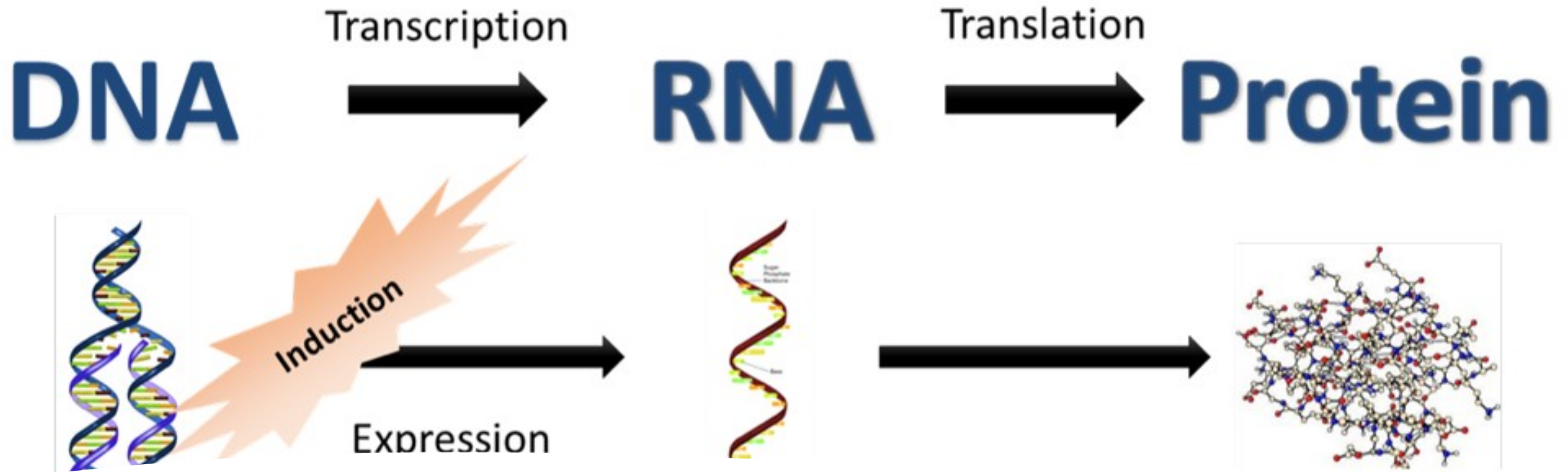


**Протеомика: ақуыздар құрылымы  
және функциясы.**

**5 - Дәріс**



## Кіріспе

- **Протеомика** – бұл организмнің барлық ақуыздарын (протеомын) кешенді зерттейтін ғылым саласы. Протеомика ақуыздардың құрылымын, қызметін, өзара әрекеттесуін және организмдегі динамикасын зерттейді. Протеомиканың мақсаты – организмдегі ақуыздар жиынтығының өзгерістерін түсіну және олардың биологиялық үдерістерге қатысын анықтау. Бұл сала геномиканың кеңею ретінде пайда болды және қазіргі биомедициналық зерттеулерде маңызды рөл атқарады, әсіресе ауруларды диагностикалау мен емдеу әдістерін жақсарту үшін қолданылады.

## Протеомика және геномика арасындағы айырмашылықтар

### Зерттеу объектісі:

- **Геномика:** Геномика – организмнің геномын, яғни ДНҚ-да кодталған барлық гендерді зерттейді. Бұл ғылым гендердің құрылымын, қызметін, орналасуын және өзара байланыстарын талдайды.
- **Протеомика:** Протеомика – организмнің протеомын, яғни гендер экспрессиясының нәтижесінде түзілетін барлық ақуыздарды зерттейді. Ақуыздардың құрылымы, қызметі және өзара әрекеттесуі протеомиканың басты нысаны болып табылады.



Genomics

VS



Proteomics

## **Мақсаты:**

- **Геномика:** Геномиканың мақсаты – генетикалық кодты түсіну, оның ішінде гендер мен реттеуші элементтердің қызметін анықтау. Геномика генетикалық ақпаратты ашуға, тұқымқуалайтын сипаттамаларды зерттеуге және генетикалық ауруларды диагностикалауға бағытталған.
- **Протеомика:** Протеомика ақуыздардың жасушалардағы нақты рөлін анықтауға, олардың физиологиялық процестердегі және аурулардағы қызметін түсінуге ұмтылады. Бұл сала гендер экспрессиясының түпкі нәтижесі – ақуыздар деңгейіндегі өзгерістерге ерекше назар аударады.

