

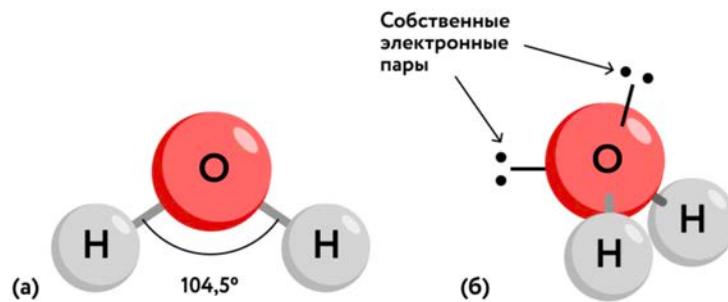
Введение в молекулярную биологию

Лекция 2. Молекулярный состав клетки

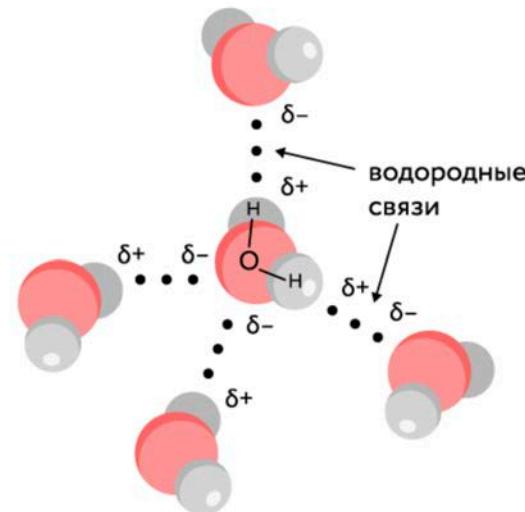
План лекции

1. Вода и ионы
2. Углеводы
3. Липиды
4. Нуклеиновые кислоты
5. Белки
6. Методы анализа биомолекул
7. Математическое моделирование в биохимии и медицине

Структура и свойства воды



Связь между атомами в
молекуле воды
ковалентная полярная



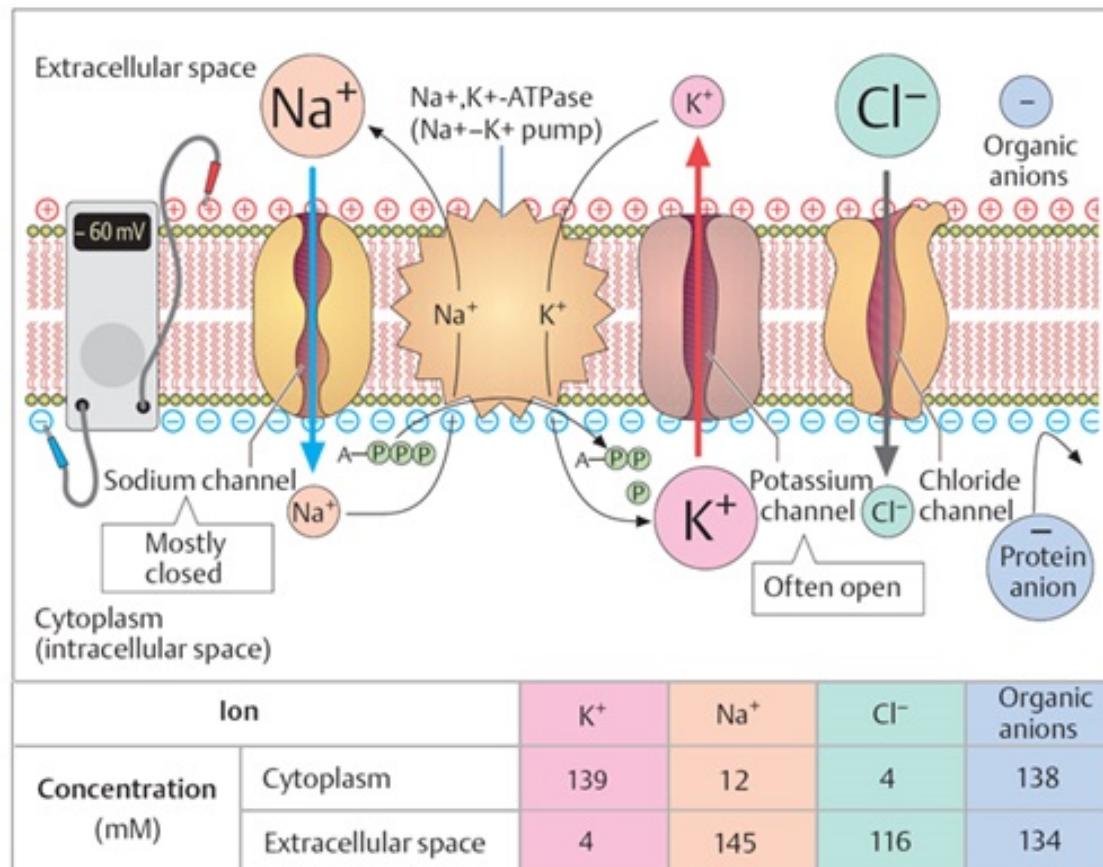
Связь между молекулами
воды водородная

Роль воды в клетке

- Универсальный растворитель
- Среда для реакций
- Поддержание структуры
- Терморегуляция
- Транспорт веществ

Ионы в клетке

Основные катионы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) и анионы (Cl^- , HCO_3^-)



Роль ионов в клетке

- Поддержание осмотического давления
- Создание мембранных потенциалов
- Поддержание кислотно-щелочного равновесия (рН)
- Кофакторы ферментов
- Сигнальные молекулы

Заболевания, связанные с водно-ионным балансом

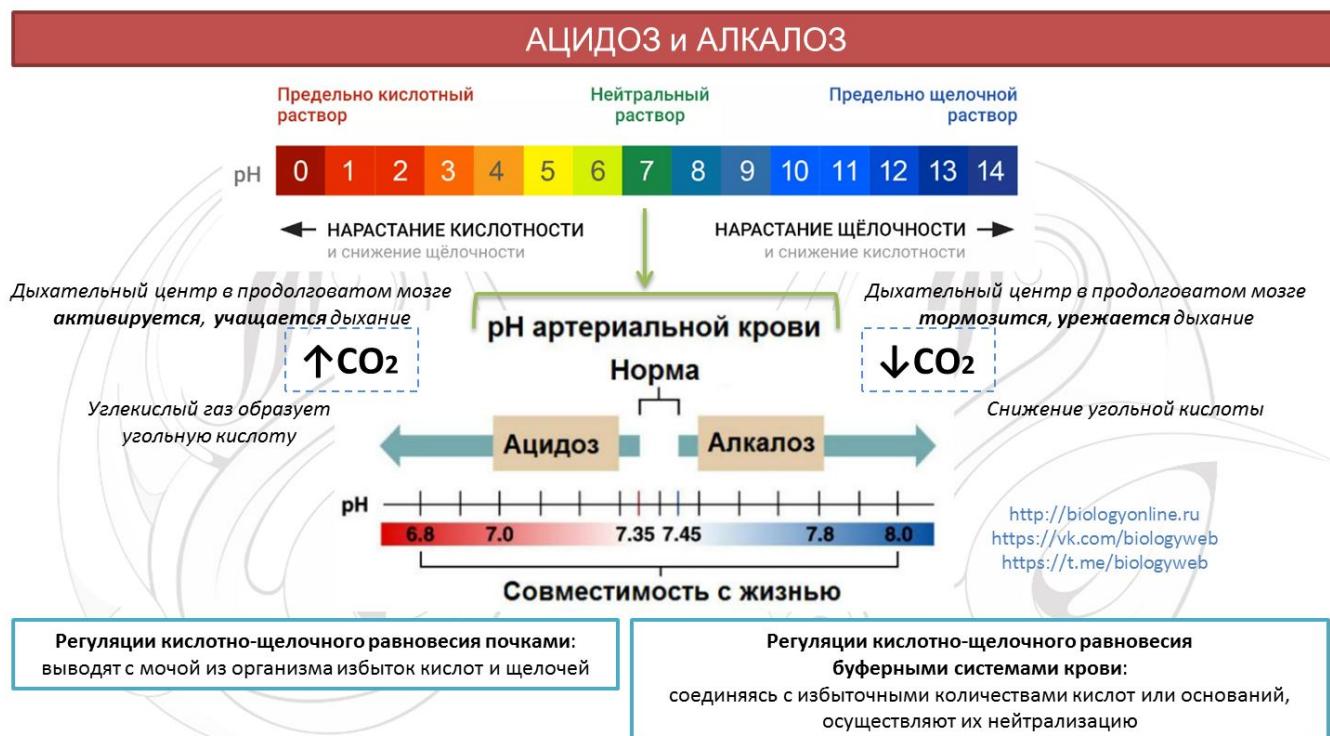
Дегидратация (недостаток воды в клетках и тканях)

Гипонатриемия (снижение уровня натрия в крови)

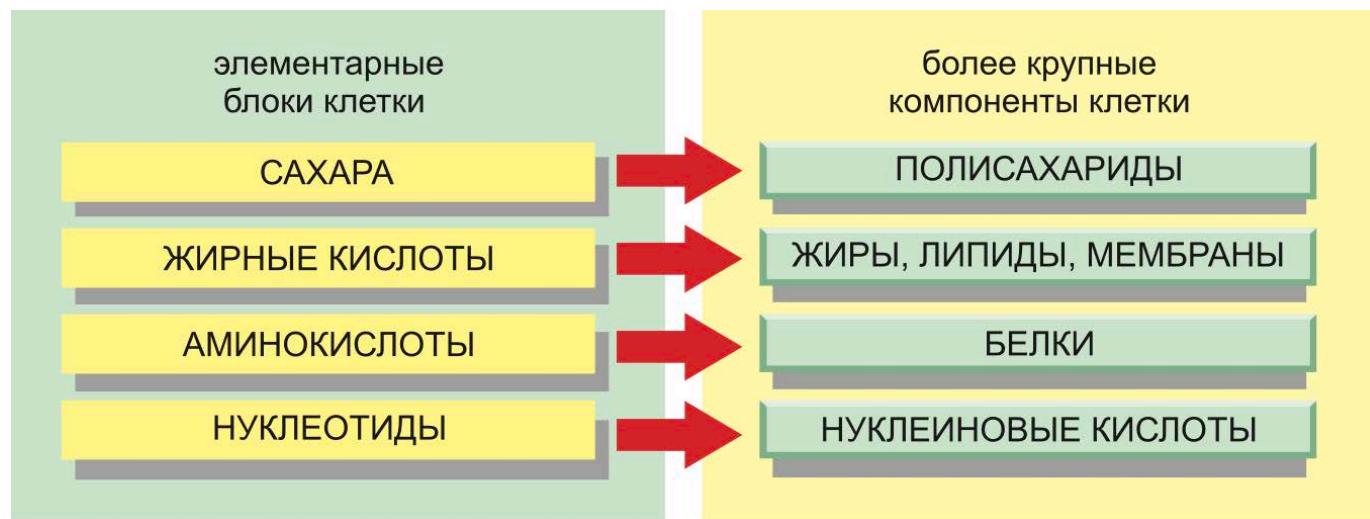
Гиперкалиемия (повышение уровня калия в крови)

Кислотно-щелочное равновесие

$$pH = -\log [H^+]$$

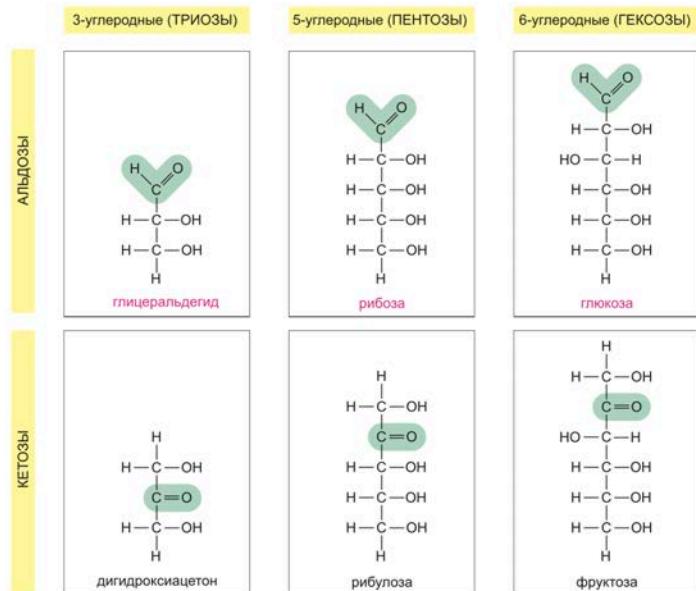


Компоненты клетки

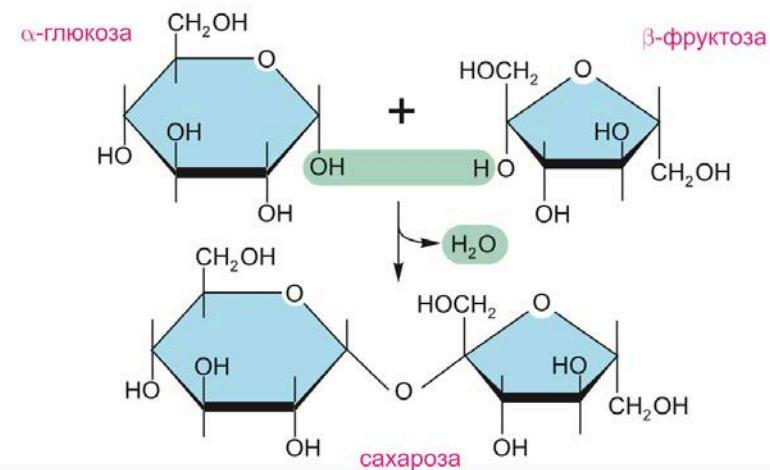


Углеводы

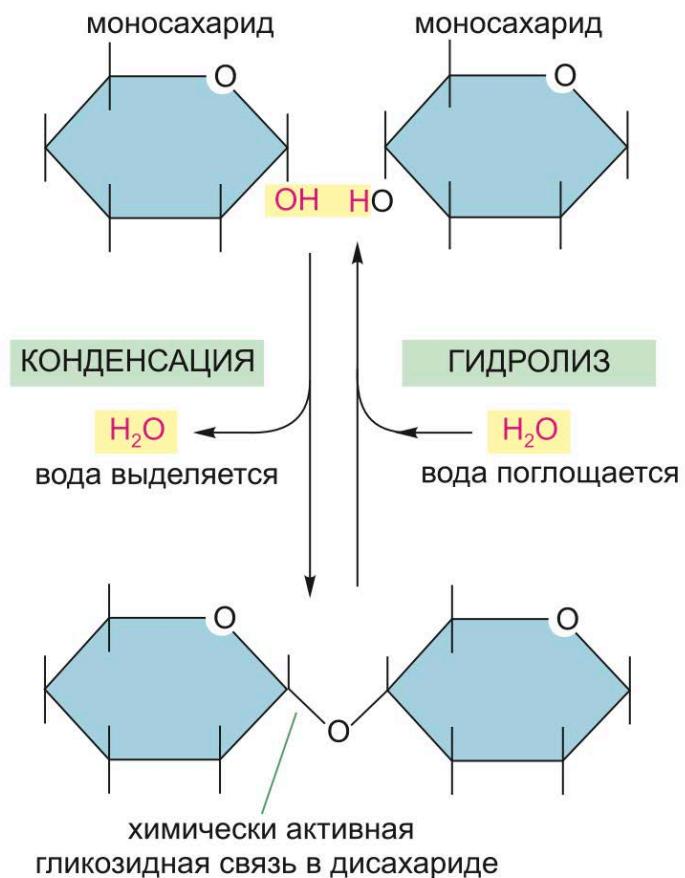
Моносахариды



Олигосахариды

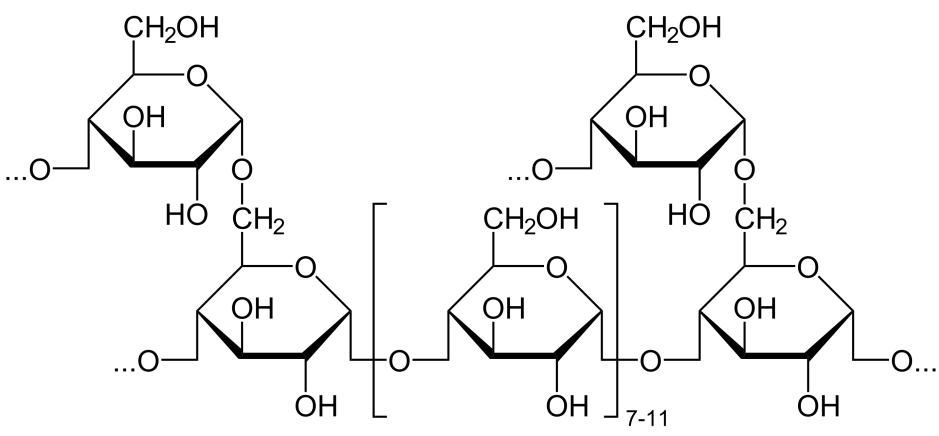


Образование дисахарида

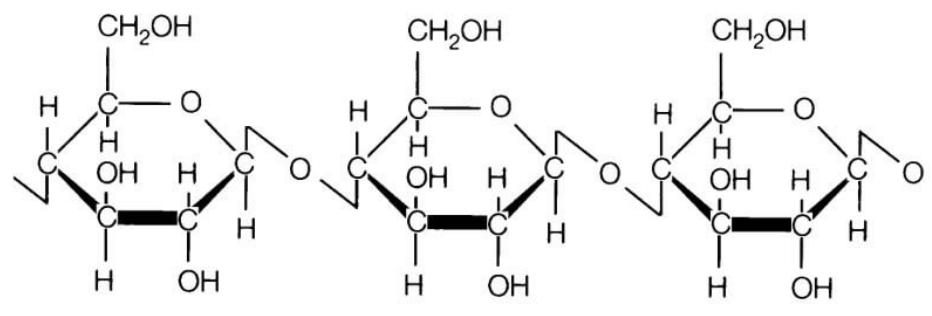


Полисахариды

(запасающие и структурные)



