет к частице фосфатную группу

ного состояния в активное за счёт аллостерического регулятора.

Фосфорилирование. Это способ активации белка за счёт присоединения к нему фосфатной группы. Фосфатная группа достаточно объёмная, при этом имеет много зарядов. Если её присоединить к молекуле белка, то она будет взаимодействовать с его поверхностью, существенно меняя форму белка и переводя его в активное состояние. Существуют специальные белки **фосфорилазы**, которые регулируют деятельность других белков за счёт навешивания или отдаления от них фосфатных групп. Например, в мембране молекулы открываются кальциевые каналы, куда поступают ионы Ca^+ . Белок становится активным и начинает навешивать фосфатные группы на другие белки, переводя их в активное состояние.

Четвертичная структура белка — это несколько белковых глобул, соединённых вместе. Соединяться глобулы могут, например, благодаря механизму **молекулярного узнавания**. Этот механизм работает следующим образом. Поверхности двух молекул имеют дополняющие друг друга по форме поверхности. Заряды на поверхностях распределены таким образом, что при соединении молекул, их связь укрепляется за счёт притяжения противоположных зарядов.

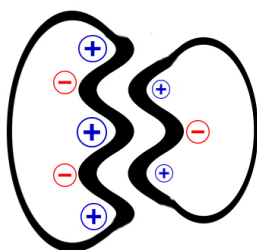


Рис. 1.6: Молекулярное узнавание

Молекулярное узнавание — универсальный способ сделать так, чтобы две молекулы нашли друг друга и соединились.

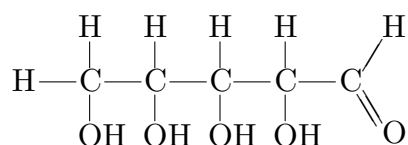
! Для подготовки к экзаменам пользуйтесь учебной литературой. Об обнаруженных неточностях и замечаниях просьба писать на pulsar@phystech.edu



На микроуровне всё устроено иначе, чем мы привыкли. В стакане воды одна молекула испытывает за одну секунду 10^{13} каких-то событий. Получается, что если идёт какая-то реакция, в которой эффективно одно соударение из миллиона, то на фоне десяти триллионов событий реакция пойдёт, при этом с высокой скоростью. Это влечёт за собой массу других явлений. Например, если в объём клетки выпустить одну какую-то молекулу, то за счёт Броуновского движения она будет передвигаться по клетке очень быстро. Если в клетке есть что-то, с чем эта молекула может прореагировать, то молекула доберётся до реагента за короткое время. По этой причине молекулярного узнавания достаточно, чтобы в клетке все адресаты нашли друг друга.

2.2. Моно- и полисахариды

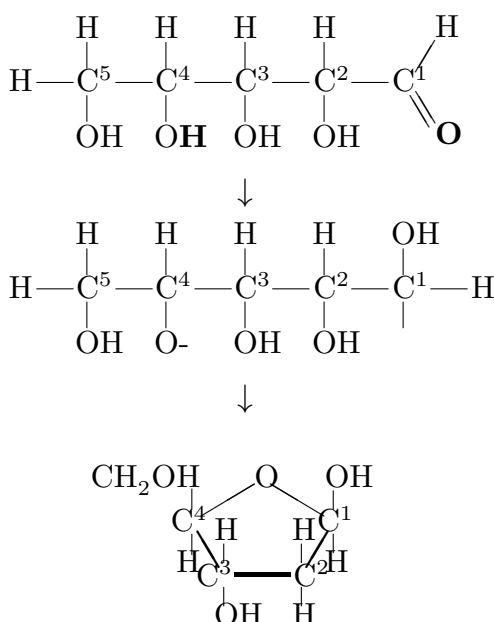
Моносахарид — это то же самое, что и альдегидоспирт (кетоспирт). Альдегидная группа не может быть в середине молекулы, она существует только на конце. Рассмотрим молекулу альдегидоспирта, в основе которой лежит цепочка из пяти углеродов:



Такой моносахарид будет классифицирован как **пентоза**. Название моносахарида напрямую связано с длиной цепи. Если в основе моносахарида 3 атома углерода, то он будет называться **триоза**, если 4 — **тетроза**, если 6 — **гексоза** и т.д.

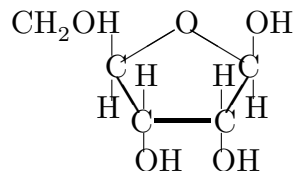
Моносахаридами называют только те альдегидоспирты, у которых в цепи не менее 3 атомов углерода. При количестве атомов С меньше, чем 3, перестают замыкаться в кольцевые формы, а это важное свойство моносахаридов.

Вернёмся к пентозе. Водород из гидроксильной группы четвертого углерода (см. нумерацию) присоединим к кислороду из альдегидной группы. Тогда у кислорода гидроксильной группы и первого углерода появится по свободной связи (валентности). Если эти свободные связи соединить, то молекула замкнётся. Возможна и обратная реакция.



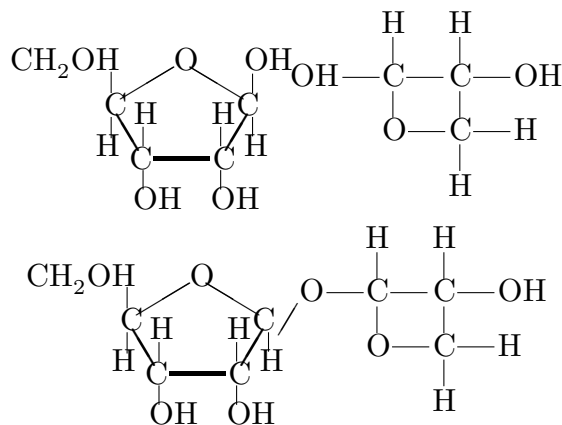
Незамкнутая молекула моносахарида — это его **линейная форма**, молекула, которая получилась после замыкания — **кольцевая форма**.

Рассматриваемая молекула до образования цикла называется **дезоксирибозой**. Приставка дезокси- означает, что в молекуле не хватает кислорода. Согласно такой логике, существует **рибоза** — дезоксирибоза с кислородом. Её структура выглядит следующим образом:



Рибоза и дезоксирибоза — составные части РНК и ДНК соответственно.

Моносахариды можно соединять в полимеры. Возьмём молекулы триозы и рибозы и составим из них димер:



Мы получили **дисахарид**. Заметим, что автор курса намеренно указывает в структурных схемах молекул все атомы, не упрощая. Этот шаг предпринят для того, чтобы неопытному читателю были понятны структуры органических молекул.

Одни и те же сахара можно соединять друг с другом по-разному. Например, глюкозу ($C_6H_{12}O_6$) можно соединить в три разных полисахарида: **крахмал**, **целлюлоза**, **гликоген**. Эти вещества обладают разными свойствами. Крахмал свободно переваривается в кишечнике, целлюлоза не переваривается вовсе, а гликоген используется в печени в качестве запасного вещества.