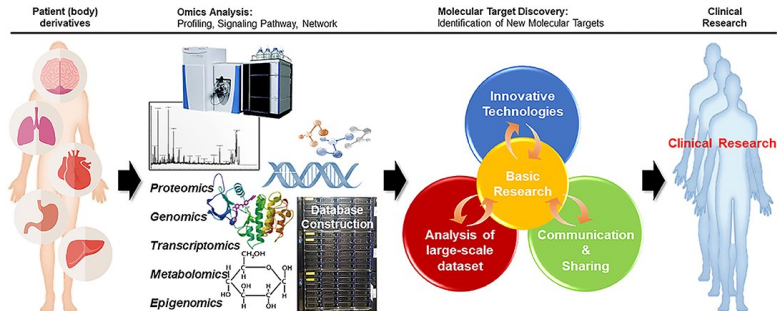
## **Технологиялар:**

- **Геномика:** Геномиканы зерттеу үшін ДНҚ секвенирлеу, ПЦР және генетикалық карталау сияқты әдістер қолданылады.
- **Протеомика:** Протеомиканы зерттеу үшін масс-спектрометрия, 2D гель-электрофорез, ақуыз-микрожүйелер және иммуноанализ сияқты әдістер қолданылады.

at the subcellular level, but, while genomics reveals cellular blueprints, proteomics captures what's actually happening in cells now.

**GENOME:**  
20,500  
estimated human  
genes

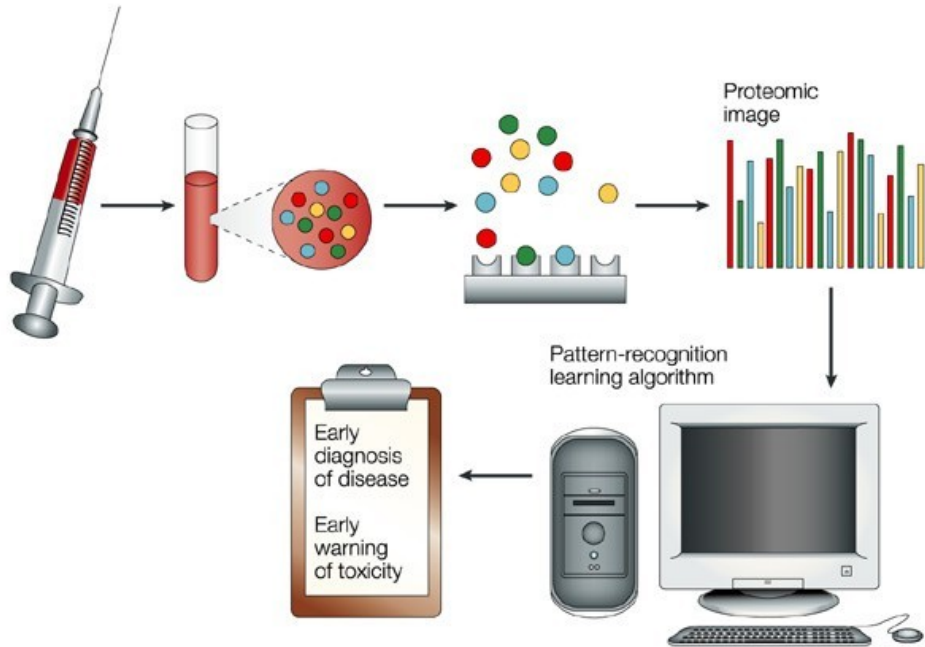
**PROTEOME:**  
6,000,000  
estimated proteoforms  
per cell type



### Қолданылу саласы:

- **Геномика:** Генетикалық ауруларды диагностикалау, популяциялық генетика, генетикалық терапия және генетикалық модификацияларды зерттеу.
- **Протеомика:** Ауру биомаркерлерін табу, дәрі-дәрмек әзірлеу, аурудың механизмдерін зерттеу, ақуыз-тәуелді патологияларды түсіну.