Гликоген



Целлюлоза

Функции углеводов в клетке

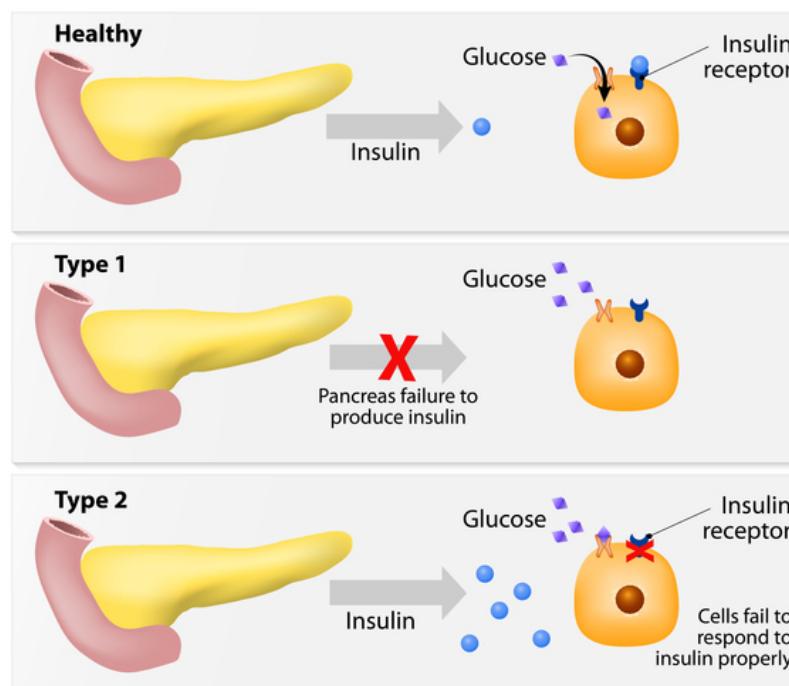
1. Энергетическая функция
2. Запасание энергии
3. Структурная функция
4. Сигнальная и рецепторная функция
5. Защитная функция

Метаболизм углеводов

1. Гликолиз - процесс расщепления глюкозы (C₆) в цитоплазме клеток до двух молекул пирувата (C₃), сопровождающийся образованием энергии в виде АТФ и НАДН.
2. Глюконеогенез - процесс синтеза глюкозы из неглюкозных предшественников, таких как пируват, лактат, аминокислоты и глицерин в печени и частично в почках.
3. Гликогенолиз - процесс расщепления гликогена (запасной формы глюкозы) в печени и мышцах до глюкозо-6-фосфата, который может быть использован для получения энергии

Заболевания углеводного обмена

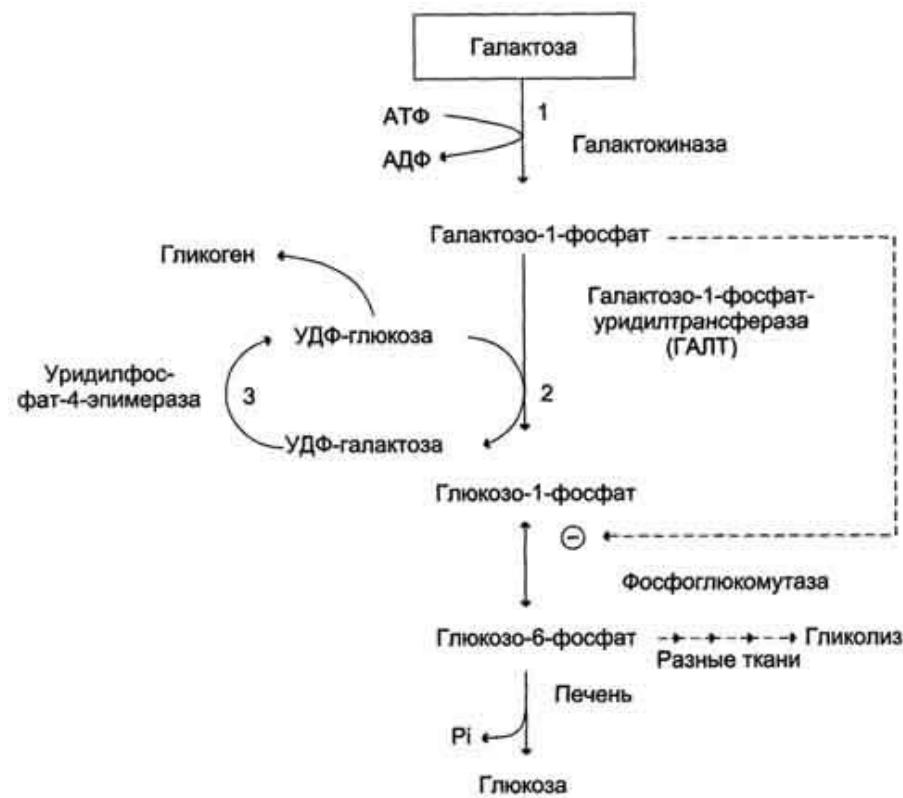
DIABETES MELLITUS



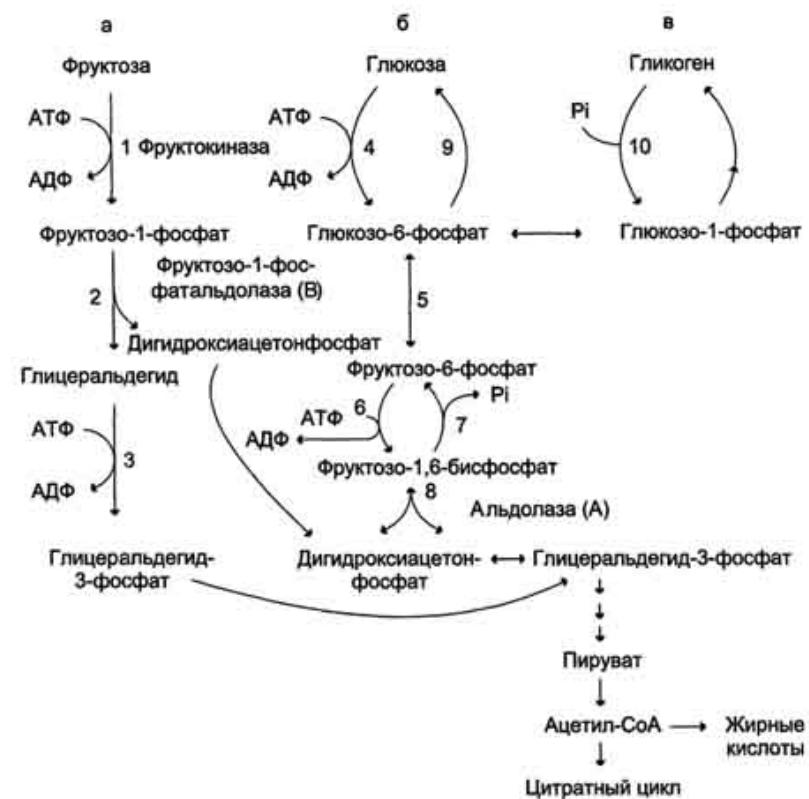
Гликогенозы – нарушение обмена гликогена из-за недостатка ферментов, участвующих в его синтезе или расщеплении

| Болезнь | Дефицит фермента | Локализация накоплений гликогена |
|--|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Без нарушения структуры гликогена | | |
| Гирке (I тип) | Глюкозо-6-фосфатаза | Печень, почки |
| Помпе (II тип) | Кислая α -1,4-глюкозидаза | Печень, почки, мышцы, миокард |
| Мак-Ардля (V тип) | Система фосфорилаз мышц | Мышцы |
| Герса (VI тип) | Фосфорилаза печени | Печень |
| С нарушением структуры гликогена | | |
| Форбса–Кори, лимит-декстриноз (III тип) | Амило-1,6-глюкозидаза | Печень, мышцы, сердце |
| Андерсена, амилопектинооз (IV тип) | Амило-(1,4–1,6)-транс-глюкозидаза | Печень, селезенка, лимфатические узлы |

Наследственные нарушения метаболизма



Метаболизм галактозы



Метаболизм фруктозы

Классификация липидов

По структуре

- Жирные кислоты
- Насыщенные
- Ненасыщенные (мононенасыщенные и полиненасыщенные)

- Триглицериды
 - Основные резервные липиды для хранения энергии.

- Фосфолипиды
 - Основные компоненты клеточных мембран, состоящие из двух жирных кислот, глицирина и фосфатной группы.

- Гликолипиды
 - Содержат углеводы и участвуют в клеточной сигнализации и распознавании.

- Стероиды
 - Имеют четыре кольца углерода; примеры включают холестерин и стероидные гормоны.

Классификация липидов

По функции

- Энергетические липиды

Триглицериды, используемые для хранения энергии.

- Структурные липиды

Фосфолипиды и холестерин, составляющие клеточные мембранны.

- Сигнальные липиды

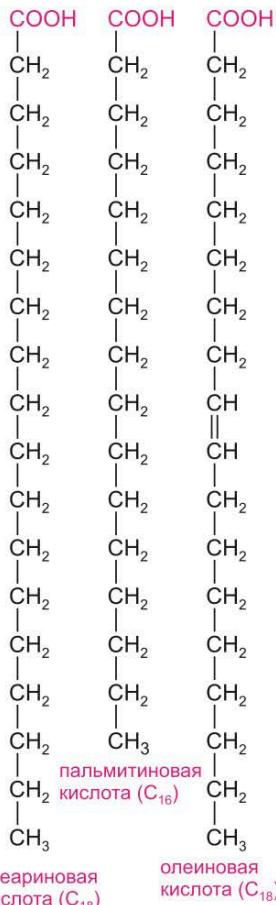
Простагландини и другие биоактивные липиды, регулирующие физиологические процессы.

- Транспортные липиды

Липопротеины, участвующие в транспортировке липидов в крови.

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

По сути, это карбоновые кислоты с длинными углеводородными хвостами.

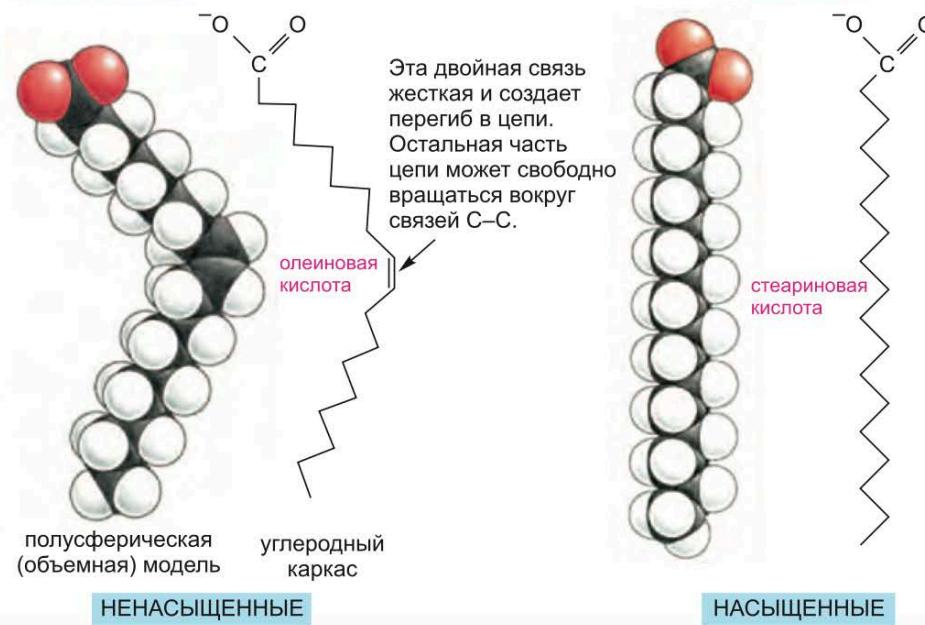


ТРИАЦИЛГЛИЦЕРИН

Жирные кислоты сохраняются как резервный запас энергии (жиры и масла) – соединяются посредством эфирных связей с **глицерином** и образуют триацилглицирины, также известные под названием триглицеридов.

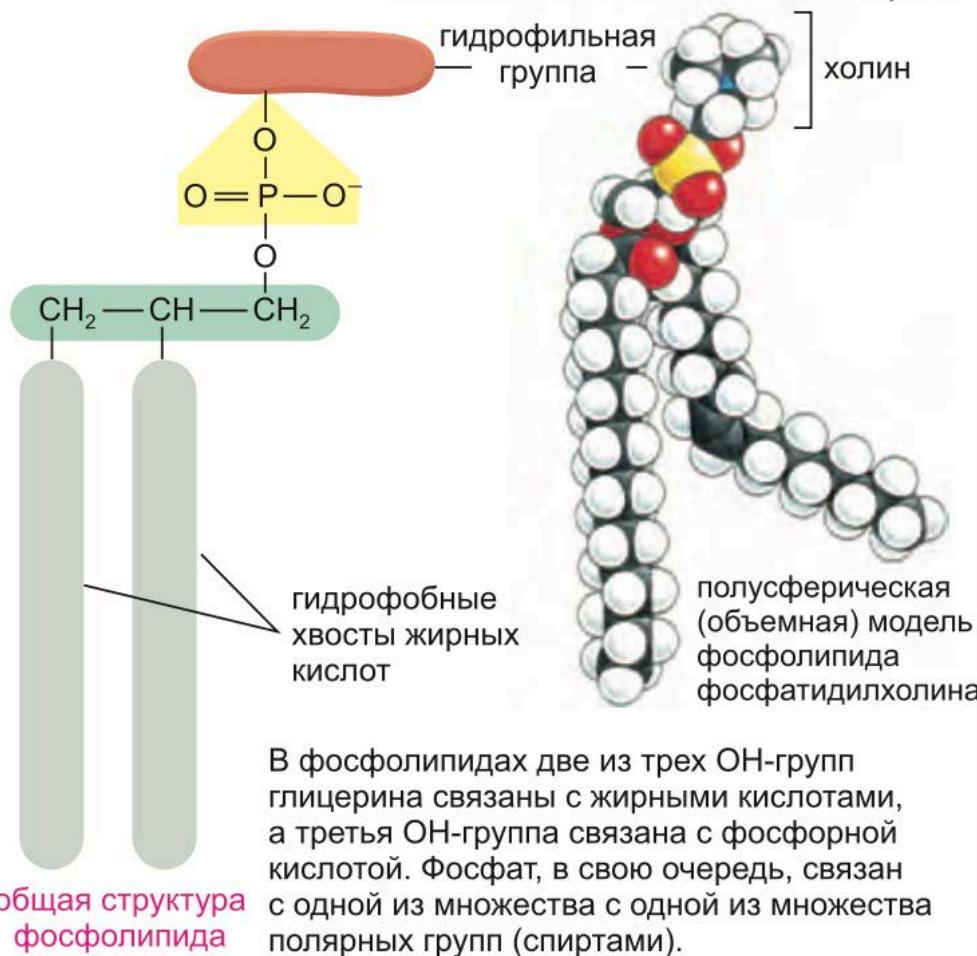


Существуют сотни различных видов жирных кислот. Некоторые имеют одну и более двойных связей в углеводородном хвосте и, как говорят, являются **ненасыщенными**. Жирные кислоты без двойных связей называют **насыщенными**.



ФОСФОЛИПИДЫ

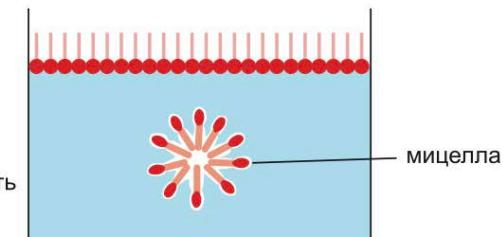
Фосфолипиды являются главными составляющими клеточных мембран.



ЛИПИДНЫЕ АГРЕГАТЫ

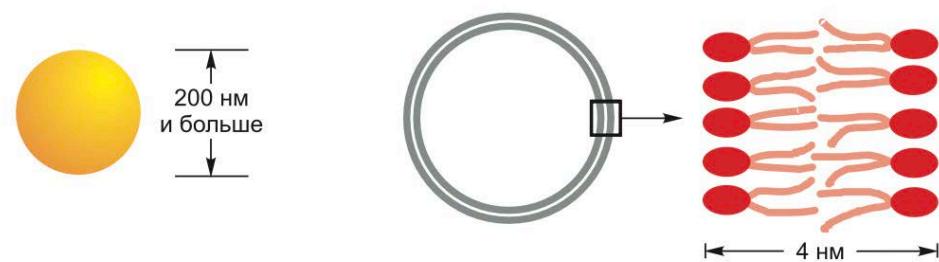
Жирные кислоты имеют гидрофильную головку и гидрофобный хвост

В воде они могут образовать поверхность пленку или маленькие мицеллы.



