

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.83>

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ БЕЛКОВ И БЕЛКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Обзор

Тихомирова В.В.¹, Смирнова П.С.² *

¹ORCID : 0000-0002-4222-0904;

²ORCID : 0000-0002-8097-3210;

^{1,2}Владимирский государственный университет, Владимир, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (poliinchik888[at]gmail.com)

Аннотация

Биоорганическая химия изучает структуру, свойства и роль биополимеров в природе, а также возможности их синтеза и практического применения для промышленного производства. К основным объектам исследования биоорганической химии относятся белки и белковые соединения. В работе представлен обобщенный материал об истории открытия, исследования и синтеза основных белков и белковых соединений от древних времен и до наших дней. Перечислены ученые, внесшие существенный вклад в рассматриваемый раздел биоорганической химии, и сделанные ими основные открытия. Особое внимание уделено исследованию структуры белков, синтезу пептидов и ферментов. Сделанные упомянутыми учеными открытия стали основой для дальнейших исследований и многие из них до сих пор используются в работах современных ученых. Проводимые сегодня исследования дают широкие возможности по синтезу и применению являются причиной динамичного развития промышленности по производству белков и белковых соединений.

Ключевые слова: биоорганическая химия, белки, пептиды, нуклеиновые кислоты, полиаминокислоты, ферменты, пространственная структура белков.

HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF BIOORGANIC CHEMISTRY OF PROTEINS AND PROTEIN COMPOUNDS

Review article

Tikhomirova V.V.¹, Smirnova P.S.² *

¹ORCID : 0000-0002-4222-0904;

²ORCID : 0000-0002-8097-3210;

^{1,2}Vladimir state university, Vladimir, Russian Federation

* Corresponding author (poliinchik888[at]gmail.com)

Abstract

Bioorganic chemistry studies the structure, properties, and role of biopolymers in nature, as well as the possibilities of their synthesis and practical application for industrial production. The main objects of research in bioorganic chemistry include proteins and protein compounds. The work presents a summary of the history of discovery, research, and synthesis of the main proteins and protein compounds from ancient times to the present day. Scientists who have made significant contributions to the section of bioorganic chemistry under consideration and their main discoveries are presented. Particular attention is paid to the study of the structure of proteins, synthesis of peptides and enzymes. The discoveries made by the mentioned scientists became the basis for further research, and many of them are still used in the works of modern scientists. The research conducted today offers great opportunities for synthesis and is the reason for the dynamic development of the industry for the production of proteins and protein compounds.

Keywords: bioorganic chemistry, proteins, peptides, nucleic acids, polyamino acids, enzymes, spatial structure of proteins.

Введение

Строение и функции основных составляющих живых организмов, в первую очередь биополимеров и низкомолекулярных биорегуляторов, являются предметом изучения биоорганической химии. Эта наука, в свою очередь, является основой таких современных наук, как биология и генетика, и находит практическое применение для фармацевтики, агропромышленного комплекса и ряда других производств.

К основным задачам биоорганической химии относятся выделение в чистом виде биоорганических соединений, таких как белки, нуклеиновые кислоты и др., а также биополимеры смешанного типа, которые являются объектами исследования [1], [2]. В ходе исследований у них изучают структуру, а затем проводят синтез для подтверждения данных о структуре, определения функций, свойств и, в первую очередь, для получения ценных для практического применения веществ.

Целью данной работы является рассмотрение истории становления и развития такого важного раздела биоорганической химии, как исследование и синтез белков и белковых соединений.

Первые упоминания и исследования белков

Белки получили свое название от всем знакомого куриного яичного белка, который был первым охарактеризованным белковым соединением. Первые задокументированные упоминания о нем принадлежат Гаю Плинию Старшему, который писал о его применении в пищу и в качестве лекарственного средства. Впоследствии

ученые стали писать о таких свойствах яичного белка, как разложение под действием концентрированных кислот или сильных оснований, свертывание при нагревании и т.д. [1], [3].

После этого были охарактеризованы белки крови, об участии которых в процессе свертывания крови писал У. Гарвей, а затем и Р. Бойль. Началом истории химии белка и белковых соединений считают получение Ф.Б. Беккари клейковины из пшеничной муки в 1728 г, о которой он опубликовал первую в истории статью о белках в 1754 г. Тем не менее термин «белок», как название для самостоятельного класса веществ, был введен Й. Жаконом в 1793 г. [4], [5].