# Протеомика зерттеуінің маңызы



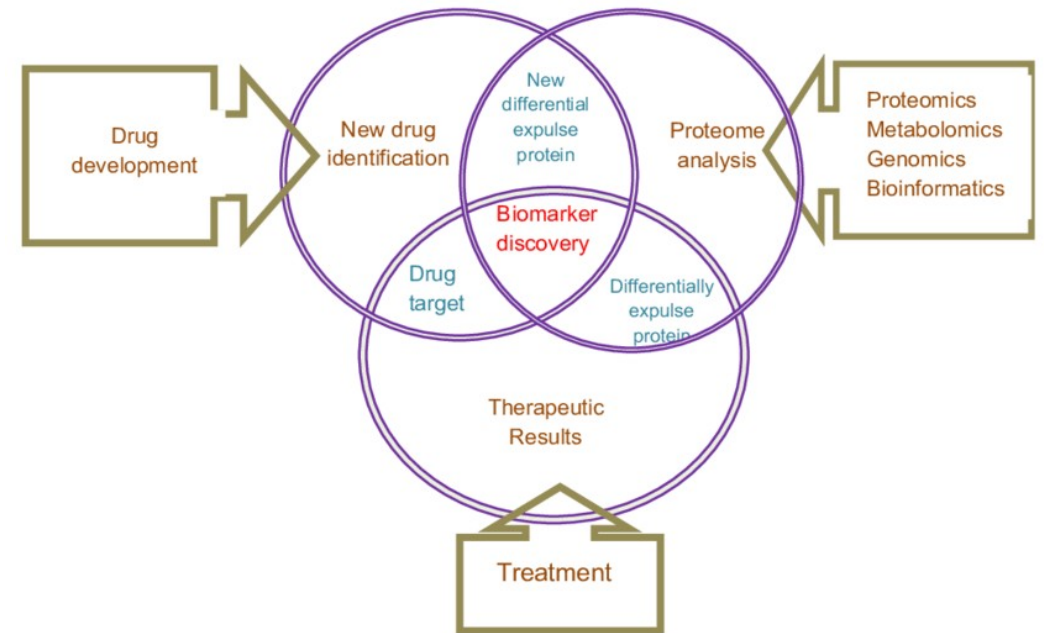
Nature Reviews | Cancer

## Ауруларды ерте диагностикалау

- Протеомика ауру биомаркерлерін анықтау арқылы ерте диагностикалау әдістерін жетілдіруге көмектеседі. Ақуыздардың өзгерістері көптеген аурулардың дамуының алғашқы сатыларында байқалады, сондықтан ауруларды ақуыз деңгейінде зерттеу ертерек және дәлірек диагностика жүргізуге мүмкіндік береді.

## Дәрі-дәрмек әзірлеу

- Протеомика жаңа дәрілерді әзірлеуде маңызды рөл атқарады. Ақуыздар көптеген биохимиялық процестерде негізгі орында, сондықтан олардың қызметін зерттеу арқылы дәрі-дәрмектерді ақуыздарға бағыттау мүмкін болады. Сонымен қатар, протеомика арқылы дәрілік терапияның тиімділігін немесе жанама әсерлерін болжауға болады.