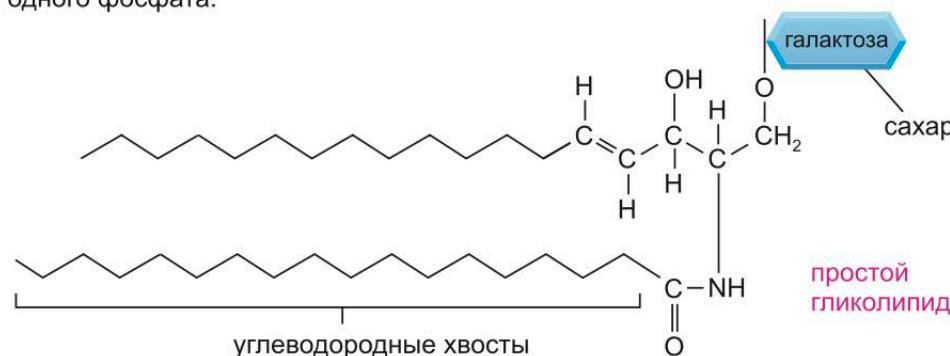
Их производные могут образовывать более крупные агрегаты, которые удерживаются вместе гидрофобными силами.

Триглицериды могут формировать Фосфолипиды и гликоглины образуют самозамкающиеся двойные липидные слои (липидный бислой), которые являются основой всех клеточных мембран.

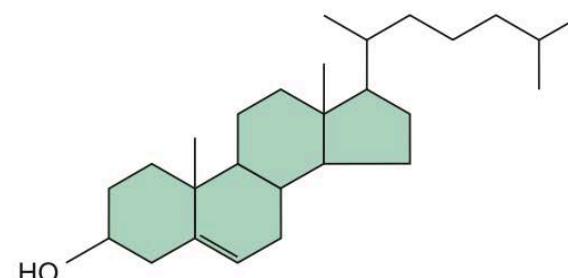


ГЛИКОЛИПИДЫ

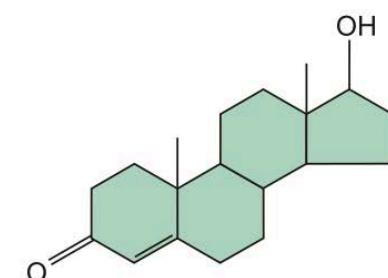
Подобно фосфолипидам, эти соединения состоят из гидрофобной области, содержащей два длинных углеводородных хвоста, и полярной области, которая, однако, содержит один или несколько сахаров и ни одного фосфата.



СТЕРОИДЫ Всем стероидам присуща полициклическая структура.



холестерин – встречается
во многих мембранах



тестостерон – мужской
стериоидный гормон

Стероиды

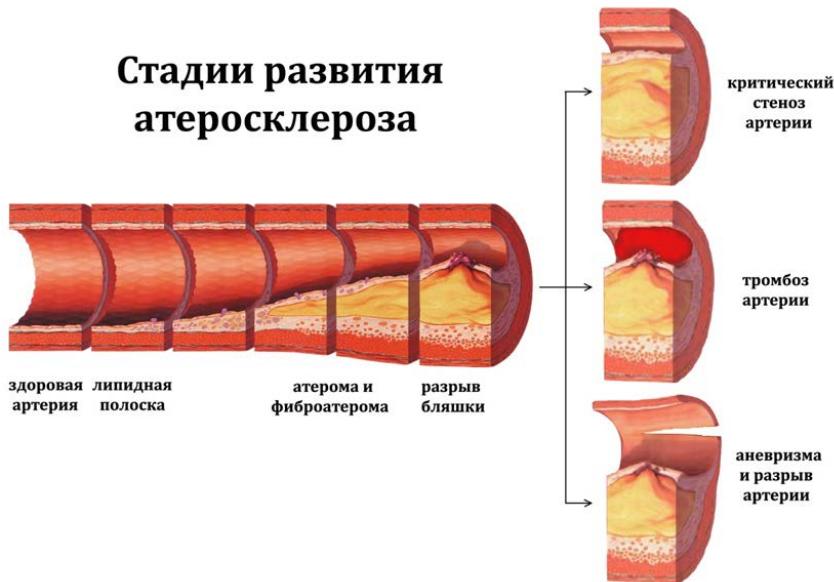
Типы:

- Холестерин
- Половые гормоны
(эстрогены, тестостерон)
- Кортикоиды
(глюкокортикоиды,
минералокортикоиды)
- Витамин D

Функции:

- Регуляция метаболизма
- Регуляция водно-электролитного баланса
- Развитие половых признаков
- Участие в воспалительных и иммунных реакциях
- Структурная роль

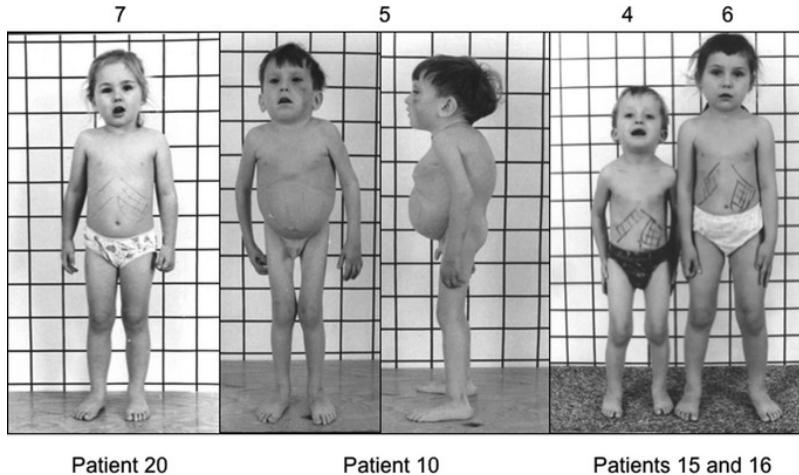
Заболевания липидного обмена



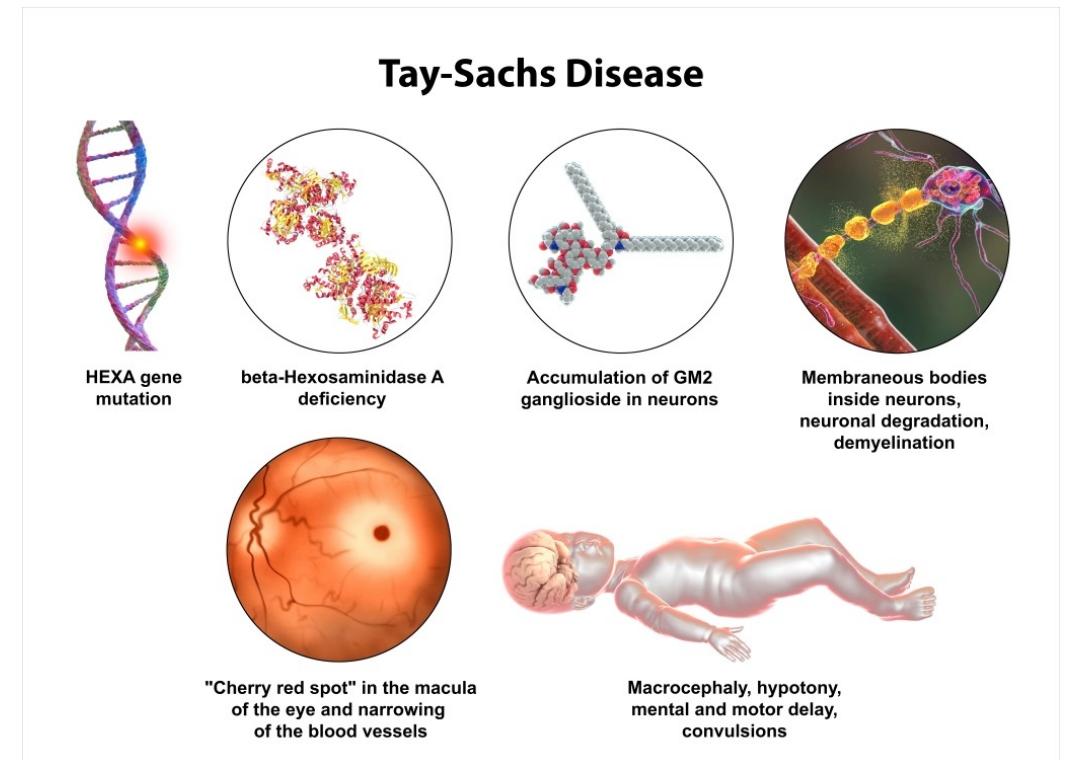
Семейная гиперхолестеринемия



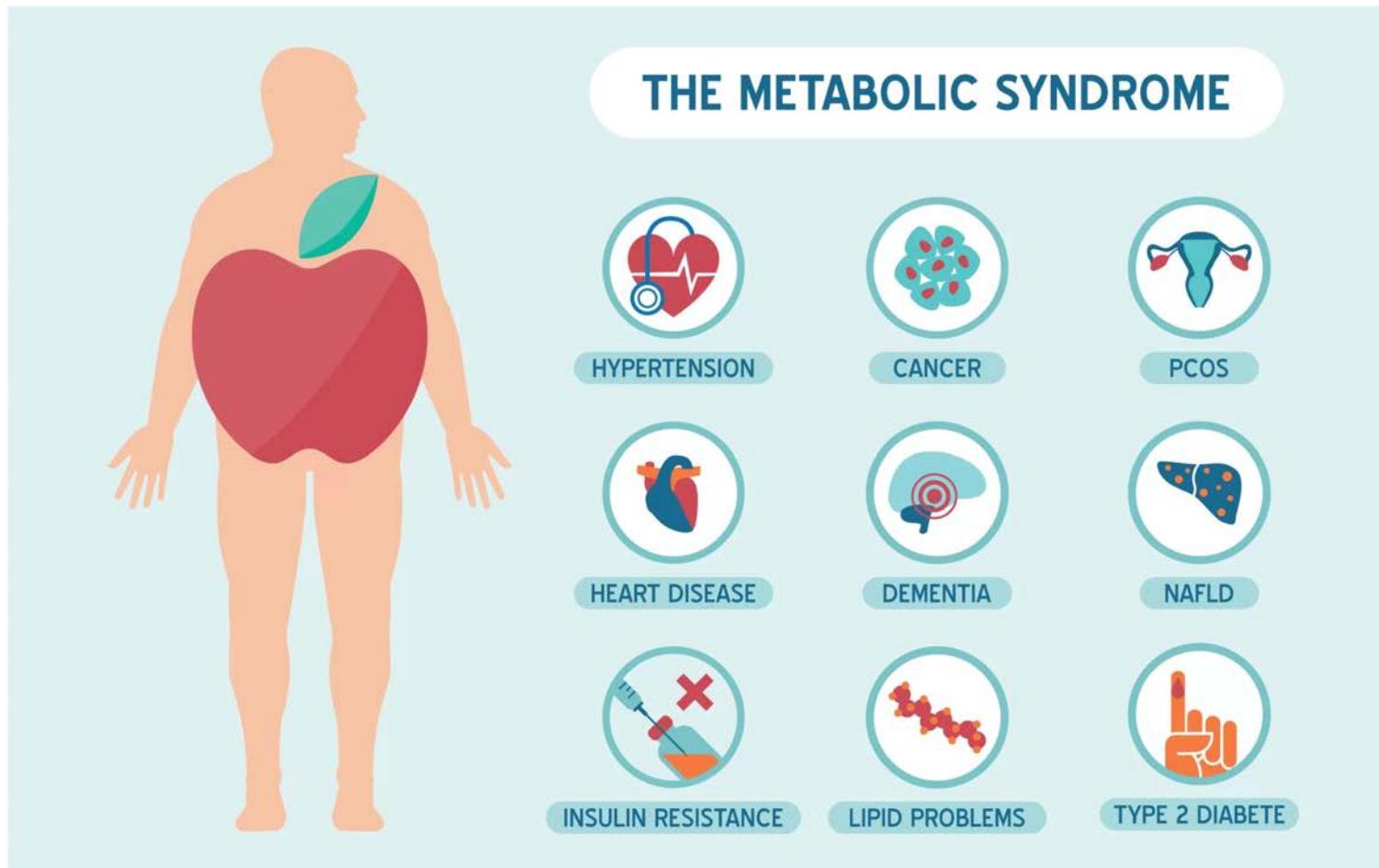
Липидозы (накопительные болезни)



Болезнь Гоше



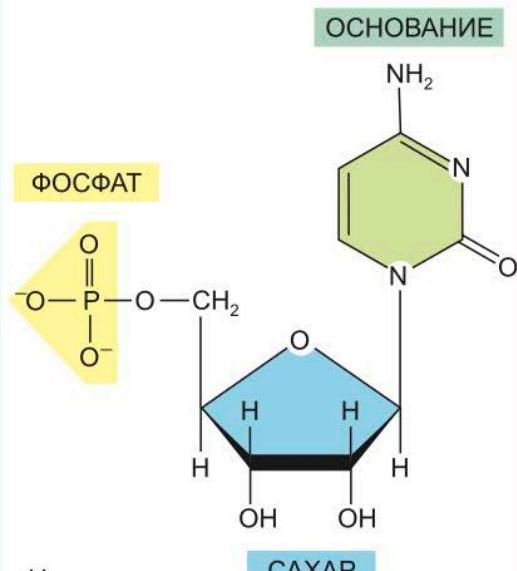
Ожирение и метаболический синдром



Нуклеотиды

НУКЛЕОТИДЫ

Любой нуклеотид состоит из содержащего азот основания, пятиуглеродного сахара и одной или нескольких фосфатных групп.

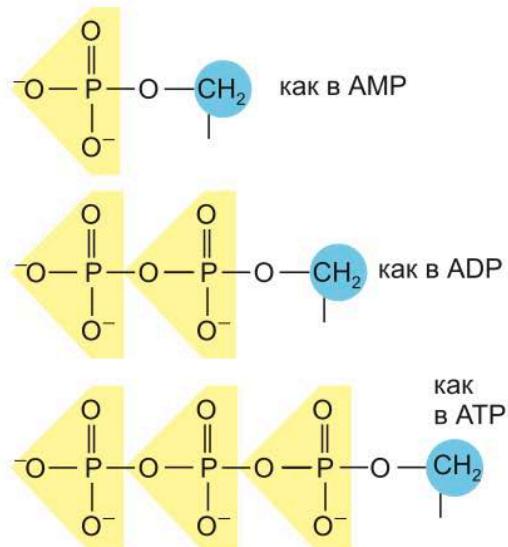


Нуклеотиды являются субъединицами нуклеиновых кислот.

ФОСФАТЫ

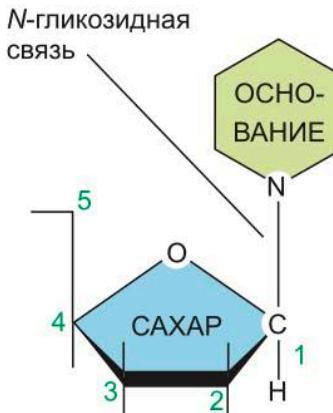
Фосфаты обычно присоединяются вместо гидроксильной группы при атоме C₅ рибозы или дезоксирибозы (обозначенного 5').

Известны моно-, ди- и трифосфаты.



Фосфат придаёт нуклеотиду отрицательный заряд.

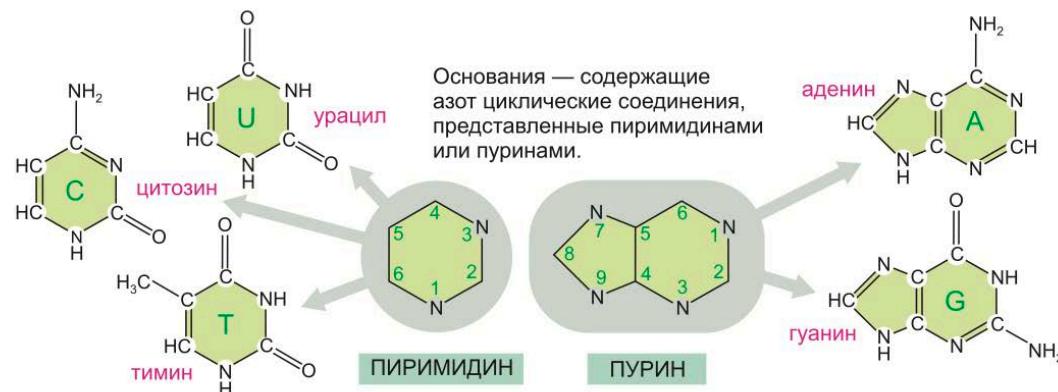
САХАРО-ОСНОВНАЯ СВЯЗЬ



Основание связано с тем же атомом углерода (C1), который используется при образовании гликозидной связи между сахарами.

