***Строение и уровни структурной организации белков***

Выделяют четыре уровня структурной организации белков: первичный, вторичный, третичный и четвертичный. Каждый уровень имеет свои особенности.

*Первичная структура белка*

Первичной структурой белков называется линейная полипептидная цепь из аминокислот, соединенных между собой пептидными связями. Первичная структура - простейший уровень структурной организации белковой молекулы. Высокую стабильность ей придают ковалентные пептидные связи между α-аминогруппой одной аминокислоты и α-карбоксильной группой другой аминокислоты [показать].

Если в образовании пептидной связи участвует иминогруппа пролина или гидроксипролина, то она имеет другой вид [показать].

При образовании пептидных связей в клетках сначала активируется карбоксильная группа одной аминокислоты, а затем она соединяется с аминогруппой другой. Примерно так же проводят лабораторный синтез полипептидов.

Пептидная связь является повторяющимся фрагментом полипептидной цепи. Она имеет ряд особенностей, которые влияют не только на форму первичной структуры, но и на высшие уровни организации полипептидной цепи:





*копланарность* - все атомы, входящие в пептидную группу, находятся в одной плоскости;

способность существовать в двух резонансных формах (кето- или енольной форме);

*транс-положение* заместителей по отношению к С-N-связи;

способность к образованию водородных связей, причем каждая из пептидных групп может образовывать две водородные связи с другими группами, в том числе и пептидными.

*Исключение* составляют пептидные группы с участием аминогруппы пролина или гидроксипролина. Они способны образовывать только одну водородную связь (см. выше). Это сказывается на формировании вторичной структуры белка. Полипептидная цепь на участке, где находится пролин или гидроксипролин, легко изгибается, так как не удерживается, как обычно, второй водородной связью.

Номенклатура пептидов и полипептидов. Название пептидов складывается из названий входящих в них аминокислот. Две аминокислоты дают дипептид, три — трипептид, четыре — тетрапептид и т. д. Каждый пептид или полипептидная цепь любой длины имеет N-концевую аминокислоту, содержащую свободную аминогруппу, и С-концевую аминокислоту, содержащую свободную карбоксильную группу. Называя полипептиды, перечисляют последовательно все аминокислоты, начиная с N-концевой, заменяя в их названиях, кроме С-концевой, суффикс -ин на -ил (так как аминокислоты в пептидах имеют уже не карбоксильную группу, а карбонильную). Например, название изображенного на рис. 1 трипептида — лейцилфенилаланилтреонин.

Особенности первичной структуры белка. В остове полипептидной цепи чередуются жесткие структуры (плоские пептидные группы) с относительно подвижными участками (—СНR), которые способны вращаться вокруг связей. Такие особенности строения полипептидной цепи влияют на укладку ее в пространстве.

*Вторичная структура белка*

Вторичная структура представляет собой способ укладки полипептидной цепи в упорядоченную структуру благодаря образованию водородных связей между пептидными группами одной цепи или смежными полипептидными цепями. По конфигурации вторичные структуры делятся на спиральные (α-спираль) и слоисто-складчатые (β-структура и кросс-β-форма).





*α-Спираль*. Это разновидность вторичной структуры белка, имеющая вид регулярной спирали, образующейся благодаря межпептидным водородным связям в пределах одной полипептидной цепи. Модель строения α-спирали (рис. 2), учитывающая все свойства пептидной связи, была предложена Полингом и Кори. Основные особенности α-спирали:

* спиральная конфигурация полипептидной цепи, имеющая винтовую симметрию;
* образование водородных связей между пептидными группами каждого первого и четвертого аминокислотных остатков;
* регулярность витков спирали;
* равнозначность всех аминокислотных остатков в α-спирали независимо от строения их боковых радикалов;
* боковые радикалы аминокислот не участвуют в образовании α-спирали.