## **Жеке медицинаны дамыту**

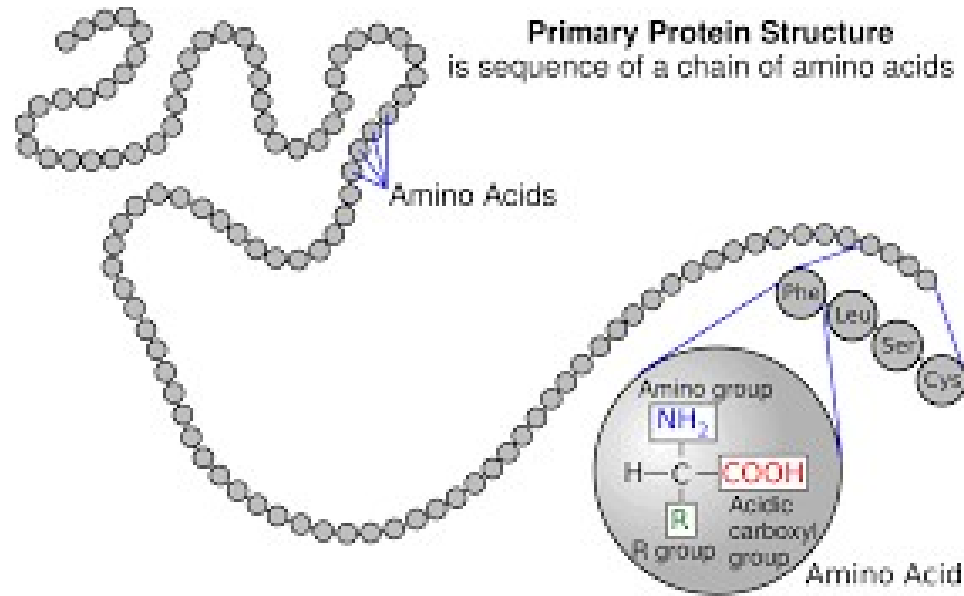
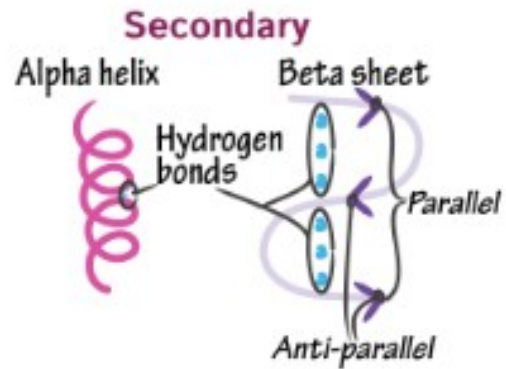
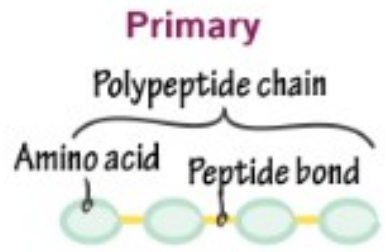
- Протеомика зерттеулері персонализденген медицинаның дамуына ықпал етеді. Әрбір адамның ақуыздық профилі бірегей, сондықтан протеомикалық мәліметтерді пайдалану арқылы әрбір науқасқа жеке емдеу әдістерін әзірлеуге болады. Бұл медицина саласындағы келесі үлкен қадам деп саналады.

## **Аурулардың молекулалық механизмдерін түсіну**

- Протеомика аурулардың молекулалық негізін анықтау үшін маңызды құрал болып табылады. Аурулар ақуыздардың қате бүктелуі, дисфункциясы немесе реттелуінің бұзылуы нәтижесінде пайда болуы мүмкін. Протеомика зерттеулері арқылы осы өзгерістерді анықтап, олардың аурулардың пайда болуына қалай әсер ететінін түсінуге болады.

## **Ақуыздың өзара әрекеттесуін зерттеу**

- Ақуыздар жасушаларда өзара әрекеттесе отырып, күрделі биологиялық желілерді құрайды. Протеомика бұл өзара әрекеттесу желілерін зерттеп, жасушалардың қалай жұмыс істейтінін, қандай ақуыздар бір-бірімен байланысатынын және осы байланыстардың биологиялық процестерге қалай әсер ететінін анықтайды.



# Ақуыздардың құрылымы

Ақуыздардың құрылымы төрт деңгейден тұрады, олардың әрқайсысы ақуыздың биологиялық қызметі мен тұрақтылығына үлкен әсер етеді. Толығырақ тоқталайық:

- **Бастапқы құрылым:**

Ақуыздың бастапқы құрылымы – бұл аминқышқылдардың бірізді тізбегі. Аминқышқылдар пептидтік байланыстар арқылы бір-бірімен қосылады. Бастапқы құрылым ақуыздың барлық басқа құрылымдарының негізін құрайды, өйткені дәл осы тізбек ақуыздың бүктелуі мен оның функциясына жауап береді.

- **Екінші құрылым:**

Екінші құрылым – аминқышқылдардың жергілікті аймақтарда өзара әрекеттесіп, тұрақты конфигурациялар (формалар) түзуі. Ең жиі кездесетін екінші құрылым элементтері:

- **Альфа-спираль** ( $\alpha$ -спираль) – бұл оңға бұралған спираль түріндегі құрылым. Бұл форма сутектік байланыстар арқылы тұрақталады.
- **Бета-қабат** ( $\beta$ -қабат) – бұл аминқышқылдар тізбектерінің бір-бірімен параллель немесе антипараллель бағытта орналасып, сутектік байланыстар арқылы түзілген құрылым.



**Tertiary structure**



**Quaternary structure**



### Үшінші құрылым:

Үшінші құрылым – ақуыздың үш өлшемді (3D) бүктелген құрылымы. Бұл құрылым аминқышқылдардың алыс жатқан бөлімдерінің өзара әрекеттесуінің нәтижесінде түзіледі. Үшінші құрылымда полярлы және полярсыз аминқышқылдар, дисульфидтік байланыстар, сутектік байланыстар және гидрофобтық әсерлер рөл атқарады. Бұл құрылым ақуыздың функционалдық белсенділігіне жауап береді.