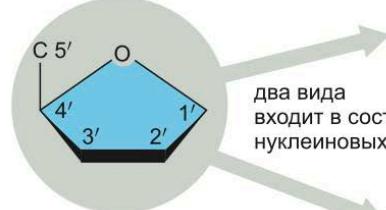
Нуклеотиды

ОСНОВАНИЯ

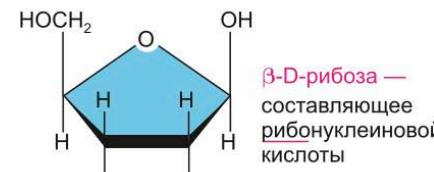


САХАРА

ПЕНТОЗА
пяти-углеродный сахар

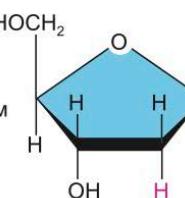


два вида
входит в состав
нуклеиновых кислот



β -D-рибоза —
составляющее
рибонуклеиновой
кислоты

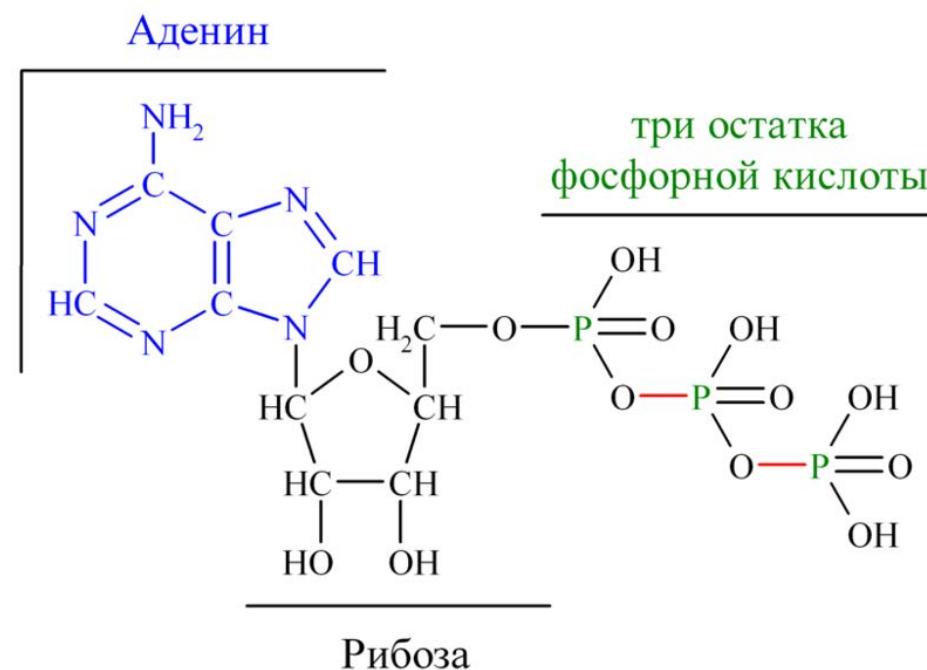
Каждый пронумерованный атом углерода во входящем в нуклеотид сахаре сопровождается знаком штриха;
поэтому их называют «5-штрих атом углерода» и т. д.



β -D-2-дезоксирибоза —
составляющее
дезоксирибонуклеиновой
кислоты

Функции нуклеотидов в клетке

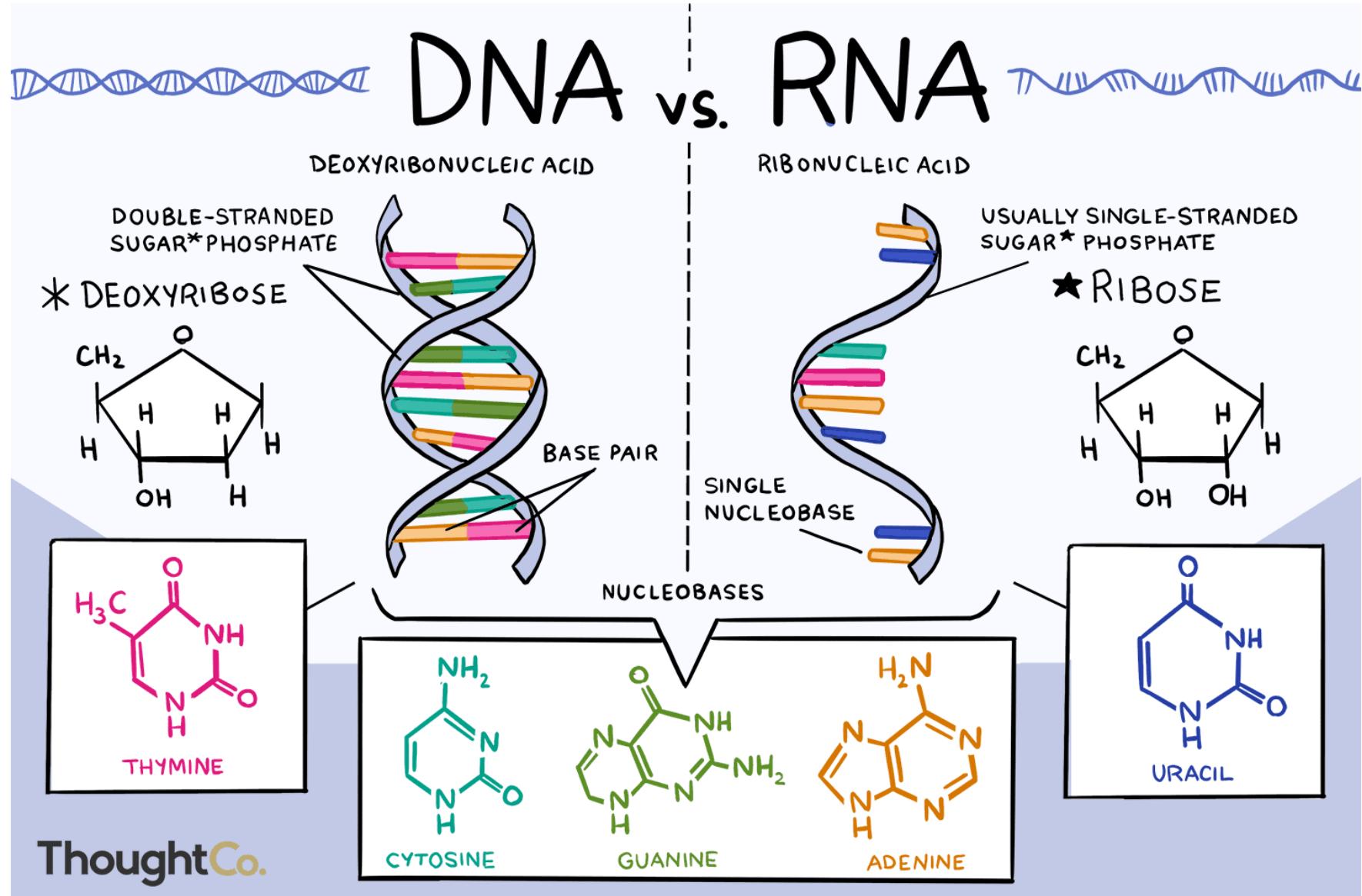
1. Энергетическая функция



Аденозинтрифосфат

ФУНКЦИИ НУКЛЕОТИДОВ В КЛЕТКЕ

2. Структурная и информационная функция в нуклеиновых кислотах
3. Регуляция метаболических процессов
4. Участие в биосинтезе
5. Коферментная функция
6. Синтез активированных интермедиатов
7. Участие в поддержании гомеостаза



ThoughtCo.

ФУНКЦИИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

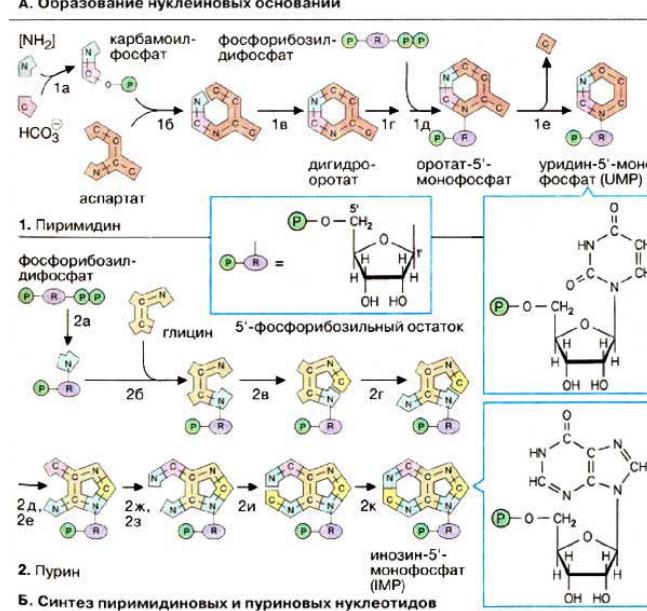
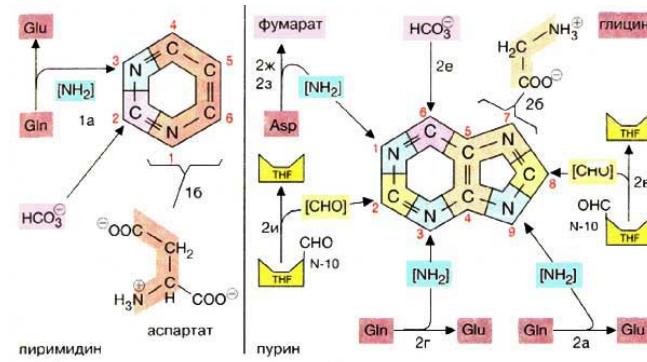
ДНК

- Хранение информации: ДНК хранит генетическую информацию, необходимую для синтеза белков и регуляции клеточных функций.
- Репликация: Передача генетической информации при делении клеток.
- Наследственность: Передача генов от родителей к потомству.

РНК

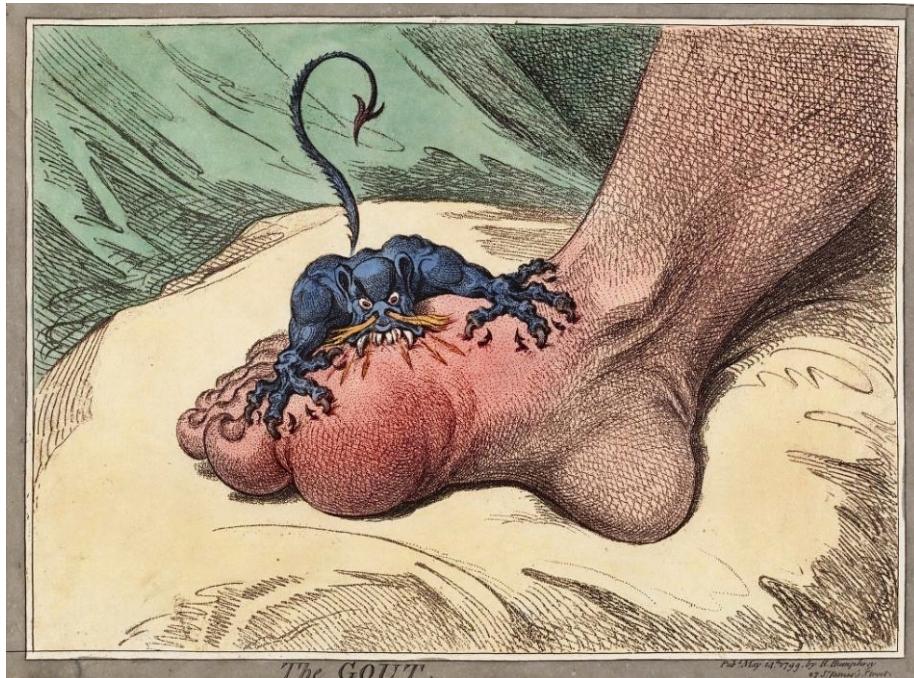
- Передача информации:
 - мРНК (мессенджер РНК): Переносит генетическую информацию из ДНК к рибосомам для синтеза белков.
- Синтез белков:
 - тРНК (транспортная РНК): Участвует в сборке аминокислот в полипептидные цепи.
 - рРНК (рибосомная РНК): Компонент рибосом, который участвует в процессе трансляции.
- Регуляция: Некоторые молекулы РНК (например, микроРНК) участвуют в регуляции экспрессии генов.

Метаболизм нуклеотидов



Заболевания метаболизма нуклеиновых кислот

Избыточное накопление мочевой кислоты



Подагра



Синдром Леша-Найхана

Нарушение репарации ДНК

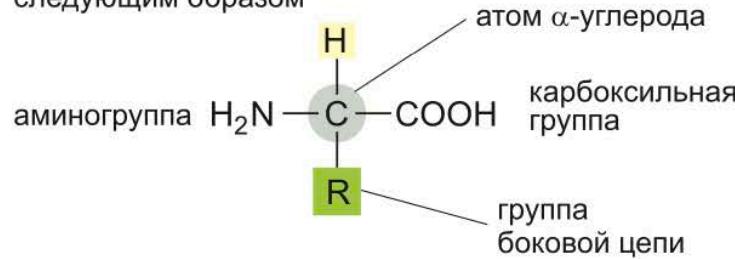


Ксеродерма пигментная

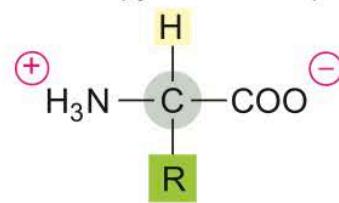
АМИНОКИСЛОТЫ

АМИНОКИСЛОТЫ

Общая формула аминокислоты выглядит следующим образом

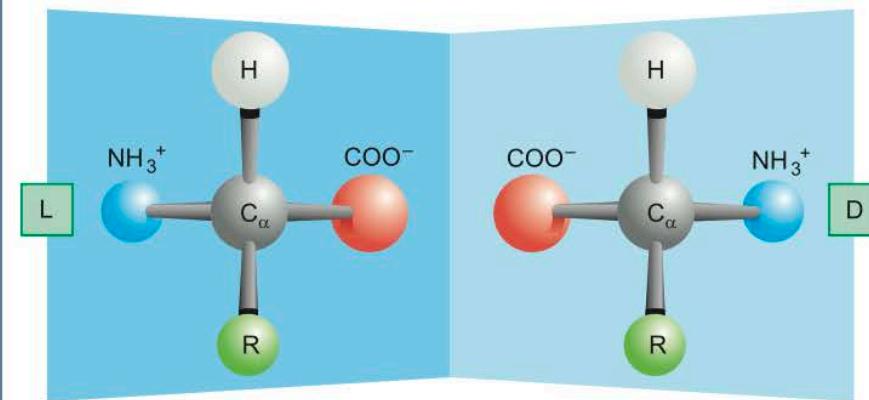


R обычно представлена одной из 20-ти различных боковых цепей. При pH 7 как амино-, так и карбоксильные группы ионизированы.



ОПТИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ

Атом α -углерода асимметричен, в силу чего возможно существование двух зеркальных отображений, или стереоизомеров — L и D.



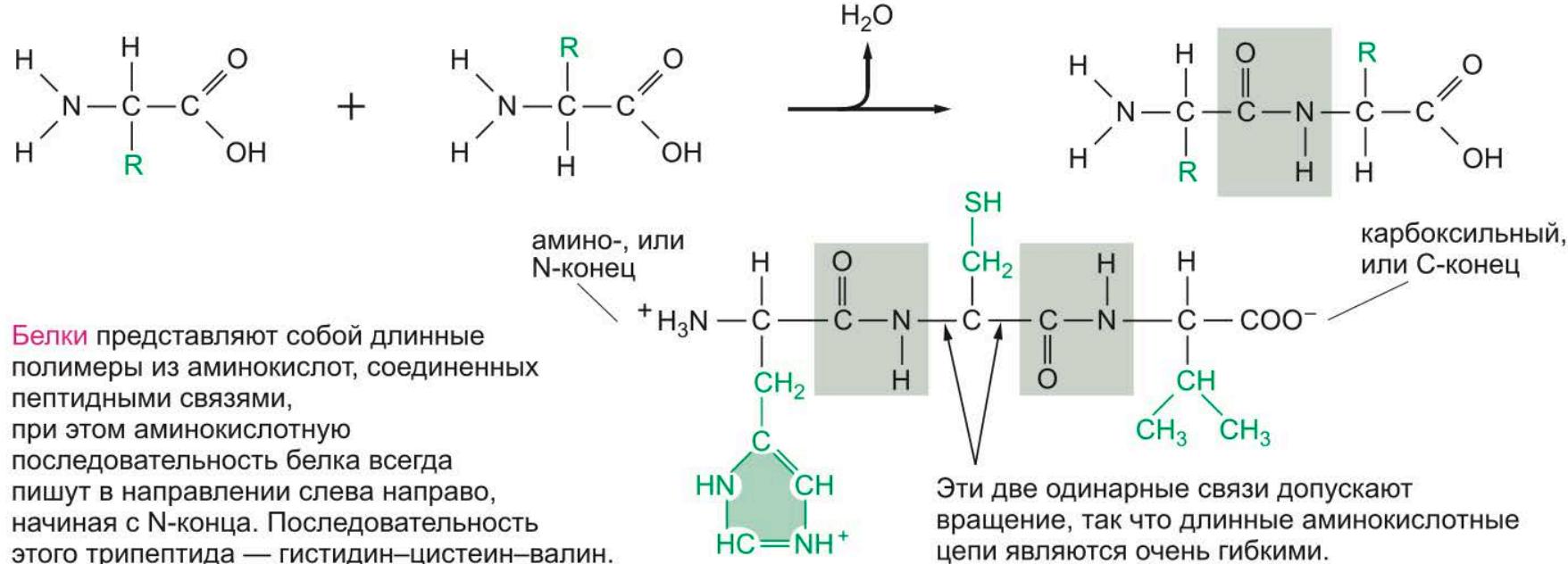
Белки состоят исключительно из L-аминокислот.

| Аминокислоты | | |
|-----------------------|-------------|------------------------|
| Заменимые | Незаменимые | |
| Глицин | Валин | |
| Аланин | Лейцин | |
| Цистеин | Изолейцин | |
| Глутаминовая кислота | Треонин | |
| Аспарагиновая кислота | Метионин | |
| Тирозин | Фенилаланин | |
| Пролин | Триптофан | |
| Серин | Лизин | |
| Аспарагин | Гистидин | Условно незаменимые |
| Глутамин | Аргинин | |