Дальнейшее уточнение понятия о белках и первые представления об их структуре были сделаны Г.Я. Мулдером, который в 1836 г. выявил, что все белки могут содержать одну или несколько групп $C_{40}H_{62}N_{10}O_{12}$ соединенных с серой или фосфором или с тем и другим вместе [2], [6], [7]. В 1839 г. он предложил называть белки термином «протеин» от греческого *protos* – первый или первичный, так как был уверен, что это соединение, из всех известных, важнейшее в органической химии. Однако вскоре это мнение было опровергнуто, и слово «протеин» стали использовать лишь как синоним белкам. Работы Г.Я. Мулдера повлияли на широкое распространение взглядов на единство всех белков и их принципиальное значение в мире [6], [7], [8].

Значительную роль в становлении биоорганической химии сыграло изучение структуры белковых веществ, а именно их разложение кислотами и пищеварительными соками. Данные работы были проведены в 1820 году французским ученым А. Браконно, благодаря которому из белков была выделена первая аминокислота. К концу XIX в. было выделено уже свыше десяти аминокислот [2], [5].

Далее Т. Шванн открыл такой протеолитический фермент как пепсин, а Л. Корвизар – трипсин. Это подтолкнуло ученых к анализу продуктов, образующихся в ходе расщепления пищевых веществ [4], [6]. Кроме того, это открытие можно считать одной из основ появившейся позднее энзимологии, которая является разделом биоорганической химии и изучает строение, функционирование и регуляцию активности ферментов [9], [10]. Другим важным открытием, послужившим причиной возникновения и развития энзимологии, является возможность преобразования крахмала в сахар под действием веществ, содержащихся в проросших зернах ячменя, открытая в 1814 г. К.С. Кирхгофом [9]. Существенный вклад в развитие энзимологии внесли А. Пайен и Ж. Персо, которые в 1833 г. установили, что термостабильный фактор, получаемый из солодового экстракта путём осаждения спиртом, способен гидролизовать крахмал. Этот термостабильный фактор был назван ими диастазой [6], [9].

Сделанные позднее структурные исследования белка, а также работы Т. Курциуса по синтезу пептидов стали основой для формулирования в 1902 г. пептидной гипотезы Э.Г. Фишера и В. Гофмейстера, согласно которой белки представляют собой цепочки аминокислот, соединенных пептидными связями $-CO-NH-$. Впоследствии эта теория получила экспериментальное подтверждение, а изучение структуры белков получило теоретическую основу [6], [9].

Синтез пептидов и структурные исследования белков

Первое производное пептида было получено синтетическим путем в 1882 г. Т. Курциусом в результате воздействия бензоилхлорида на серебряную соль глицина. Одним из продуктов этой реакции является кристаллический *N*-бензоилглицилглицин [4], [7]. Однако основоположником синтеза пептидов считают Э.Г. Фишера, который в 1901 г. первым получил свободный глицилглицин путем частичного гидролиза дикетопиперазина. Он же первым пришел к выводу, что необходима разработка методов синтеза пептидов в качестве доказательной базы структуры белковых соединений. В своих исследованиях Э.Г. Фишер доказал пептидную теорию о том, что белки являются линейными полимерами α -аминокислот, которые соединены между собой пептидной, или амидной, связями [5], [6], [11].

В 1906 г. Г. Лейкс открыл *N*-карбоксиянгидриды аминокислот, которые без особых затруднений полимеризуются до полиаминокислот. Несмотря на значительные различия между полиаминокислотами и обычными пептидами, они могут использоваться в качестве модельных соединений для изучения пространственной структуры белков [4], [8]. Стоит отметить, что в 1947 г. Р.Б. Вудворд и К. Шрамм доказали возможность получения сополимеров различных аминокислот при помощи *N*-карбоксиянгидридов, что повысило интерес к этим соединениям в биоорганической химии [8].

Трудности в исследовании белковых молекул прежде всего связаны с их большими размерами. Кроме того, преградой в исследовании белков являлось выделение их в чистом виде. Поэтому первые исследования начали проводить с использованием легко очищаемыми полипептидами. Такими полипептидами являются кровь, куриные яйца, различные токсины, а также пищеварительные или метаболические ферменты [7], [8].