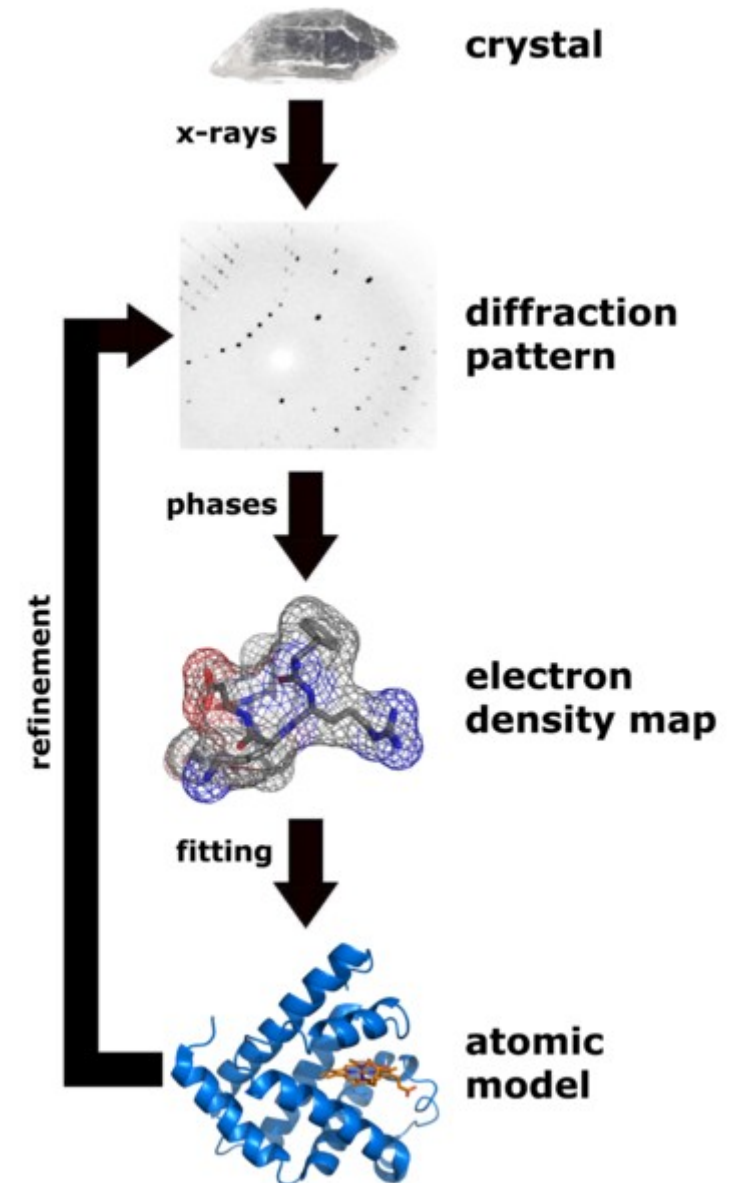
### Төртінші құрылым:

Кейбір ақуыздар бірнеше суббірліктен тұрады. Төртінші құрылым – бұл бірнеше полипептидтік тізбектердің (суббірліктердің) бір-бірімен байланысып, толық қызмет ететін ақуыз кешенін құрауы. Әрбір суббірлік өзінің үшінші құрылымына ие болуы мүмкін, бірақ олардың өзара әрекеттесуі арқылы төртінші деңгейдегі толық құрылым пайда болады. Мысалы, гемоглобин молекуласы төрт суббірліктен тұрады.