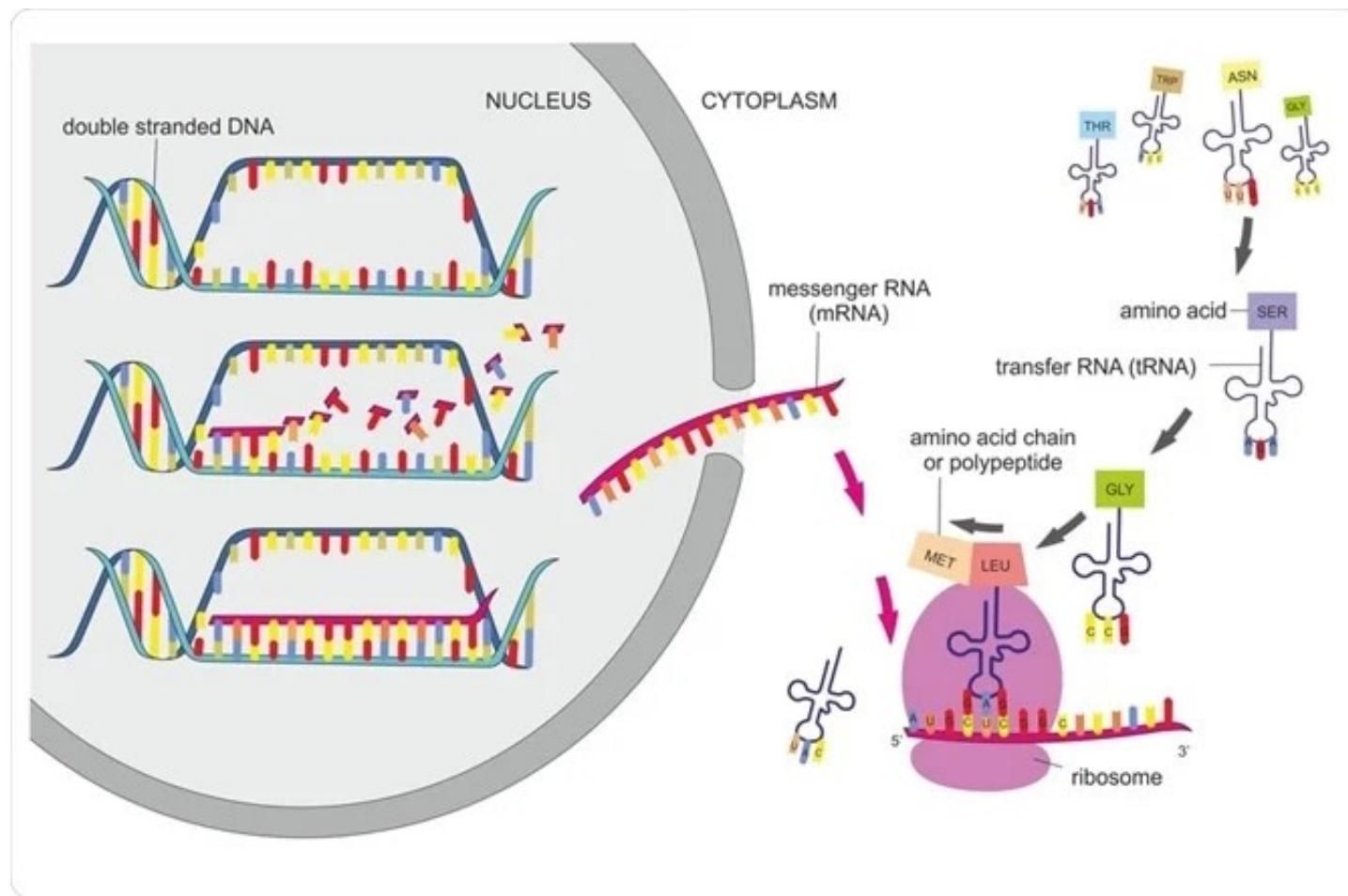
Пептидные связи

ПЕПТИДНЫЕ СВЯЗИ

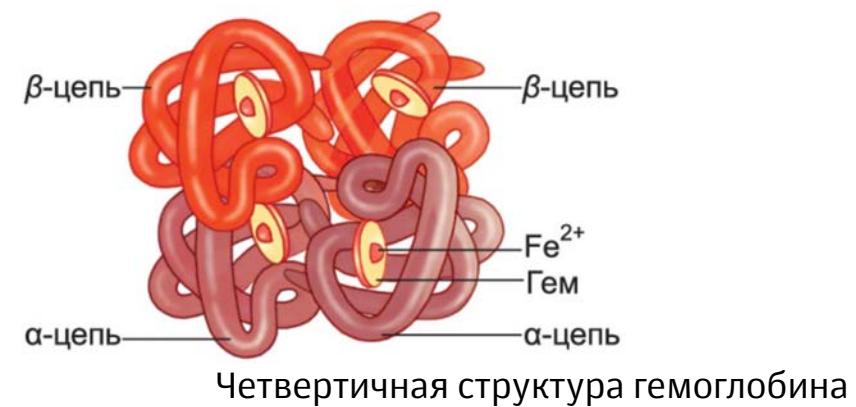
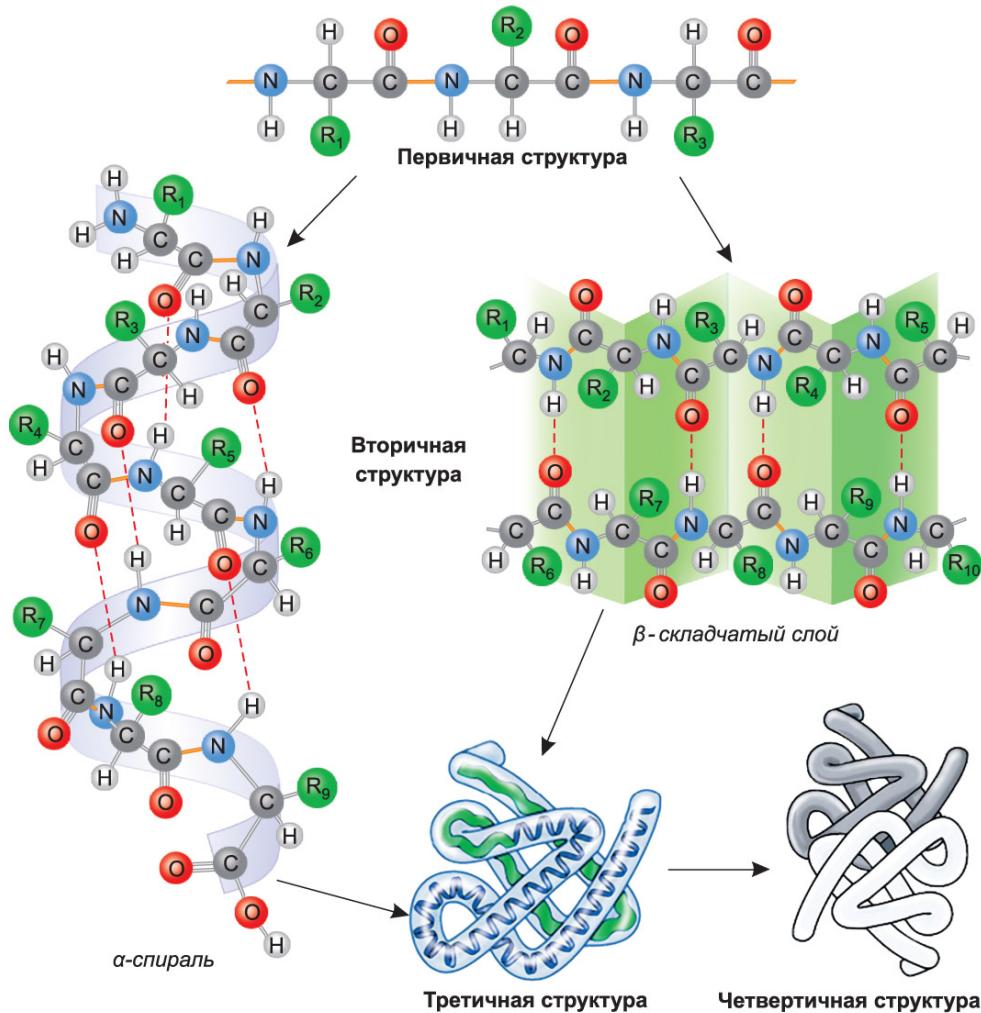
Аминокислоты обычно соединены друг с другом амидными связями, которые называют пептидными связями.



Синтез белков из аминокислот



Уровни организации белковой структуры

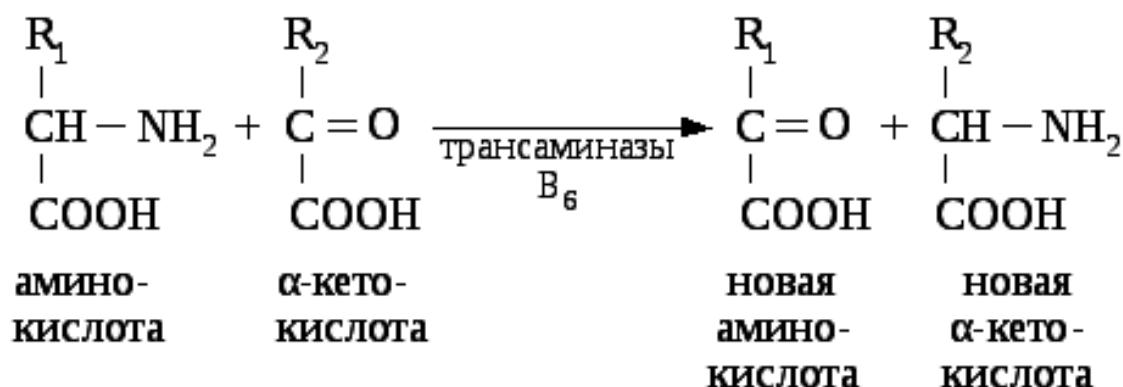


Функции белков

1. Структурная функция
2. Каталитическая функция (ферментативная)
3. Транспортная функция
4. Регуляторная функция
5. Защитная функция
6. Двигательная функция
7. Запасающая функция
8. Сигнальная функция

Катаболизм белков

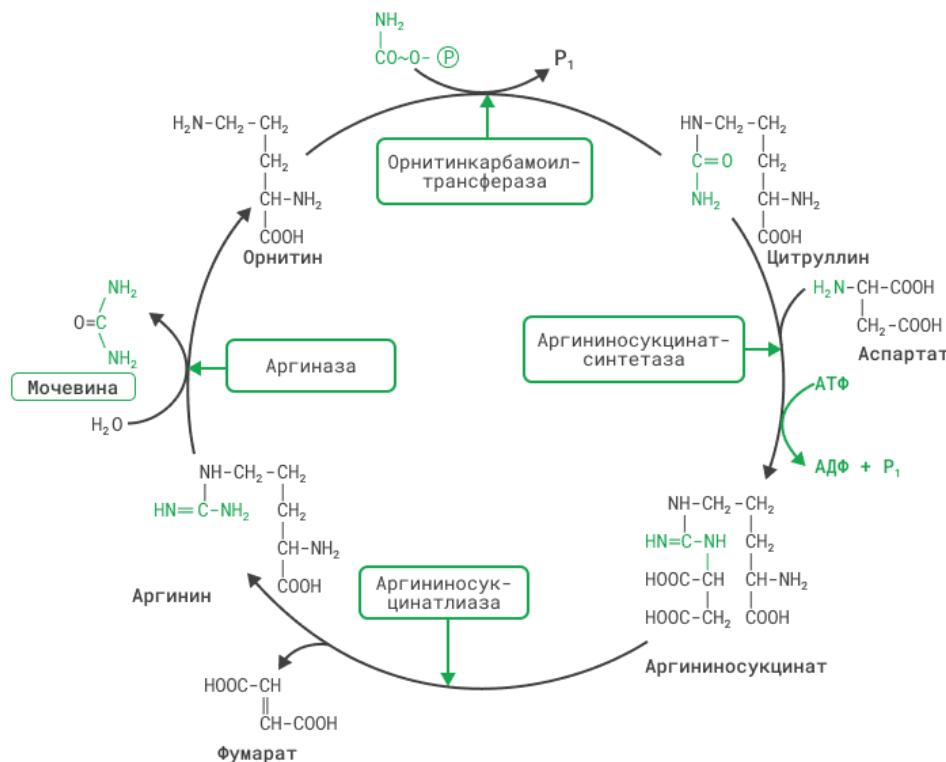
1. Протеолиз (расщепление белков до аминокислот)
2. Трансаминирование (перенос аминогруппы)



Катаболизм белков

3. Дезаминирование (удаление аминогруппы)

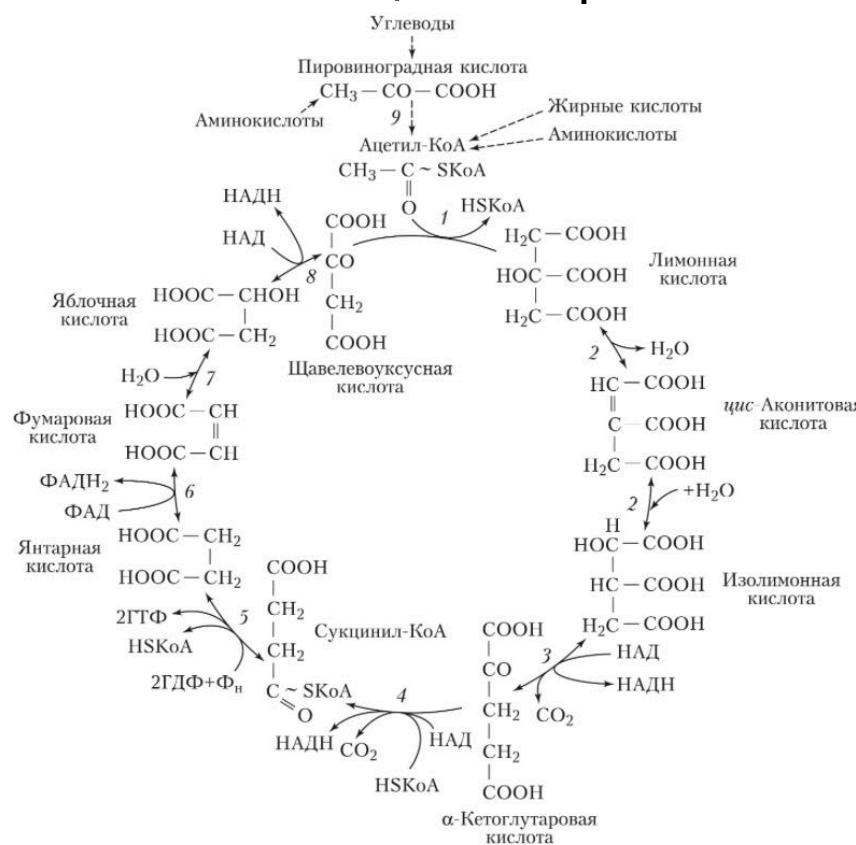
4. Утилизация аммиака: орнитиновый цикл (цикл мочевины)



Катаболизм белков

5. Использование углеродного скелета аминокислот

6. Окисление кетокислот в цикле Кребса



Катаболизм белков

Итог катаболизма белков:

- Энергия (в форме АТФ).
- Вода и углекислый газ.
- Мочевина (в качестве конечного продукта выведения аммиака).
- Промежуточные метаболиты, которые могут использоваться для синтеза глюкозы, липидов или для дальнейшего окисления.