Внешне α-спираль похожа на слегка растянутую спираль электрической плитки. Регулярность водородных связей между первой и четвертой пептидными группами определяет и регулярность витков полипептидной цепи. Высота одного витка, или шаг α-спирали, равна 0,54 нм; в него входит 3,6 аминокислотных остатка, т. е. каждый аминокислотный остаток перемещается вдоль оси (высота одного аминокислотного остатка) на 0,15 нм (0,54:3,6 = 0,15 нм), что и позволяет говорить о равнозначности всех аминокислотных остатков в α-спирали. Период регулярности α-спирали равен 5 виткам или 18 аминокислотным остаткам; длина одного периода составляет 2,7 нм. Рис. 3. Модель а-спирали Полинга—Кори

*β-Структура*. Это разновидность вторичной структуры, которая имеет слабо изогнутую конфигурацию полипептидной цепи и формируется с помощью межпептидных водородных связей в пределах отдельных участков одной полипептидной цепи или смежных полипептидных цепей. Ее называют также слоисто-складчатой структурой. Имеются разновидности β-структур. Ограниченные слоистые участки, образуемые одной полипептидной цепью белка, называют кросс-β-формой (короткая β-структура). Водородные связи в кросс-β-форме образуются между пептидными группами петель полипептидной цепи. Другой тип — полная β-структура — характерен для всей полипептидной цепочки, которая имеет вытянутую форму и удерживается межпептидными водородными связями между смежными параллельными полипептидными цепями (рис. 3). Эта структура напоминает меха аккордеона. Причем возможны варианты β-структур: они могут быть образованы параллельными цепями (N-концы полипептидных цепей направлены в одну и ту же сторону) и антипараллельными (N-концы направлены в разные стороны). Боковые радикалы одного слоя помещаются между боковыми радикалами другого слоя.

В белках возможны переходы от α-структур к β-структурам и обратно вследствие перестройки водородных связей. Вместо регулярных межпептидных водородных связей вдоль цепи (благодаря им полипептидная цепь скручивается в спираль) происходит раскручивание спирализованных участков и замыкание водородных связей между вытянутыми фрагментами полипептидных цепей. Такой переход обнаружен в кератине — белке волос. При мытье волос щелочными моющими средствами легко разрушается спиральная структура β-кератина и он переходит в α-кератин (вьющиеся волосы распрямляются).

Разрушение регулярных вторичных структур белков (α-спирали и β-структур) по аналогии с плавлением кристалла называют "плавлением" полипептидов. При этом водородные связи рвутся, и полипептидные цепи принимают форму беспорядочного клубка. Следовательно, стабильность вторичных структур определяется межпептидными водородными связями. Остальные типы связей почти не принимают в этом участия, за исключением дисульфидных связей вдоль полипептидной цепи в местах расположения остатков цистеина. Короткие пептиды благодаря дисульфидным связям замыкаются в циклы. Во многих белках одновременно имеются α-спиральные участки и β-структуры. Природных белков, состоящих на 100% из α-спирали, почти не бывает (исключение составляет парамиозин — мышечный белок, на 96-100% представляющий собой α-спираль), тогда как у синтетических полипептидов 100%-ная спирализация.

Другие белки имеют неодинаковую степень спирализации. Высокая частота α-спиральных структур наблюдается у парамиозина, миоглобина, гемоглобина. Напротив, у трипсина, рибонуклеазы значительная часть полипептидной цепи укладывается в слоистые β-структуры. Белки опорных тканей: кератин (белок волос, шерсти), коллаген (белок сухожилий, кожи), фиброин (белок натурального шелка) имеют β-конфигурацию полипептидных цепей. Разная степень спирализации полипептидных цепей белков говорит о том, что, очевидно, имеются силы, частично нарушающие спирализацию или "ломающие" регулярную укладку полипептидной цепи. Причиной этого является более компактная укладка полипептидной цепи белка в определенном объеме, т. е. в третичную структуру.

*Третичная структура белка*

Третичной структурой белка называется способ укладки полипептидной цепи в пространстве. По форме третичной структуры белки делятся в основном на глобулярные и фибриллярные. Глобулярные белки чаще всего имеют эллипсовидную форму, а фибриллярные (нитевидные) белки — вытянутую (форма палочки, веретена).

Однако конфигурация третичной структуры белков еще не дает основания думать, что фибриллярные белки имеют только β-структуру, а глобулярные α-спиральные. Есть фибриллярные белки, имеющие спиральную, а не слоисто-складчатую вторичную структуру. Например, α-кератин и парамиозин (белок запирательной мышцы моллюсков), тропомиозины (белки скелетных мышц) относятся к фибриллярным белкам (имеют палочковидную форму), а вторичная структура у них — α-спираль; напротив, в глобулярных белках может быть большое количество β-структур.