# Ақуыз құрылымын анықтаудың әдістері

## Рентгендік кристаллография (X-ray Crystallography)

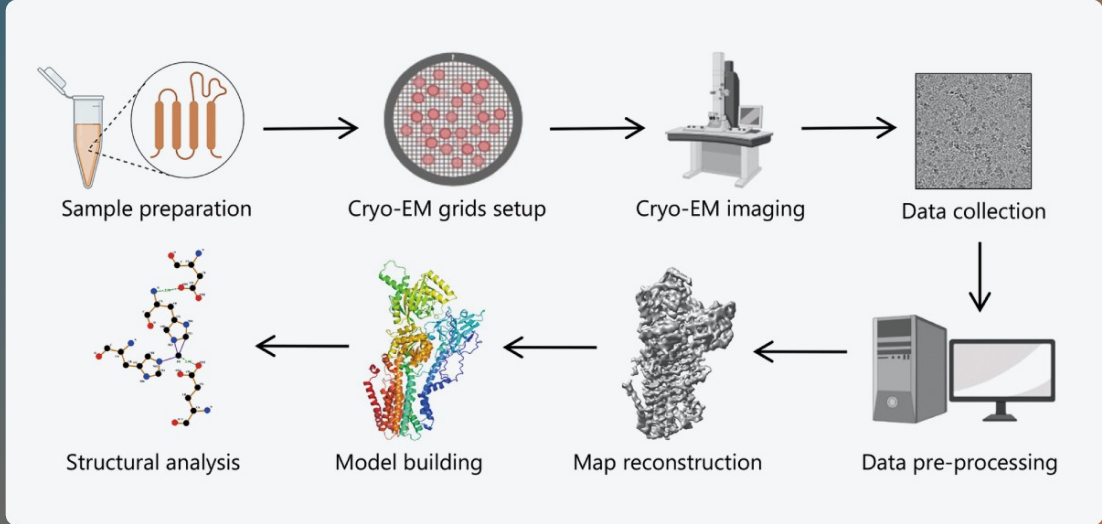
- **Әдістің мәні:** Ақуыз молекулаларын кристалл күйіне келтіргеннен кейін, олар арқылы рентген сәулелерін өткізу арқылы ақуыз құрылымын анықтау. Рентген сәулелері кристаллдағы атомдармен өзара әрекеттесіп, дифракциялық үлгілер түзеді. Бұл үлгілерді талдай отырып, ақуыздың атомдық орналасуын анықтауға болады.
- **Артықшылықтары:**
  - Ақуыздардың жоғары ажыратылымдықтағы үшөлшемді құрылымын алуға мүмкіндік береді.
  - Ірі және күрделі ақуыздардың құрылымын зерттеуде тиімді.
- **Кемшіліктері:**
  - Ақуызды кристалдандыру кейде өте күрделі және уақытты қажет ететін процесс.
  - Кейбір ақуыздар кристалдануға икемді емес.
- **Қолданылуы:** Рентгендік кристаллография – ең кең таралған әдіс, әсіресе ферменттер мен мембраналық ақуыздардың құрылымын анықтауда жиі қолданылады.



## ЯМР спектроскопиясы (NMR Spectroscopy, Ядролық магниттік резонанс)

- **Әдістің мәні:** Бұл әдіс ақуыздарды ерітінді күйінде зерттеуге негізделген. ЯМР протондардың (ядролардың) магниттік қасиеттеріне негізделген және ақуыздардың атомдар арасындағы қашықтықты анықтауға мүмкіндік береді. ЯМР мәліметтері арқылы ақуыздың үшөлшемді құрылымын қайта құруға болады.
- **Артықшылықтары:**
  - Ақуыздарды ерітіндіде зерттеуге мүмкіндік береді, бұл олардың табиғи ортаға жақын күйінде болуын қамтамасыз етеді.
  - Ақуыздардың динамикасын және конформациялық өзгерістерін зерттеу үшін қолайлы.
- **Кемшіліктері:**
  - Тек салыстырмалы түрде кіші ақуыздарды (әдетте 40-50 кДа дейінгі) зерттеуде тиімді.
  - Жоғары ажыратылымды деректер алу үшін күрделі талдау және қымбат құрал-жабдықтар қажет.
- **Қолданылуы:** Кіші молекулалардың, ақуыз-лиганд өзара әрекеттесуінің және ақуыздардың динамикалық қасиеттерін зерттеуде кеңінен қолданылады.





## Крио-электрондық микроскопия (Cryo-electron microscopy, Cryo-EM)

- **Әдістің мәні:** Ақуыздардың және олардың кешендерінің құрылымын төмен температурада (сұйық азот температурасына жақын) және мұздатылған күйде зерттеу үшін электрондық микроскопияны қолдану. Ақуыз молекулалары электрон сәулелері арқылы суретке түсіріледі, ал кейінірек олардың үшөлшемді құрылымы компьютерлік модельдеу арқылы қайта құрылады.
- **Артықшылықтары:**
  - Ақуыздардың үлкен кешендері мен макромолекулаларды зерттеу мүмкіндігі.
  - Ақуыздарды табиғи ортаға жақын күйінде зерттеуге болады, кристалдандыру қажет емес.
- **Кемшіліктері:**
  - Құрал-жабдықтар өте қымбат және қолдануға күрделі.
  - Кейбір жағдайда алынған құрылымдар рентгендік кристаллографиямен салыстырғанда төмен ажыратылымды болуы мүмкін.
- **Қолданылуы:** Үлкен ақуыздық кешендерді, вирустарды және рибосомалар сияқты ірі молекулалық агрегаттарды зерттеуде кеңінен