Заболевания белкового обмена



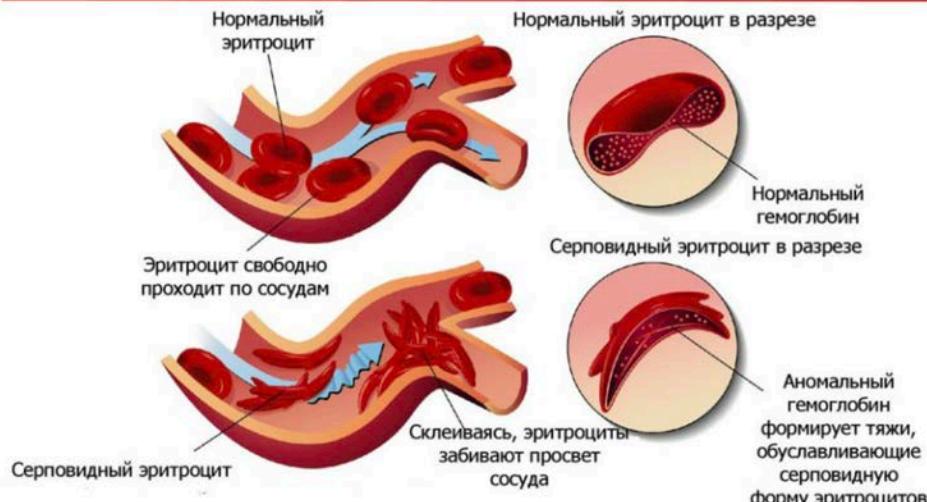
Фенилкетонурия



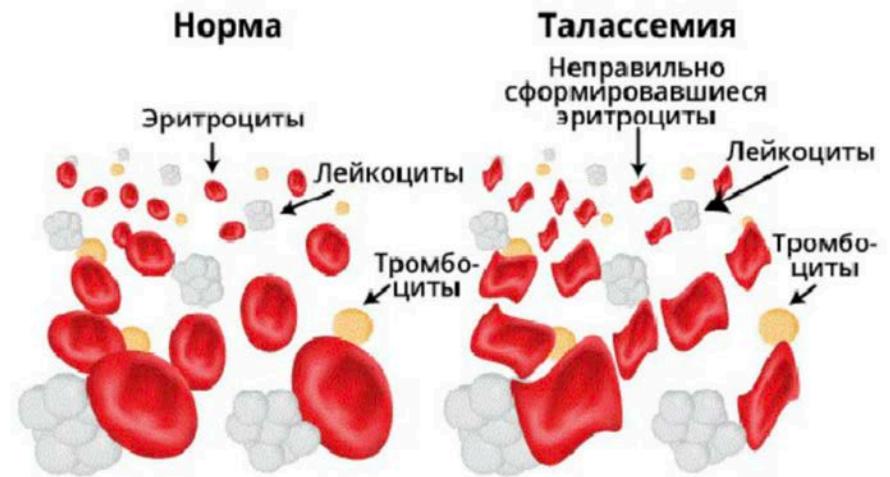
Болезнь кленового сиропа

Гемоглобинопатии

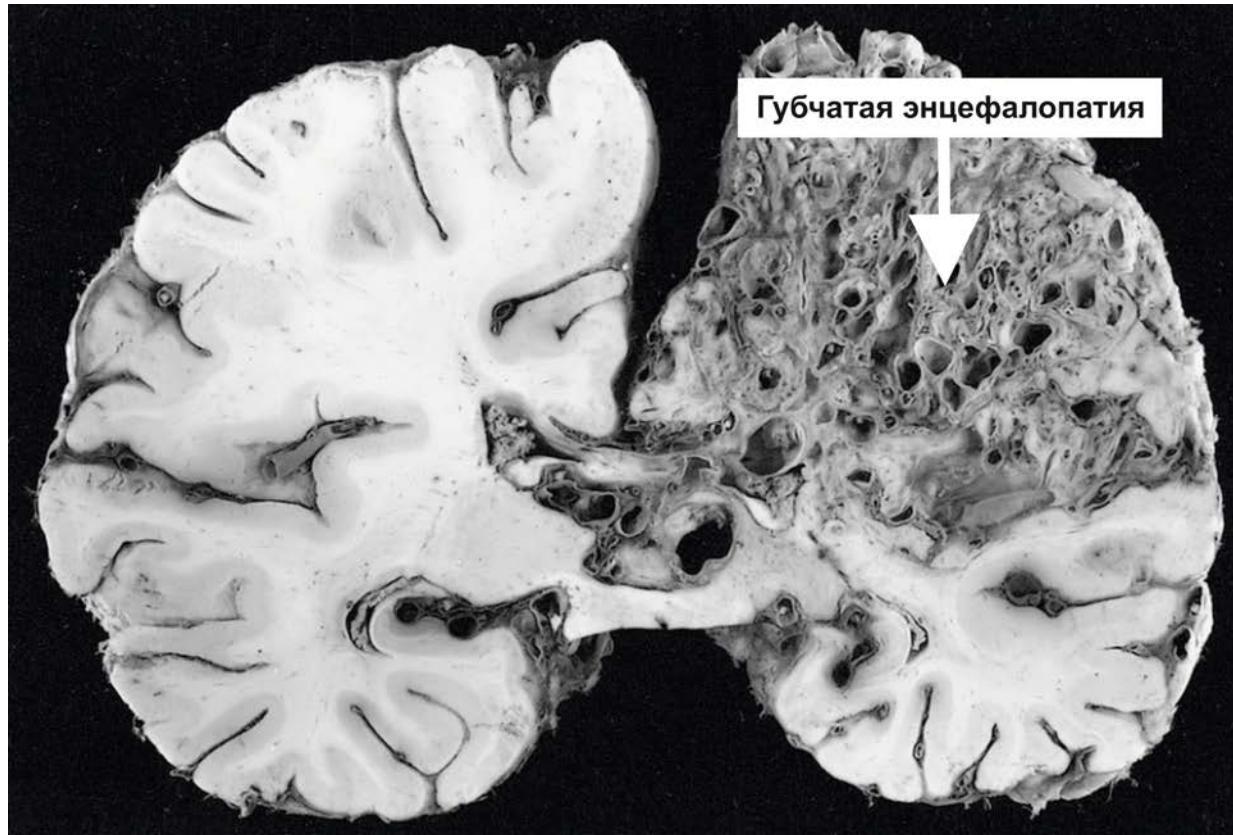
Серповидноклеточная анемия



ТАЛАССЕМИЯ



Прионы и прионные заболевания

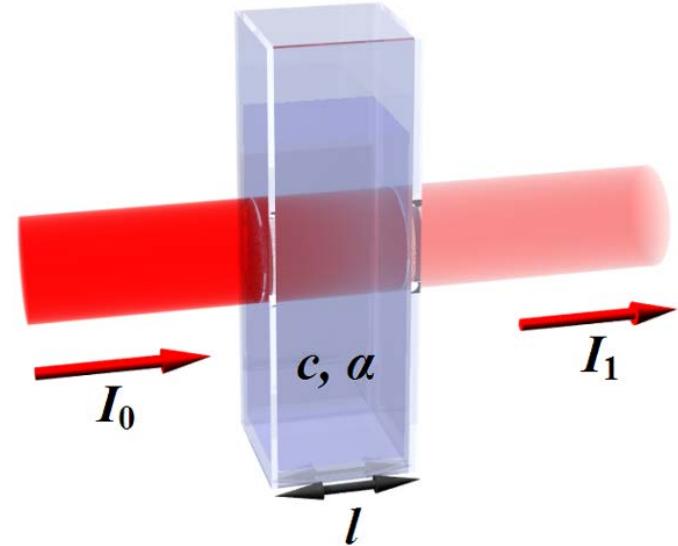


Болезнь Крейтцфельдта-Якоба

Методы анализа биомолекул

Спектрофотометрия

Спектрофотометр измеряет поглощение или пропускание света образцом, что позволяет определять концентрацию вещества.



Закон Бугера-Ламберта-Бера: $A = \varepsilon \times \square \times |$

- A — абсорбция,
- ε — молярный коэффициент экстинкции,
-
- l — длина кюветы.

Применение:

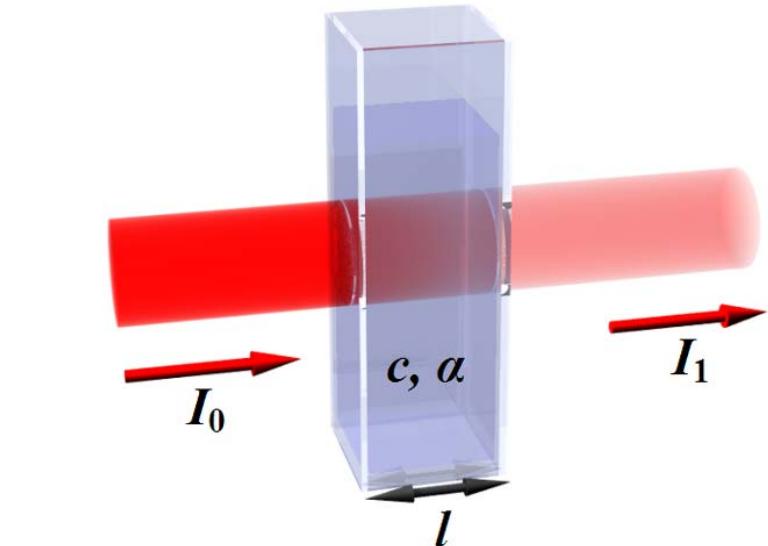
- оценка чистоты и концентрации НК, белков
- Фармацевтика: анализ содержания активных веществ.
- Экология: исследование загрязнений воды и воздуха.

Спектрофотометрия

Спектрофотометр измеряет поглощение или пропускание света образцом, что позволяет определять концентрацию вещества.

Закон Бугера-Ламберта-Бера: $A = \varepsilon \times c \times l$

- A – абсорбция,
- ε – молярный коэффициент экстинкции,
- c – концентрация вещества,
- l – длина кюветы.



Применение:

- оценка чистоты и концентрации НК, белков
- Фармацевтика: анализ содержания активных веществ.
- Экология: исследование загрязнений воды и воздуха.

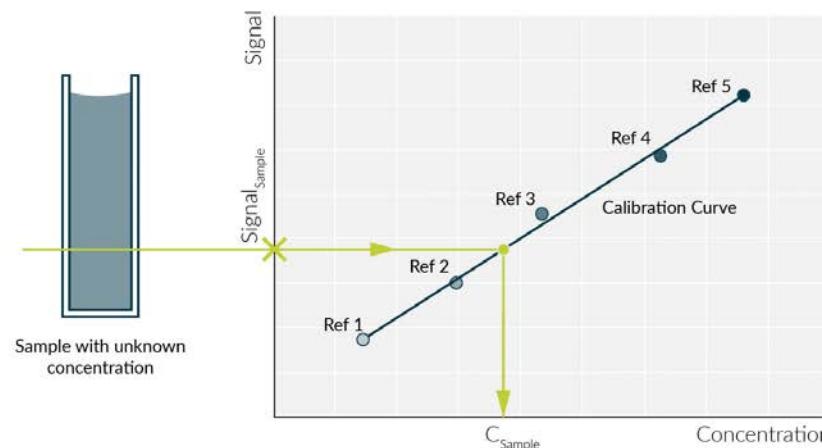
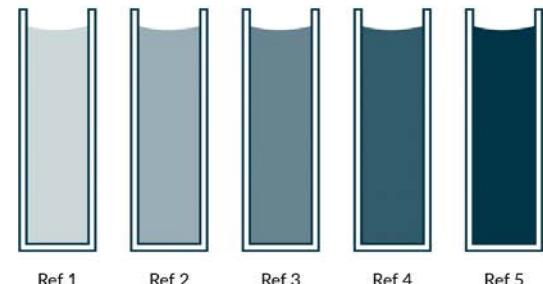
Обработка данных спектрофотометрии

Расчет абсорбции:

$$A = -\log(T) = \log\left(\frac{I_0}{I}\right)$$

- Т – пропускание света,
- I_0 – интенсивность света на входе,
- I – интенсивность света на выходе

Построение калибровочной кривой:



Задача

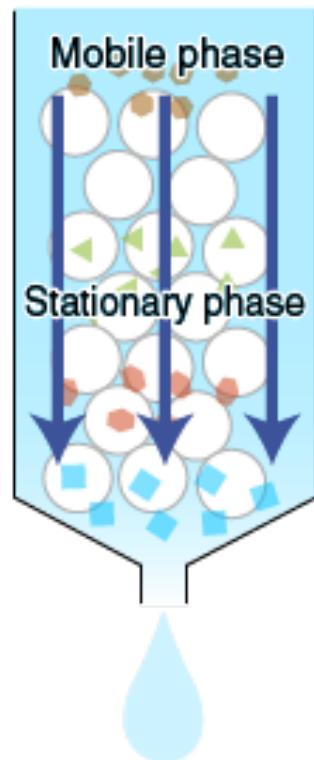
| С вещества | A |
|------------|-----|
| 0.1 г/л | 0.2 |
| 0.2 г/л | 0.4 |
| 0.3 г/л | 0.6 |

Поглощение вашего образца составляет 0.5. Какова его концентрация?

Хроматография

Хроматография – метод разделения компонентов смеси на основе их распределения между двумя фазами: подвижной и стационарной.

- █ Mobile phase
- Stationary phase
- ◆ Sample



Есть много видов хроматографии, вот основные:

Жидкостная хроматография (ЖХ)

Газовая хроматография (ГХ)

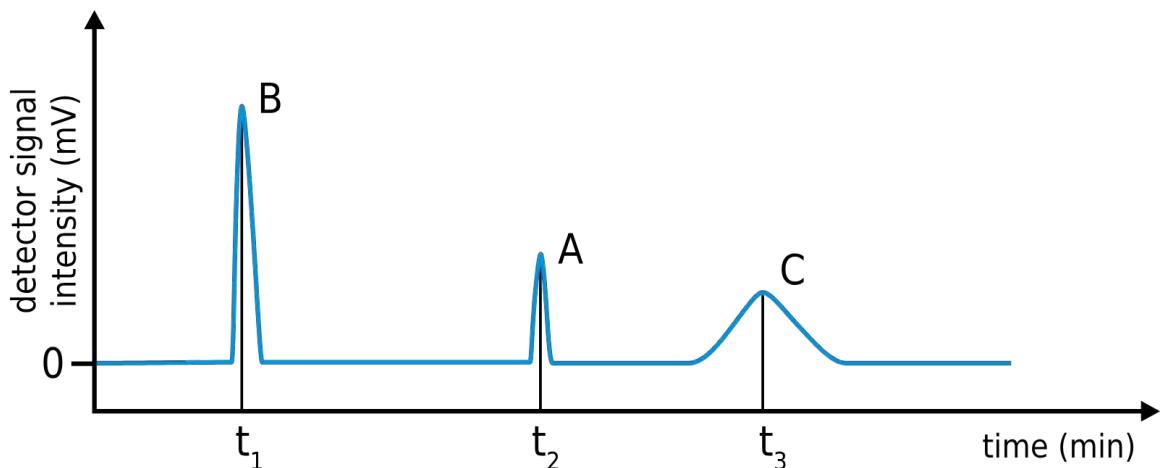
Тонкослойная хроматография (ТСХ)

Обработка данных хроматографии

Анализ пиков

Время удерживания (t_R) — время, за которое компонент проходит через колонну до детектора.

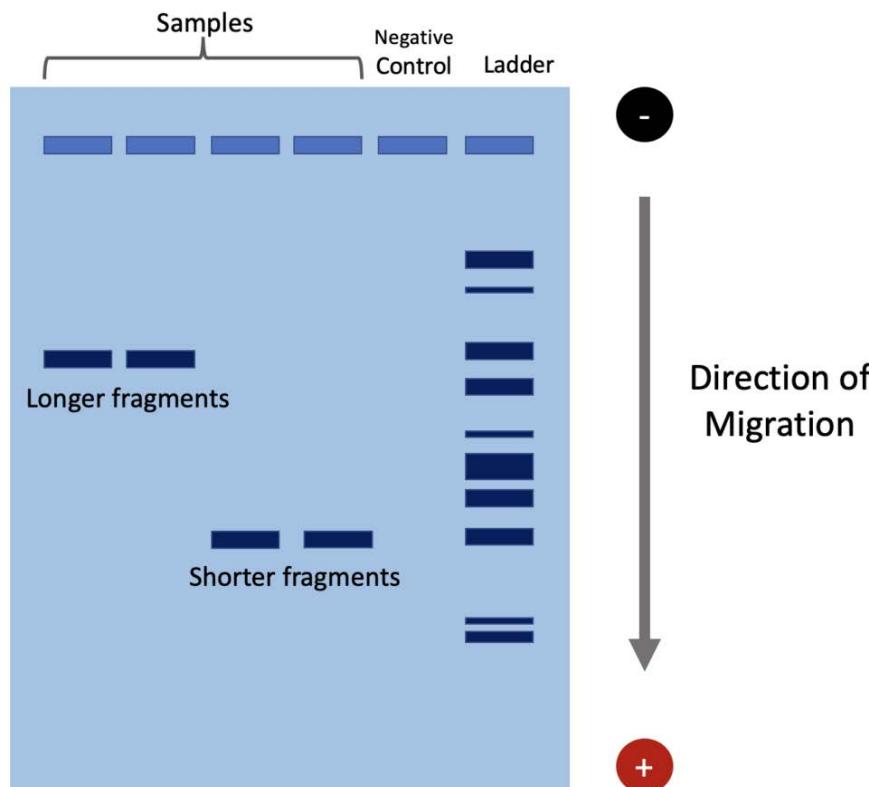
$$C = k \times A$$



C — концентрация,
 k — константа
пропорциональности,
определенная на основе
стандартной кривой,
 A — площадь пика.