Спирализация линейной полипептидной цепи уменьшает ее размеры примерно в 4 раза; а укладка в третичную структуру делает ее в десятки раз более компактной, чем исходная цепь.

Связи, стабилизирующие третичную структуру белка. В стабилизации третичной структуры играют роль связи между боковыми радикалами аминокислот. Эти связи можно разделить на:

* сильные (ковалентные) [показать].
* слабые (полярные и ван-дер-ваальсовы) [показать].

Многочисленные связи между боковыми радикалами аминокислот определяют пространственную конфигурацию белковой молекулы.

Особенности организации третичной структуры белка.

Конформация третичной структуры полипептидной цепи определяется свойствами боковых радикалов входящих в нее аминокислот (которые не оказывают заметного влияния на формирование первичной и вторичной структур) и микроокружением, т. е. средой. При укладке полипептидная цепь белка стремится принять энергетически выгодную форму, характеризующуюся минимумом свободной энергии. Поэтому неполярные R-группы, "избегая" воды, образуют как бы внутреннюю часть третичной структуры белка, где расположена основная часть гидрофобных остатков полипептидной цепи. В центре белковой глобулы почти нет молекул воды. Полярные (гидрофильные) R-группы аминокислоты располагаются снаружи этого гидрофобного ядра и окружены молекулами воды. Полипептидная цепь причудливо изгибается в трехмерном пространстве. При ее изгибах нарушается вторичная спиральная конформация. "Ломается" цепь в слабых точках, где находятся пролин или гидроксипролин, поскольку эти аминокислоты более подвижны в цепи, образуя только одну водородную связь с другими пептидными группами. Другим местом изгиба является глицин, R-группа которого мала (водород). Поэтому R-группы других аминокислот при укладке стремятся занять свободное пространство в месте нахождения глицина. Ряд аминокислот - аланин, лейцин, глутамат, гистидин - способствуют сохранению устойчивых спиральных структур в белке, а такие, как метионин, валин, изолейцин, аспарагиновая кислота, благоприятствуют образованию β-структур. В молекуле белка с третичной конфигурацией встречаются участки в виде α-спиралей (спирализованные), β-структур (слоистые) и беспорядочного клубка. Только правильная пространственная укладка белка делает его активным; нарушение ее приводит к изменению свойств белка и потере биологической активности.

*Четвертичная структура белка*

Белки, состоящие из одной полипептидной цепи, имеют только третичную структуру. К ним относятся миоглобин — белок мышечной ткани, участвующий в связывании кислорода, ряд ферментов (лизоцим, пепсин, трипсин и т. д.). Однако некоторые белки построены из нескольких полипептидных цепей, каждая из которых имеет третичную структуру. Для таких белков введено понятие четвертичной структуры, которая представляет собой организацию нескольких полипептидных цепей с третичной структурой в единую функциональную молекулу белка. Такой белок с четвертичной структурой называется олигомером, а его полипептидные цепи с третичной структурой — протомерами или субъединицами (рис. 4).



При четвертичном уровне организации белки сохраняют основную конфигурацию третичной структуры (глобулярную или фибриллярную). Например, гемоглобин - белок, имеющий четвертичную структуру, состоит из четырех субъединиц. Каждая из субъединиц — глобулярный белок и в целом гемоглобин тоже имеет глобулярную конфигурацию. Белки волос и шерсти - кератины, относящиеся по третичной структуре к фибриллярным белкам, имеют фибриллярную конформацию и четвертичную структуру.

Стабилизация четвертичной структуры белков. Все белки, у которых обнаружена четвертичная структура, выделены в виде индивидуальных макромолекул, не распадающихся на субъединицы. Контакты между поверхностями субъединиц возможны только за счет полярных групп аминокислотных остатков, поскольку при формировании третичной структуры каждой из полипептидных цепей боковые радикалы неполярных аминокислот (составляющих большую часть всех протеиногенных аминокислот) спрятаны внутри субъединицы. Между их полярными группами образуются многочисленные ионные (солевые), водородные, а в некоторых случаях и дисульфидные связи, которые прочно удерживают субъединицы в виде организованного комплекса. Применение веществ, разрывающих водородные связи, или веществ, восстанавливающих дисульфидные мостики, вызывает дезагрегацию протомеров и разрушение четвертичной структуры белка. В табл. 1 суммированы данные о связях, стабилизирующих разные уровни организации белковой молекулы [показать].