**Протеомиканы зерттеу әдістері** ақуыздардың құрылымын, қызметін және олардың өзара әрекеттесуін зерттеу үшін кеңінен қолданылады. Төменде протеомикада жиі қолданылатын негізгі әдістердің сипаттамасы берілген:

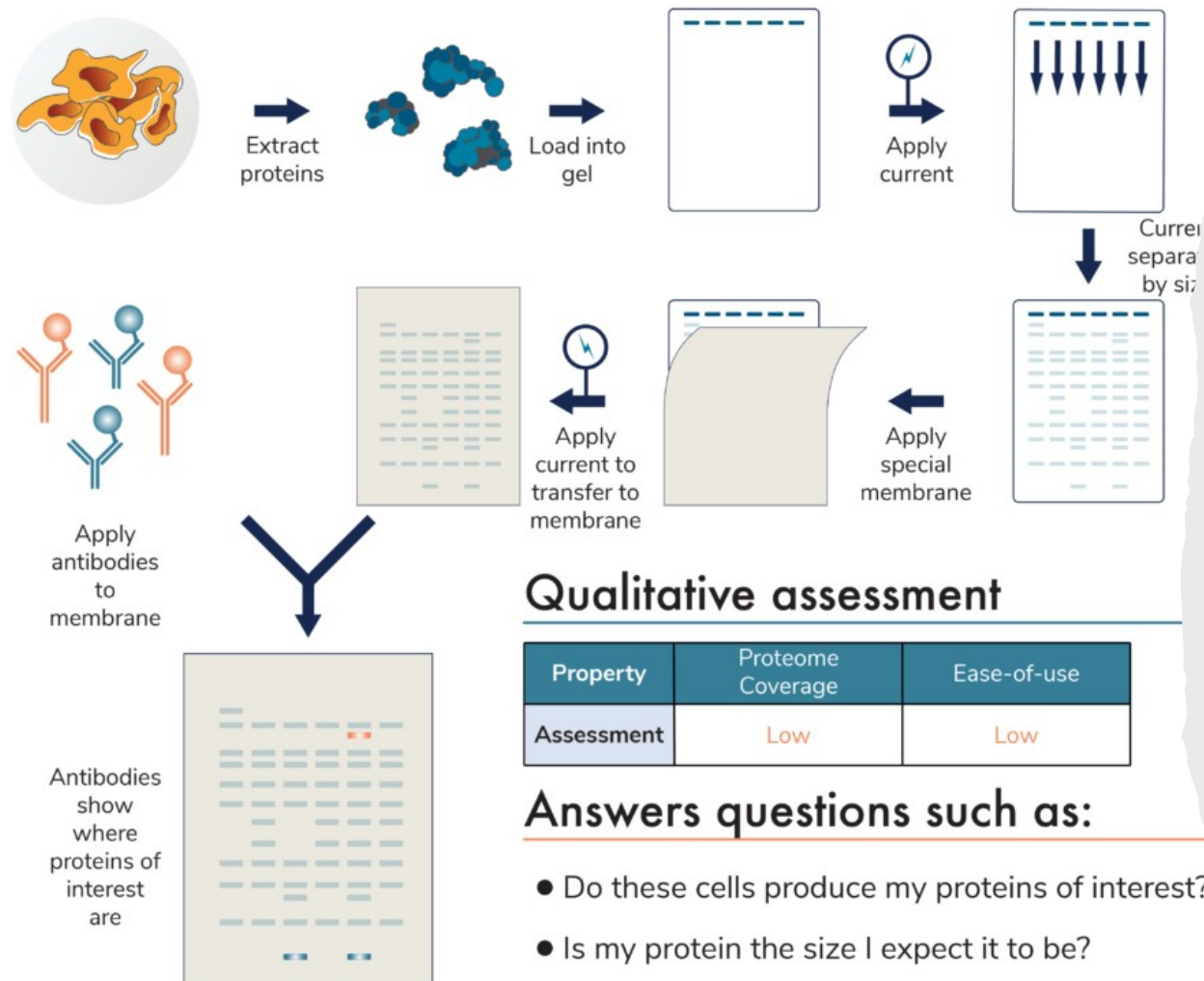
- **1. Масс-спектрометрия (MS) – ақуыздардың массасын анықтау және талдау**
- **Әдістің мәні:** Масс-спектрометрия ақуыздардың массасын және олардың құрамындағы молекулаларды дәл анықтауға мүмкіндік береді. Ақуыздар иондалып, электромагниттік өрісте қозғалады, ал олардың массасы зарядқа қатынасы ( $m/z$ ) бойынша талданады.
- **Артықшылықтары:**
  - Ақуыздардың дәл массасын анықтау.
  - Посттрансляциялық модификацияларды зерттеу (мысалы, фосфорлану немесе гликозилдену).
  - Ақуыздардың күрделі қоспаларынан жекелеген компоненттерді анықтау мүмкіндігі.
- **Қолданылуы:** Ақуыздарды идентификациялау, олардың модификацияларын зерттеу және ақуыздардың сандық құрамы туралы ақпарат алу үшін қолданылады.