Электрофорез

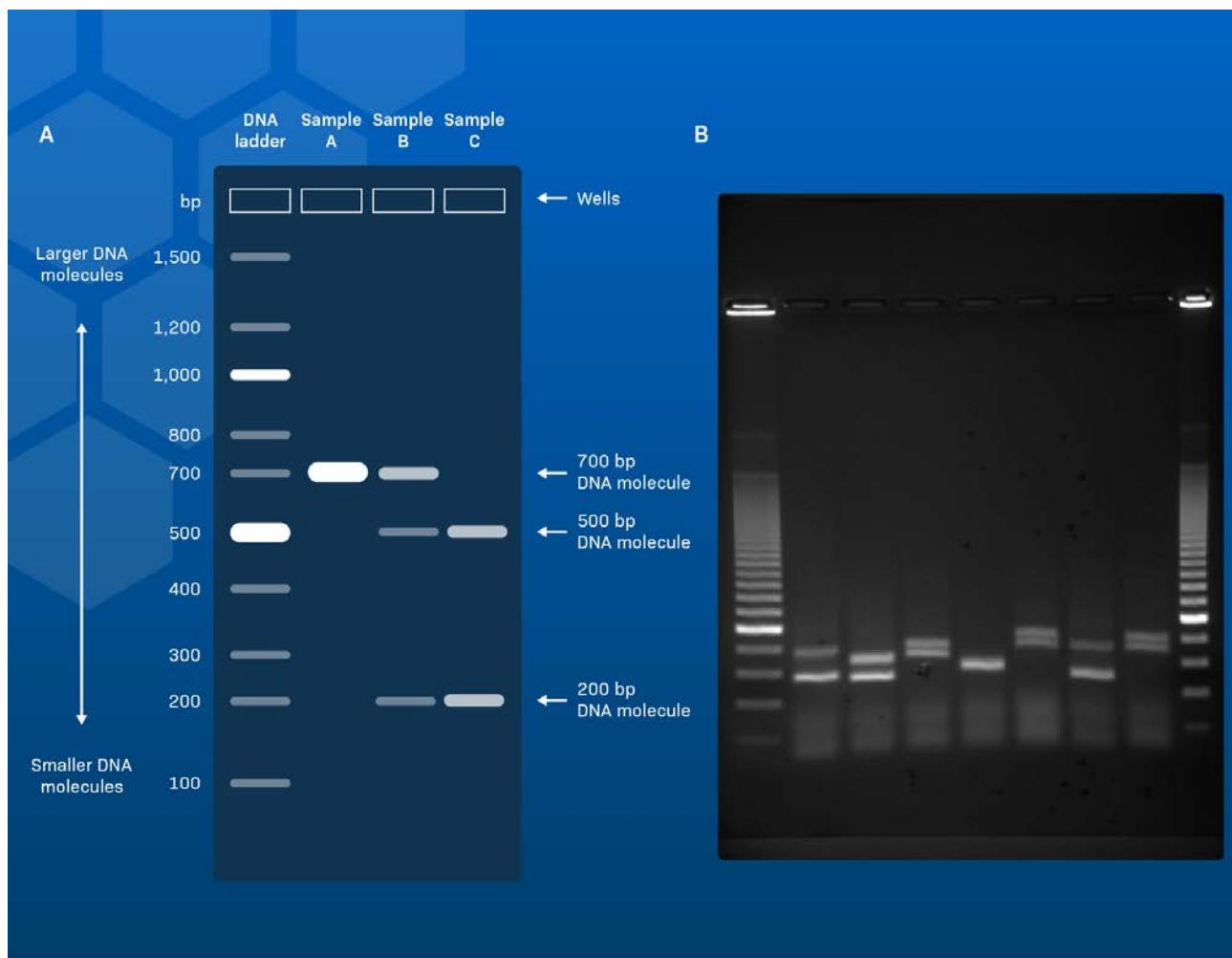
Электрофорез — метод разделения молекул (например, белков и нуклеиновых кислот) под воздействием электрического поля на основе их заряда и размера.



Применение:

- Анализ ДНК (например, при клонировании или пцр).
- Разделение белков для последующего анализа (например, Вестерн-блот).
- Оценка чистоты и идентификация молекул.

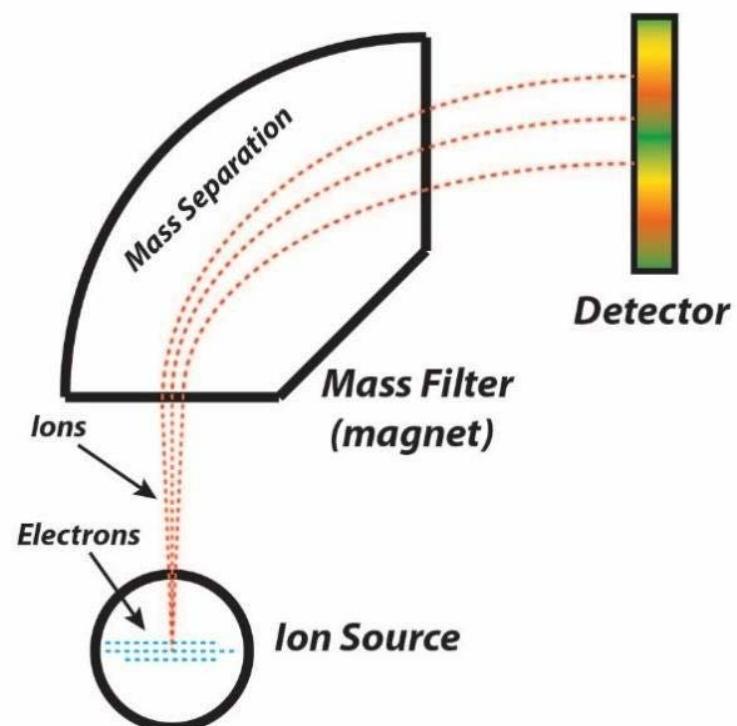
Обработка данных электрофореза



Масс-спектрометрия

Масс-спектрометрия (МС) — метод исследования вещества, при котором определяют отношение массы к заряду и количества заряженных частиц, образующихся при воздействии на вещество.

- **Ионизация:** Молекулы превращаются в ионы с помощью различных методов
- **Разделение:** Ионы разделяются в поле на основе их соотношения массы к заряду (m/z)
- **Детекция:** Ионы обнаруживаются, и регистрируется их относительное количество



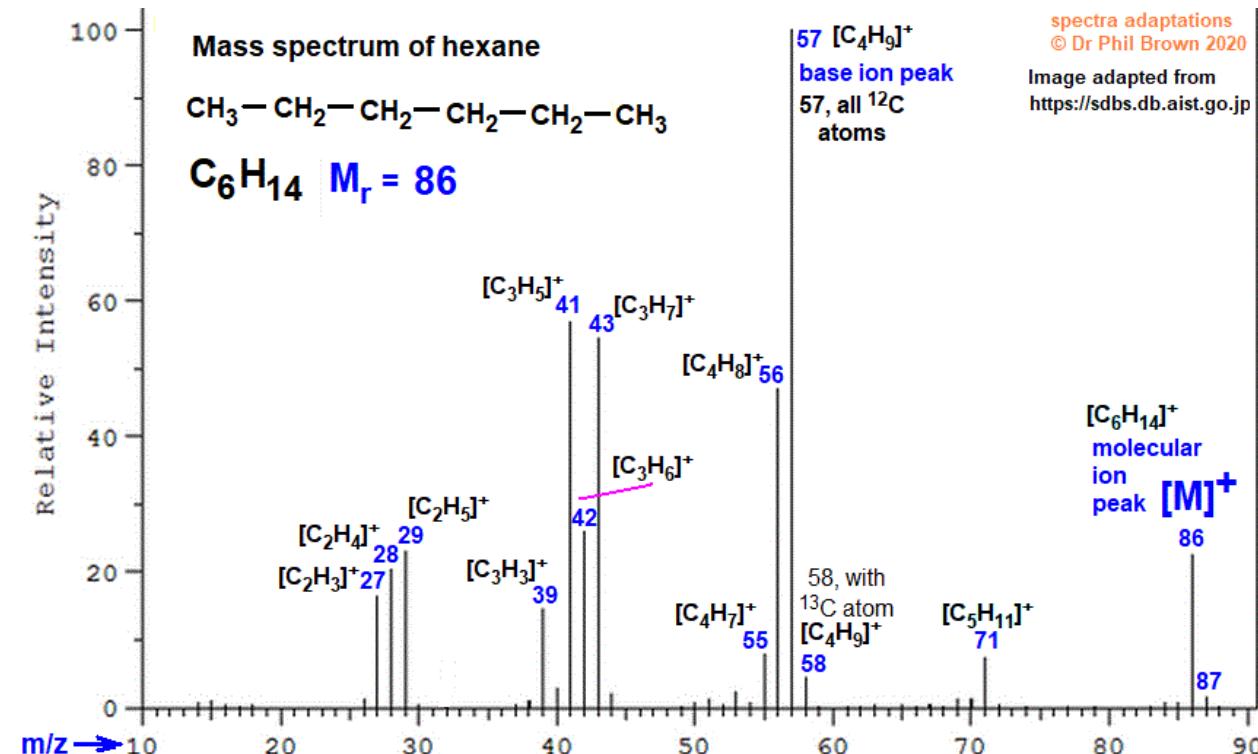
Интерпретация масс-спектров

Фрагментация молекул происходит по характерным путям, что позволяет получить информацию о структуре соединения.

Общие типы фрагментации:

Удаление группы: потеря функциональных групп или атомов.

Разрыв связи: разложение на более мелкие фрагменты.



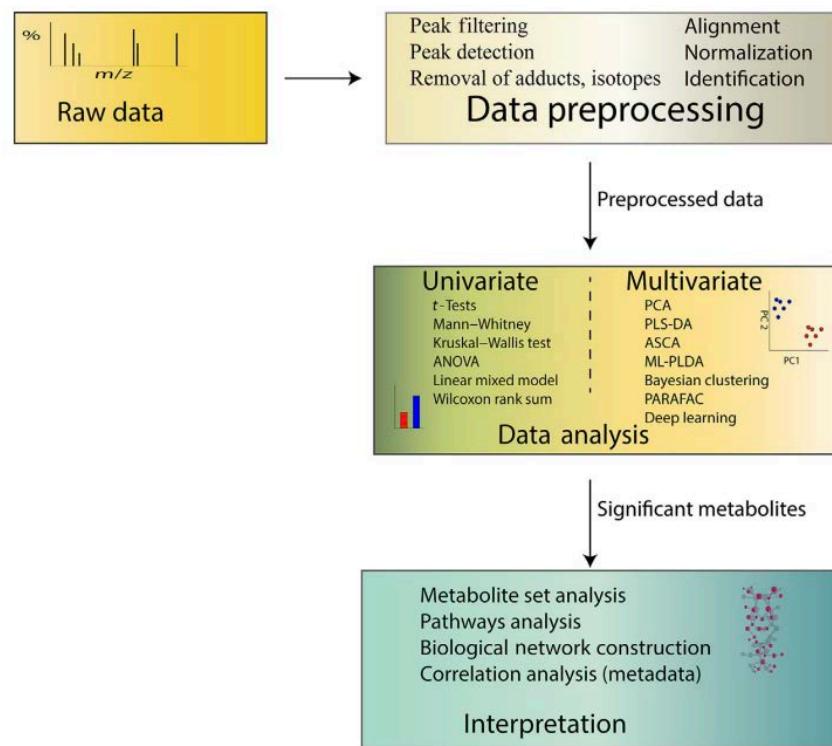
Метаболомика и анализ метаболических путей

Метаболомика -
количественно
анализирует метаболом –
совокупности всех
низкомолекулярных
веществ, в данный момент
времени принимающих
участие в химических
реакциях

Методы метаболомики

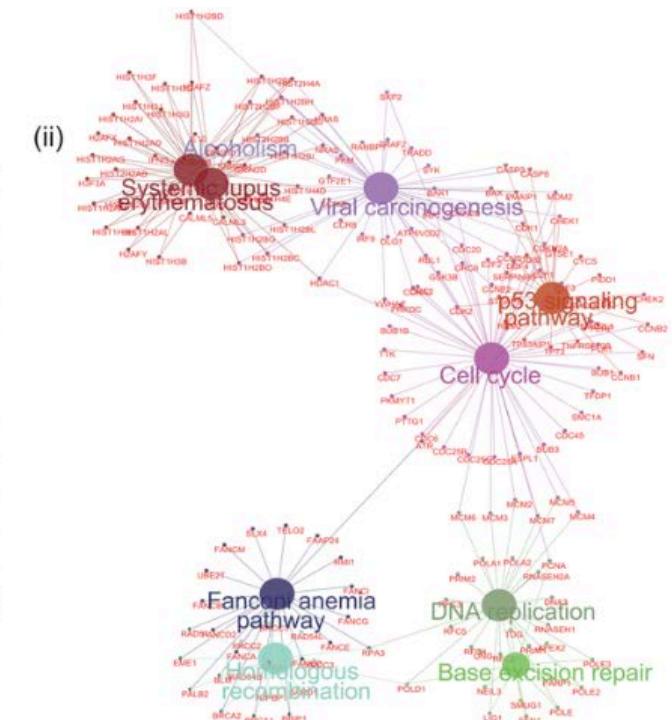
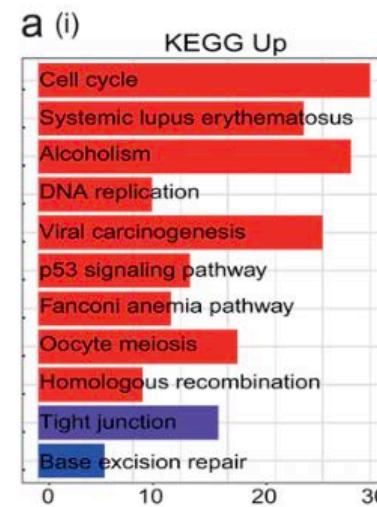
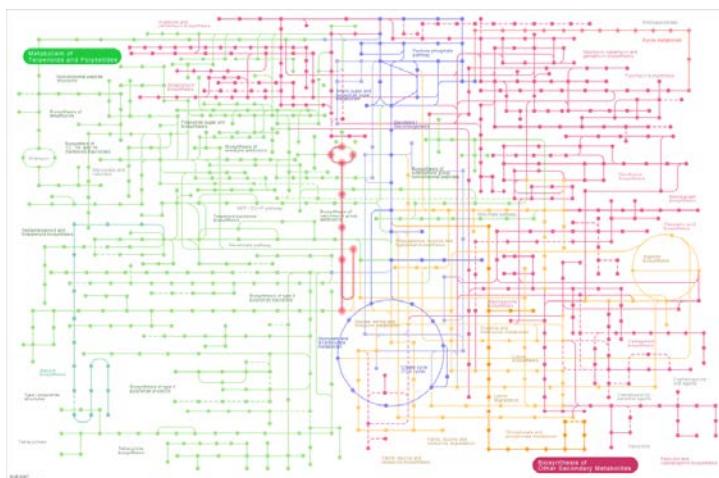


Обработка данных метаболомики



Картирование метаболомных путей

KEGG



Математическое моделирование в биохимии и медицине

Математическое моделирование

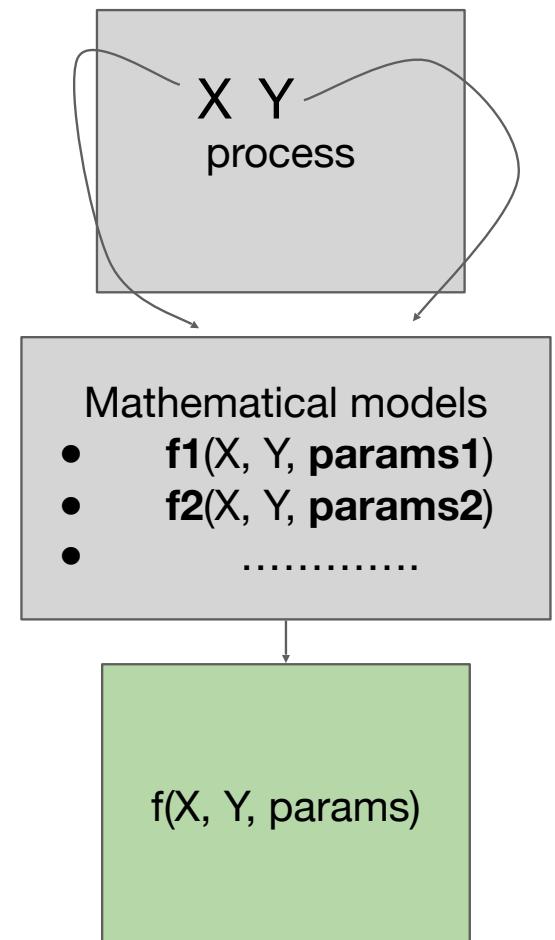
Математическое моделирование – это метод представления реальных биологических процессов с помощью математических уравнений и алгоритмов.

Цель:

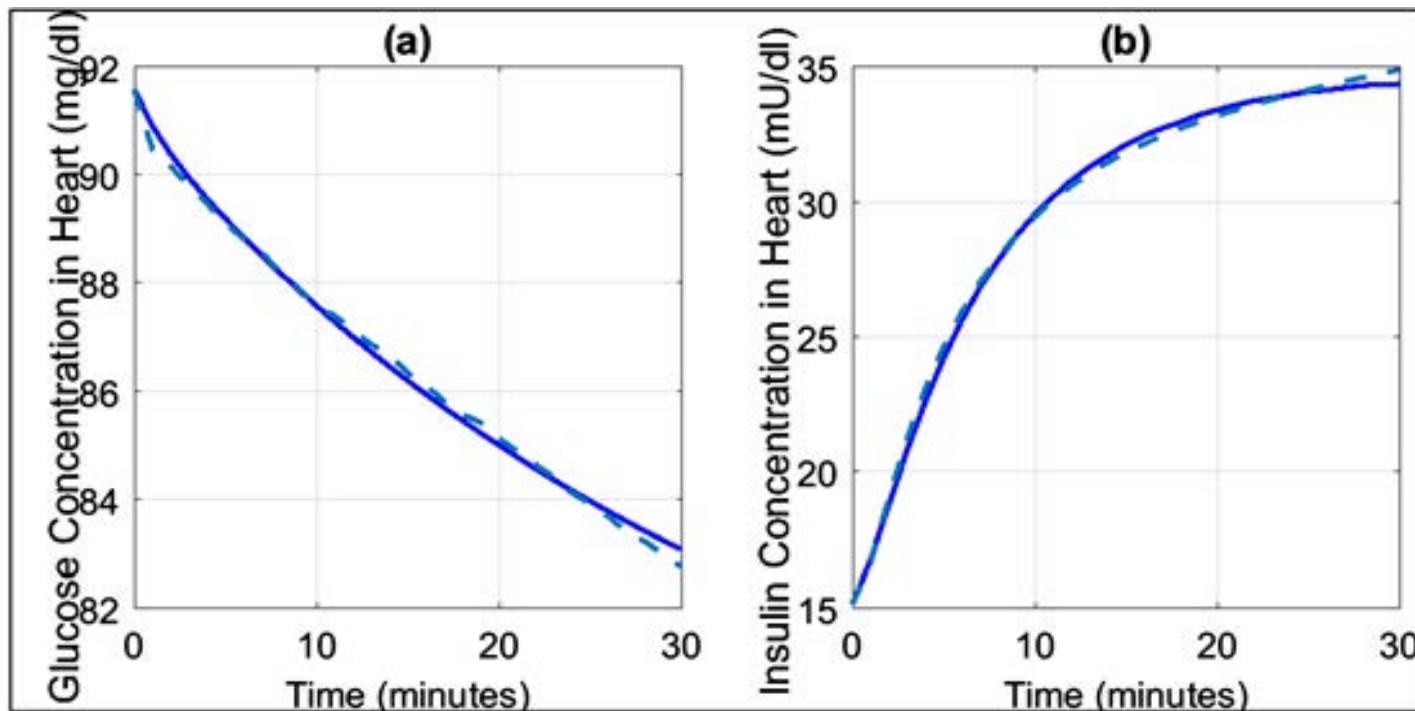
Упростить сложные биологические системы для анализа и прогнозирования их поведения.

