Структура курса ХОБП – часть 1 – Химическая биология

11. 9. Что такое жизнь с точки зрения химика
13. 9. Вода. Биологические мембраны.
18. 9. Структура и функция белка
20. 9. Обмен веществом. Преобразование энергии
25. 9. Контрольная 1
27. 9. Разбор контрольной 1

2. 10. Структура нуклеиновых кислот
4. 10. Биосинтез нуклеиновых кислот
9. 10. Биосинтез белка
11. 10. Контрольная 2
16. 10. Разбор контрольной 2

18. 10. Регуляция экспрессии генов. Система передачи сигнала
23. 10. Геном, плазмиды, вирусы
25. 10. Генетическая инженерия
30. 10. Контрольная 3
01. 11. Разбор контрольной 3

(отличается от программы на сайте Химфака)

Цикл I
«Химия живого»

18.09. **Структура и функция белка**

Макромолекулы (полимеры) (25)

Белки	15
Нуклеиновые кислоты	7
Полисахариды	3

Почему полимеры?

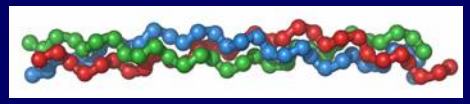
Какие молекулы?

Молекулы	(75)
Вода	70
липиды	2
органические и неорганические	3

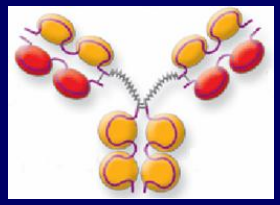
Протеом – белковый портрет клетки

Неисчерпаимое множество функций белков

1. катализ (ферменты)

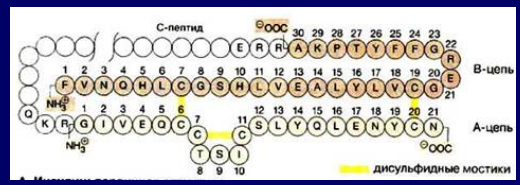


2. строительные модули (структурная)

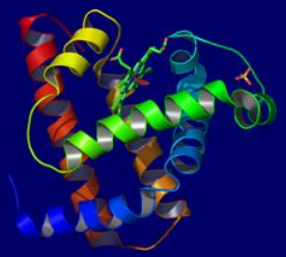


3. иммунитет (антитела)

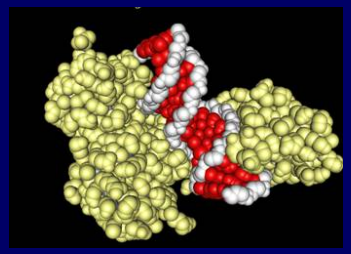
4. передача + рецепция сигналов (гормоны, цитокины, факторы роста + рецепторы)



5. транспорт



6. регуляция процессов, в том числе экспрессии генов



7. Моторная (двигательная) функция (кинезин)

8. Запасная (резервная) функция (казеин молока (*caseus* –сыр), овальбумин яйца (*ovo* - яйцо)