## **2D электрофорез – ақуыздарды бөлу әдісі**

- **Әдістің мәні:** Екі өлшемді гель-электрофорез (2D PAGE) ақуыздарды екі өлшем бойынша бөледі: бірінші өлшемде изоэлектрлік нүктеге (pI) қарай, екінші өлшемде ақуыздың молекулалық массасына қарай. Бұл әдіс арқылы күрделі ақуыз қоспаларын тиімді бөлуге болады.
- **Артықшылықтары:**
  - Ақуыздарды жоғары дәлдікпен бөлу.
  - Бір уақытта бірнеше ақуызды зерттеу мүмкіндігі.
- **Кемшіліктері:**
  - Аз мөлшердегі ақуыздарды анықтау қиын болуы мүмкін.
  - Төменгі ажыратылымдылық.
- **Қолданылуы:** Ақуыздардың изоэлектрлік нүктесі мен молекулалық массасына қарай бөлу және салыстырмалы зерттеу үшін қолданылады.

# Western blotting

Western blotting enables researchers to separate proteins by size and detect particular proteins of interest using antibodies.



## Qualitative assessment

Property	Proteome Coverage	Ease-of-use
Assessment	Low	Low

## Answers questions such as:

- Do these cells produce my proteins of interest?
- Is my protein the size I expect it to be?
- How much of my protein do these cells produce?

## Western blotting – ақуыздарды анықтау әдісі

- **Әдістің мәні:** Бұл әдіс ақуыздарды электрофорез арқылы бөлуге және олардың белгілі бір антиденелермен байланысуына негізделген. Ақуыздар полиакриламид гель арқылы бөлініп, арнайы мембранаға ауыстырылады. Содан кейін антиденелер арқылы арнайы ақуыздар анықталады.
- **Артықшылықтары:**
  - Белгілі бір ақуыздарды дәл анықтау және сандық бағалау.
  - Ақуыздардың деңгейін салыстыруға мүмкіндік береді.
- **Кемшіліктері:**
  - Бір уақытта тек белгілі бір ақуызды анықтау мүмкіндігі бар.
- **Қолданылуы:** Ақуыздардың экспрессия деңгейін салыстыру және арнайы ақуыздарды анықтау үшін қолданылады.

## Қорытынды:

- Протеомика ақуыздардың құрылымы мен функциясын зерттеудің маңызды бағыты ретінде биология мен медицина саласында үлкен рөл атқарады. Ақуыздардың жасушалық процестерді реттеу, биохимиялық реакцияларды катализдеу және аурулардың дамуындағы негізгі рөлдерін түсіну қазіргі ғылымдағы маңызды мәселелердің бірі болып табылады.
- Протеомика әдістері, соның ішінде масс-спектрометрия және электрофорез, биомаркерлерді анықтауға, жаңа дәрілік нысандарды табуға және персонализденген медицинаға жаңа мүмкіндіктер ашады. Сонымен қатар, ақуыздардың құрылымы мен функцияларын жан-жақты зерттеу ауруларды ерте диагностикалау және емдеу тәсілдерін жетілдіруде маңызды қадам болып табылады.
- Протеомиканың дамуымен медицина мен биотехнология саласындағы жаңа жетістіктердің көкжиегі кеңейуде, бұл өмір сапасын жақсарту мен күрделі аурулармен күресуде маңызды рөл ойнайды.