Значение:

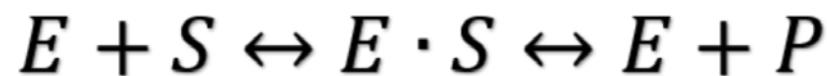
- Помогает в понимании механизма биохимических реакций.
- Позволяет проводить виртуальные эксперименты, экономя время и ресурсы.



Математическое моделирование

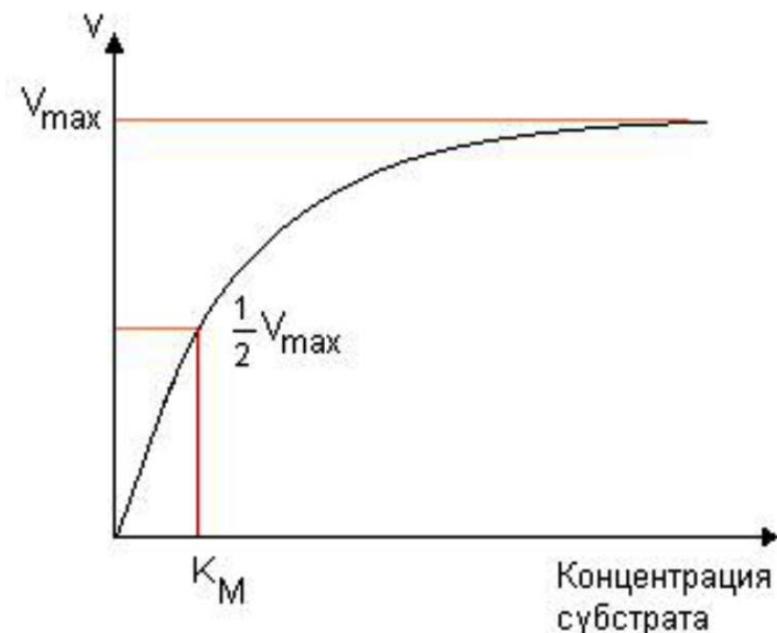


Кинетические модели биохимических реакций



Уравнение Михаэлиса-Мэнтена

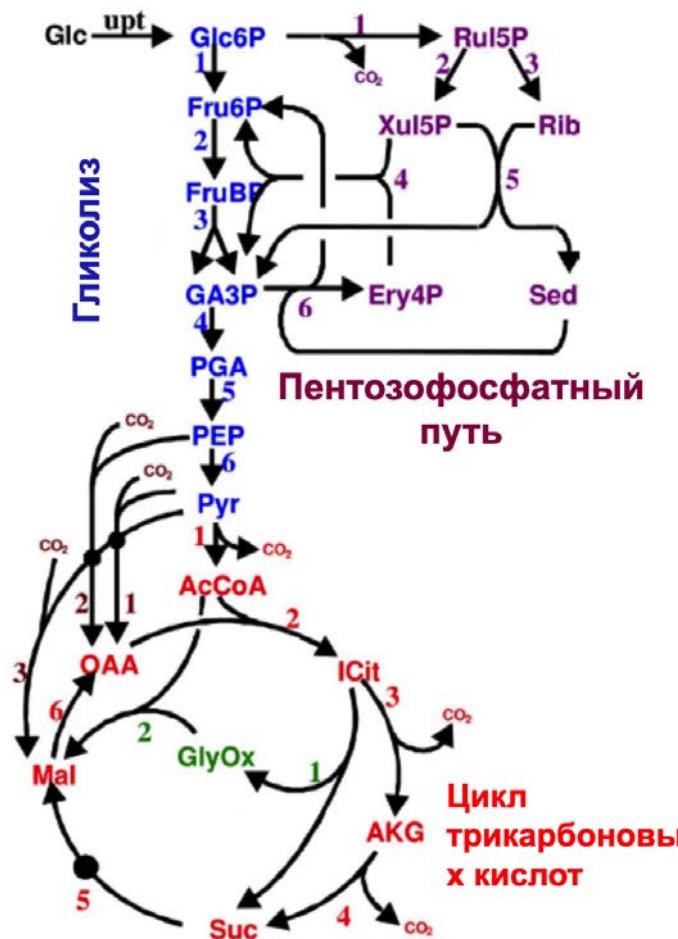
$$v = \frac{V_{max} + [S]}{K_m + [S]}$$



Применение:

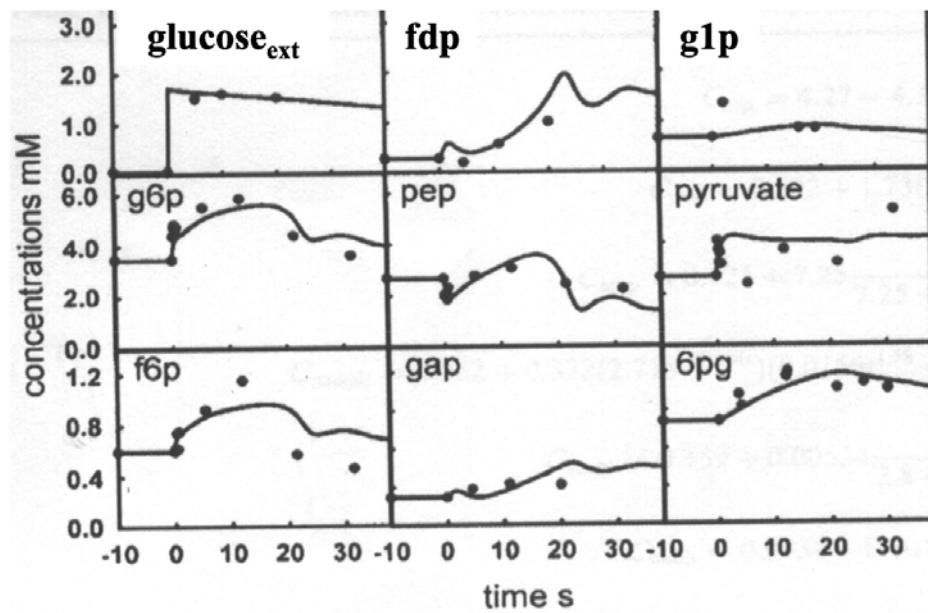
- Изучение ингибиции ферментов

Сетевые модели метаболических путей



1. Вывели уравнения скорости для каждого фермента
2. Объединили в систему уравнений для всего пути
3. Оценили параметры модели (константы скоростей)
4. Верифицировали по экспериментальным данным

Сетевые модели метаболических путей



Кинетика метаболитов.

Точки - экспериментальные данные

Линии – результаты численного счета

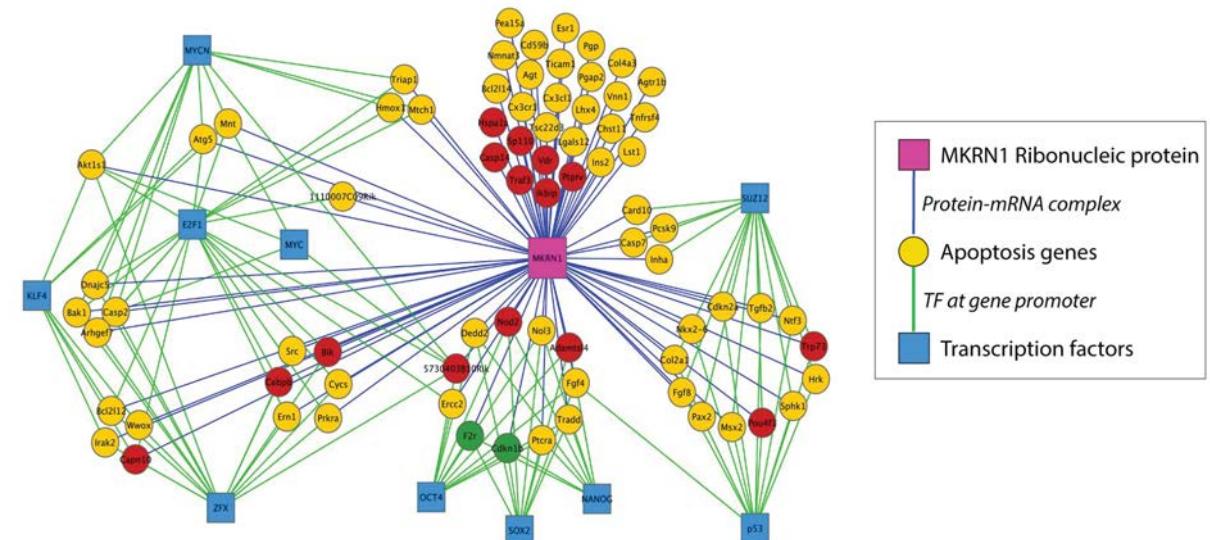
ИТОГИ:

- Описана экспериментально наблюдаемая динамика
- Показано, что поглощение глюкозы в основном контролируется двумя системами: транспортной (PTS) и ее ингибиторами

Системная биология

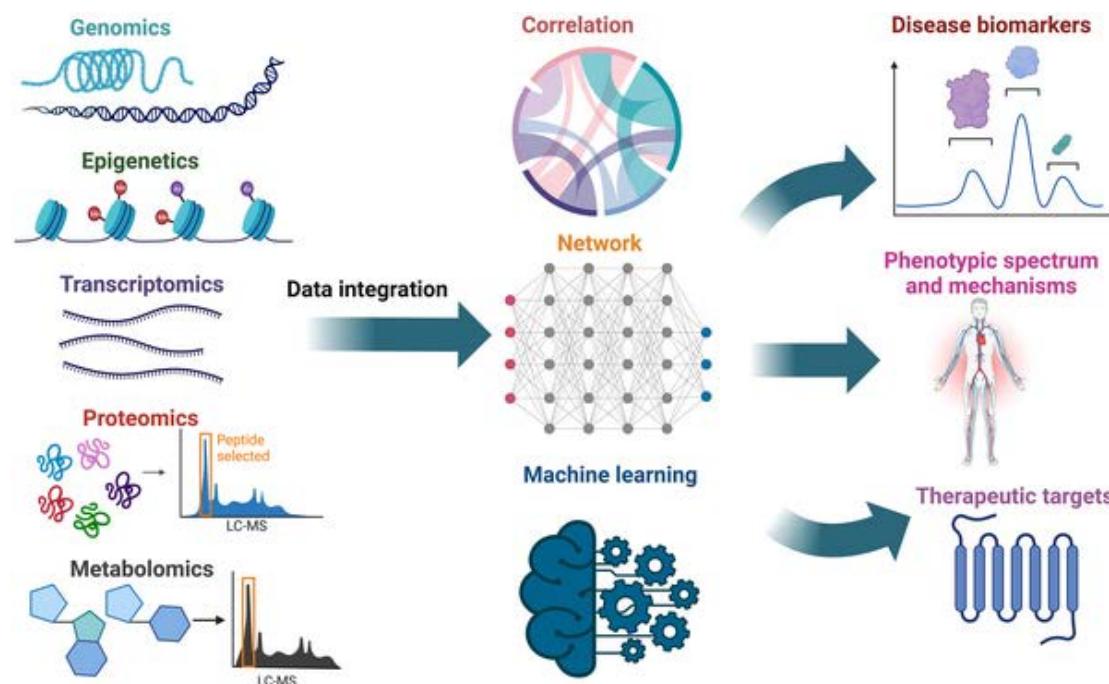
Изучение сложных биологических систем на уровне целых сетей взаимодействий между генами, белками и метаболитами.

Цель: понимание работы биологических систем в целом, а не только отдельных компонентов



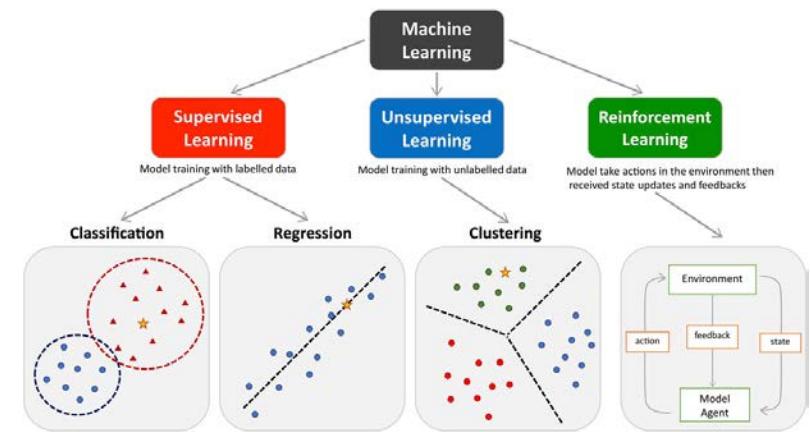
Системная биология

Интеграция мультиомных данных



Математические методы в персонализированной медицине

1. Машинное обучение
2. Байесовские модели: оценка вероятности успеха терапии
3. Математическое моделирование биологических процессов: модели клеточных процессов, метаболизма или иммунного ответа
4. Статистический анализ клинических данных



Риски и вызовы:

1. Высокая зависимость от качества данных.
2. Необходимость интерпретируемости моделей для врачей.

Машинное обучение в биомедицине

1. Классификация заболеваний

- модели машинного обучения для точной классификации заболеваний на основе данных пациента (медицинской, генетической)

2. Предсказание биомаркеров

- биологические маркеры, связанные с заболеваниями

Интерпретируемость: Важно, чтобы модели были понятны врачам для использования в клинической практике.

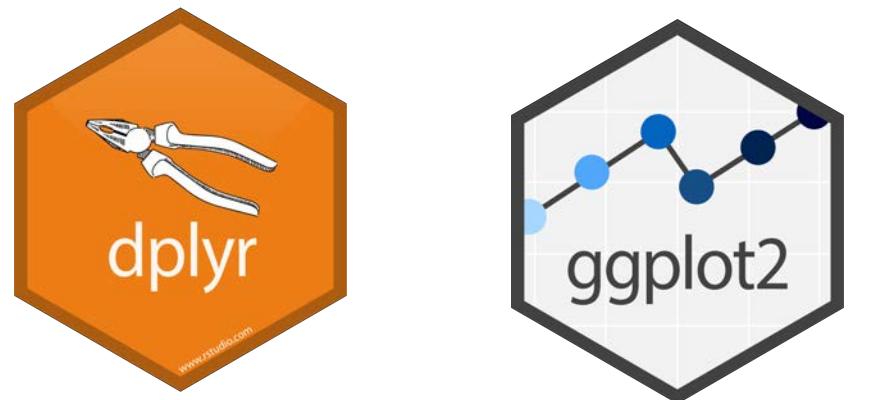


Языки и их библиотеки для моделирования

1. Python



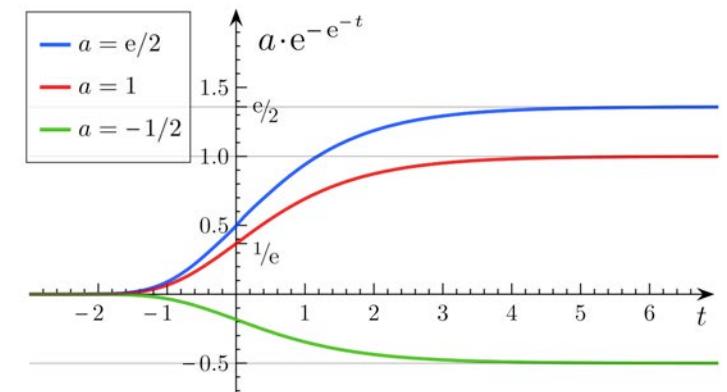
2. R



Примеры применения моделей

1. Фармакокинетика
 - Модель компартментов
 - PBPK-моделирование (физиологически обоснованные фармакокинетические модели)
2. Моделирование роста опухолей
 - Модель Гомперца: описывает экспоненциальный рост опухоли на ранних стадиях и замедление роста по мере исчерпания ресурсов.

Используют дифференциальные уравнения и R или Python для их решения



Проблемы и перспективы

1. Качество и количество данных
2. Переобучение моделей
3. Интерпретируемость
4. Этические и правовые аспекты

Будущее:

Диагностика заболеваний: с помощью (например, МРТ, рентген) и распознавать паттерны, указывающие на болезни (рак, сердечно-сосудистые заболевания)

Прогнозирование исходов: МО помогает прогнозировать развитие болезней, исходы операций и эффективность лечения

Персонализированная медицина: Анализ генетических данных с помощью МО позволяет подбирать индивидуальные схемы лечения для каждого пациента.

Разработка лекарств: МО ускоряет процесс поиска новых препаратов, анализируя большие объемы данных о веществах и их взаимодействиях.