Первые исследования были проведены Т. Грэхемом, который разделил вещества в растворах на кристаллоиды, способные проходить через пергаментную бумагу и легко кристаллизующиеся, и коллоиды, не способные проходить через пергаментную бумагу [3], [9]. В 1877 г. В. Пфедфер показал как измерить давление, приводящее к равновесию по обе стороны перегородки и называемое осмотическим, и с его помощью определить молекулярную массу больших молекул, образующих коллоидные растворы [5], [6]. В 1923 г. Т. Сведберг разработал седиментационный метод определения молекулярной массы макромолекул, преимущественно белков, а А.В.К. Тиселиус в том же году изобрел метод разделения и очистки макромолекул, в первую очередь белков, с помощью электрофореза [3], [6], [7]. В 1944 г. А.Д.П. Мартин и Р.Л. Миллингтон предложили распределять анализируемую смесь по фильтровальной бумаге для разделения с образованием цветных полос. Метод был назван бумажной хроматографией и позволил подробно проанализировать смеси аминокислот, полученные при расщеплении различных белков. Методы электрофореза и разновидности хроматографии послужили основой для аналитической белковой химии [4], [8], [9].

С помощью бумажной хроматографии Ф. Сенгер в 1951-1956 гг. установил точный порядок расположения аминокислот в молекуле инсулина путем ее расщепления на более короткие цепи с изучением каждой из них [1], [3]. В 1954 г. В. Дю-Виньо на основе подобных исследований синтезировал окситоцин — пептид, состоящий всего лишь из восьми аминокислотных остатков, а позднее к 1963 г. в лабораторных условиях были получены полипептидные цепи инсулина [1], [7], [9].

В начале 1950-х годов Л. Полинг предположил, что полипептидные цепи и молекулы нуклеиновых кислот свернуты в спирали и удерживаются в этом положении водородными связями. М.Ф. Перутц и Д.К. Кендрю при помощи метода дифракции рентгеновских лучей установили, что эти спирали образуют более сложные структуры: глобулярные белки [1], [8]. М.Х.Ф. Уилкинс исследовал молекулы нуклеиновых кислот тем же методом, а Ф.Г.К. Крик и Д.Д. Уотсон в 1953 г. установили, что каждая молекула нуклеиновой кислоты представляет собой двойную спираль, образованную навитыми вокруг общей оси цепями. Созданная ими модель Уотсона – Крика впоследствии сыграла важную роль в развитии генетики [2], [3], [8].

В 1958 г. М. Мезельсон и Ф. Сталь экспериментально доказали, что репликация молекул ДНК идет по полуконсервативному принципу, т.е. в каждой из дочерних молекул сохранялась («консервировалась») в неизменном виде одна из цепей материнской молекулы. Этот процесс возможен только при репликации дочерних молекул ДНК по частям, что было доказано Р. Оказаки с помощью специально разработанных методов [8], [9].

В конце 1950-х годов у компании «Armour Hot Dog Co» получилось очистить килограмм бычьей панкреатической рибонуклеазы А, которая стала объектом для многих экспериментальных исследований. В 1980-х годах пространственные структуры белков были исследованы с помощью ядерного магнитного резонанса [8]. В 1982 г. С. Прузинер сделал предположение, что коровье бешенство и другие виды губчатобразной энцефалопатии вызывает белковая молекула, свернувшаяся необычным образом и названная им термином «прион» (от английского prionaceous infect]ion - белковая инфекция). На основе этого открытия было установлено, что в клетке, наряду с копированием последовательностей ДНК и РНК, происходят процессы копирования конформации (пространственной упаковки) белковых молекул, т.е. информация о некоторых признаках организма может передаваться без помощи нуклеиновых кислот [8], [9].

Благодаря быстрому развитию в исследовании белков уже к 2012 году было идентифицировано 87000 пространственных структур. В 21 веке изучение белков вышло на новый уровень, и исследования стали проводиться не только над очищенными белками, но и над множеством белков отдельных клеток, тканей и целых организмов. При помощи методов биоинформатики появилась возможность прогнозирования пространственной структуры белков только на основании данных об аминокислотной последовательности. На сегодняшний день прогнозирование пространственных структур белковых доменов достигает атомарной точности за счет метода криоэлектронной микроскопии.

Заключение

Сфера исследований и практического применения биоорганической химии белков охватывает широкий спектр соединений от веществ, выделенных из живой материи, до искусственно синтезированных органических соединений.

Белки и белковые соединения являются строительными блоками почти всех важных структур клетки. Они составляют ферменты, контролирующие биохимические реакции, образуют рецепторы и сигнальные молекулы, модулирующие клеточный ответ, а также составляют структурные компоненты, придающие форму клеткам, и скрепляют ткани.

Это является причиной научного интереса к этому классу органических соединений как ученых Древнего мира, так и ученых современности. Важными задачами являются исследование структуры и функций белков и белковых соединений, поиск возможностей по их синтезу и применению.