Особенности структурной организации некоторых фибриллярных белков

Структурная организация фибриллярных белков имеет ряд особенностей по сравнению с глобулярными белками. Эти особенности можно проследить на примере кератина, фиброина и коллагена. Кератины существуют в α- и β-конформациях. α-Кератины и фиброин имеют слоисто-складчатую вторичную структуру, однако в кератине цепи параллельны, а в фиброине антипараллельны (см. рис. 3); кроме того, в кератине имеются межцепочечные дисульфидные связи, а у фиброина они отсутствуют. Разрыв дисульфидных связей приводит к разъединению полипептидных цепей в кератинах. Напротив, образование максимального числа дисульфидных связей в кератинах путем воздействия окислителей создает прочную пространственную структуру. Вообще у фибриллярных белков в отличие от глобулярных порой трудно строго разграничить разные уровни организации. Если принять (как для глобулярного белка), что третичная структура должна образовываться путем укладки в пространстве одной полипептидной цепи, а четвертичная - нескольких цепей, то в фибриллярных белках уже при формировании вторичной структуры участвует несколько полипептидных цепей. Типичным примером фибриллярного белка является коллаген, который относится к самым распространенным белкам организма человека (около 1/3 от массы всех белков). Он содержится в тканях, обладающих высокой прочностью и малой растяжимостью (кости, сухожилия, кожа, зубы и т. д.). В коллагене треть аминокислотных остатков приходится на глицин, а около четверти или чуть более — на пролин или гидроксипролин.



*Изолированная полипептидная цепь коллагена* (первичная структура) похожа на ломаную линию. Она содержит около 1000 аминокислот и имеет молекулярную массу порядка 105 (рис. 5, а, б). Полипептидная цепь построена из повторяющейся тройки аминокислот (триплет) следующего состава: гли-А-В, где А и В - любые, кроме глицина, аминокислоты (чаше всего пролин и гидроксипролин). Полипептидные цепи коллагена (или α-цепи) при формировании вторичной и третичной структур (рис. 5, в и г) не могут давать типичных α-спиралей, имеющих винтовую симметрию. Этому мешают пролин, гидроксипролин и глицин (антиспиральные аминокислоты). Поэтому три α-цепи образуют как бы скрученные спирали подобно трем нитям, обвивающим цилиндр. Три спиральные α-цепи формируют повторяющуюся структуру коллагена, которая называется тропоколлагеном (рис. 5, г). Тропоколлаген по своей организации является третичной структурой коллагена. Плоские кольца пролина и оксипролина, регулярно чередующиеся вдоль цепи, придают ей жесткость, как и межцепочечные связи между α-цепями тропоколлагена (поэтому коллаген устойчив к растяжению). Тропоколлаген является, по существу, субъединицей фибрилл коллагена. Укладка тропоколлагеновых субъединиц в четвертичную структуру коллагена происходит ступенеобразно (рис. 5, д).

Стабилизация структур коллагена происходит за счет межцепочечных водородных, ионных и ван-дер-ваальсовых связей и небольшого количества ковалентных связей.

α-Цепи коллагена имеют разное химическое строение. Различают α1-цепи разных видов (I, II, III, IV) и α2-цепи. В зависимости от того, какие α1- и α2-цепи участвуют в образовании трехцепочечной спирали тропоколлагена, различают четыре типа коллагена:

* первый тип — две α1 (I) и одна α2-цепи;
* второй тип — три α1 (II)-цепи;
* третий тип — три α1 (III)-цепи;
* четвертый тип — три α1 (IV)-цепи.

Наиболее распространен коллаген первого типа: он содержится в костной ткани, коже, сухожилиях; коллаген второго типа содержится в хрящевой ткани и т. д. В одном виде ткани могут быть разные типы коллагена.

Упорядоченная агрегация коллагеновых структур, их жесткость и инертность обеспечивают высокую прочность коллагеновых волокон. Коллагеновые белки содержат также углеводные компоненты, т. е. являются белок-углеводными комплексами.

**Коллаген** — внеклеточный белок, который образуется клетками соединительной ткани, входящей во все органы. Поэтому с повреждением коллагена (или нарушением его образования) возникают множественные нарушения опорных функций соединительной ткани органов.