Сделанные открытия послужили основой для дальнейшего развития и исследования, за счет них совершенствуется синтез белковых соединений промышленности и продукции на их основе.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

Рецензия

Ефременко Е.С., Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.83.1>

Review

Efremenko E.S., Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.83.1>

Список литературы / References

1. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия / Ю.А. Овчинников — М.: Просвещение, 1987. — 815 с.
2. Тюкавкина Н.А. Биоорганическая химия / Н.А. Тюкавкина, Ю.И. Бауков — М.: Дрофа, 2015. — 542 с.
3. Яковичин Л.А. Избранные главы биоорганической химии / Л.А. Яковичин — Севастополь: Стрижак-пресс, 2006. — 196 с.
4. Абрамова З.И. Исследование белков и нуклеиновых кислот / З.И. Абрамова. — Казань: Казанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина, 2006. — 157 с.
5. Ширяев А.К. Биоорганическая химия / А.К. Ширяев, В.А. Ширяев. — Самара: Самар. гос. техн. ун-т, 2020. — 87 с.
6. Якубке Х.-Д. Аминокислоты, пептиды, белки / Х.-Д. Якубке, Х. Ешкайт — М.: Мир, 1985. — 456 с.
7. Щамин А.Н. История химии белка / А.Н. Щамин — М.: КомКнига, 2006. — 352 с.
8. Азимов А. Краткая история химии. Развитие идей и представлений в химии / А. Азимов — М.: ЁЁ Медиа, 2012. — 188 с.
9. Кленова Н.А. История биологии и химии / Н.А. Кленова. — Самара: Самарский университет, 2009. — 124 с.
10. Биоорганическая химия [Электронный ресурс] // Фонд знаний «Ломоносов». — 2010. — URL: <http://www.lomonosov-fund.ru/enc/ru/encyclopedia:01363:article>. (дата обращения: 02.12.22)

11. Белки: История изучения [Электронный ресурс] // ПГМГ – гидрохлорид – полигексаметиленгуанидин гидрохлорид. — 2017. — URL: http://polyguanidines.ru/a_arginin&belki&0.htm#. (дата обращения: 02.12.22)

Список литературы на английском языке / References in English

1. Ovchinnikov Yu.A. Bioorganicheskaya ximiya [Bioorganic chemistry] / Yu.A. Ovchinnikov — М.: Prosveshhenie, 1987. — 815 p. [in Russian]
2. Tyukavkina N.A. Bioorganicheskaya ximiya [Bioorganic chemistry] / N.A. Tyukavkina, Yu.I. Baukov — М.: Drofa, 2015. — 542 p. [in Russian]
3. Yakovishin L.A. Izbranny'e glavy' bioorganicheskoy ximii [Selected chapters of bioorganic chemistry] / L.A. Yakovishin — Sevastopol': Strizhak-press, 2006. — 196 p. [in Russian]
4. Abramova Z.I. Issledovanie belkov i nukleinovikh kislot [Study of proteins and nucleic acids] / Z.I. Abramova. — Kazan: Kazan State University named after V.I. Ulyanov-Lenin, 2006. — 157 p. [in Russian]
5. Shiryaev A.K. Bioorganicheskaya khimiya [Bioorganic chemistry] / A.K. Shiryaev, V.A. Shiryaev. — Samara: Samara State Technical University, 2020. — 87 p. [in Russian]
6. Yakubke X.-D. Aminokisloty', peptidy', belki [Amino acids, peptides, proteins] / X.-D. Yakubke, X. Eshkajt — М.: Mir, 1985. — 456 p. [in Russian]
7. Shhamin A.N. Istoriya ximii belka [History of protein chemistry] / A.N. Shhamin — М.: KomKniga, 2006. — 352 p. [in Russian]
8. Azimov A. Kratkaya istoriya ximii. Razvitie idej i predstavlenij v ximii [A brief history of chemistry. The development of ideas and ideas in chemistry] / A. Azimov — М.: YoYo Media, 2012. — 188 p. [in Russian]
9. Klenova N.A. Istoriya biologii i khimii [History of biology and chemistry] / N.A. Klenova. — Samara: Samara University, 2009. — 124 p. [in Russian]
10. Bioorganicheskaya ximiya [Bioorganic chemistry] [Electronic source] // Lomonosov Knowledge Foundation. — 2010. — URL: <http://www.lomonosov-fund.ru/enc/ru/encyclopedia:01363:article>. (accessed: 02.12.22) [in Russian]
11. Belki: Istoriya izucheniya [Proteins: History of study] [Electronic source] // PGMG – hydrochloride – polyhexamethylene guanidine hydrochloride. — 2017. — URL: http://polyguanidines.ru/a_arginin&belki&0.htm#. (accessed: 02.12.22) [in Russian]