Конформация белка – результат большого числа слабых взаимодействий

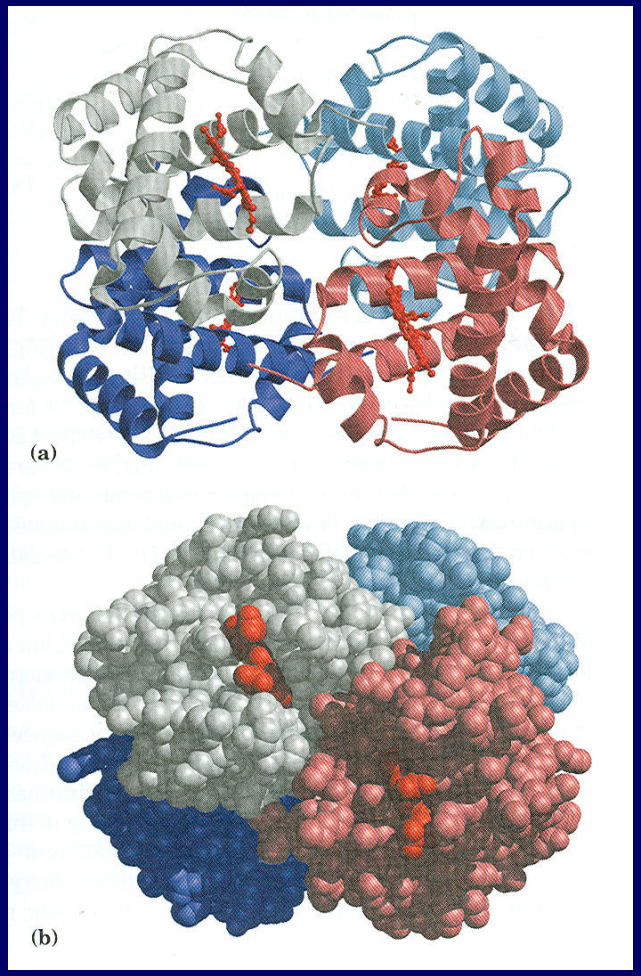
Сложная поверхность белка

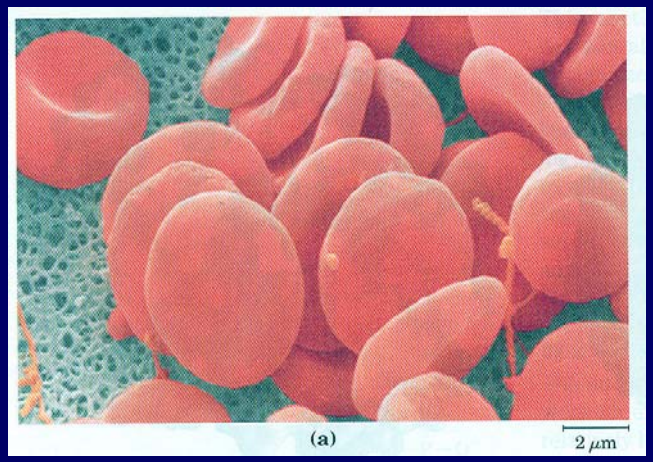
Сложный рельеф

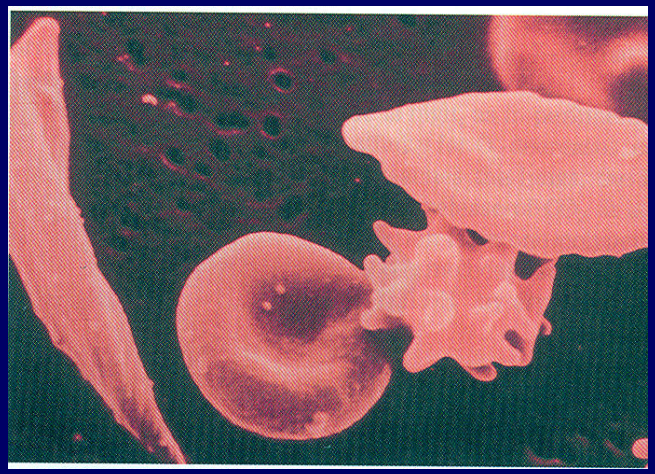
Распределение заряда

Распределение функциональных групп

1 мутация гемоглобина – изменение эритроцитов: серповидно-клеточная анемия







Мутация ***одного нуклеотида*** (замена аденина (А) на тимин (Т)) в гене β-глобина: глутамат 6 заменяется валином.

Природные полимеры или биополимеры – белки, нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК), полисахариды

- линейные, неразветвленные
- получаются поликонденсацией
- асимметричные (векторные)

Белки и нуклеиновые кислоты:
- информационные (текст из 20 ак или 4 н)
- самоорганизующиеся в пространстве

Жизнь использует именно биополимеры как предельный случай упорядоченной химической организации вещества и информации в пространственно – временном континууме

Уровни организации структуры белка

Пространственная структура

Первичная структура – это информация, а не химическая структура

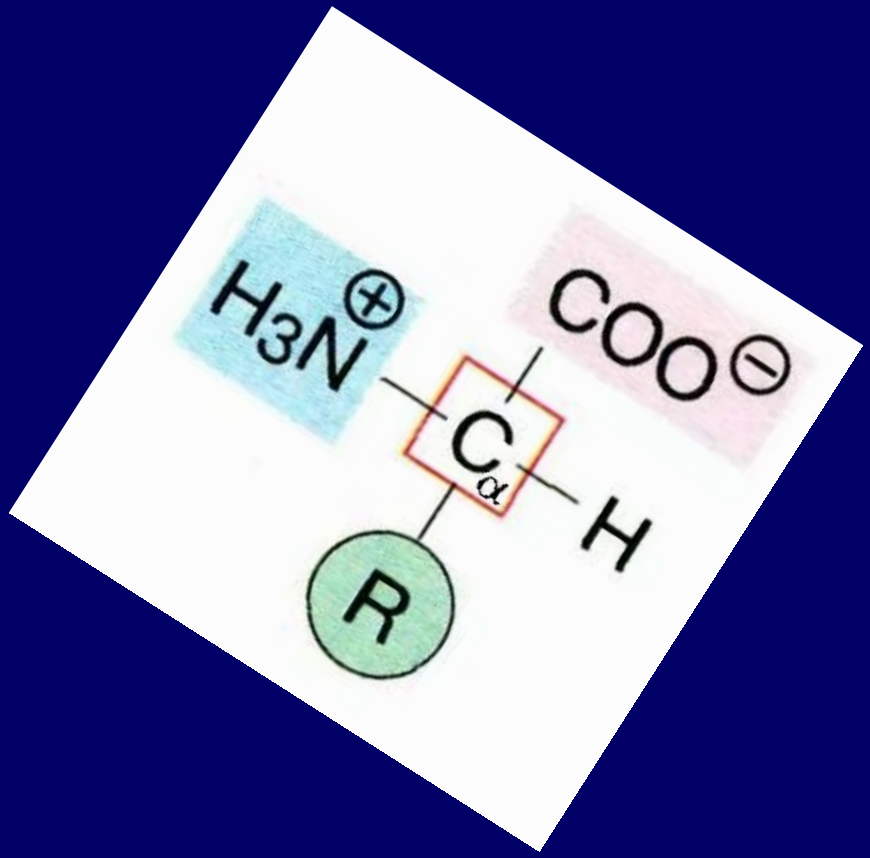
Белок как линейный полимер

Повторяющееся звено
– аминокислотный остаток

Тип связи
– пептидная (амидная)

Полярность цепи полимера: N-конец и C-конец

Аминокислоты



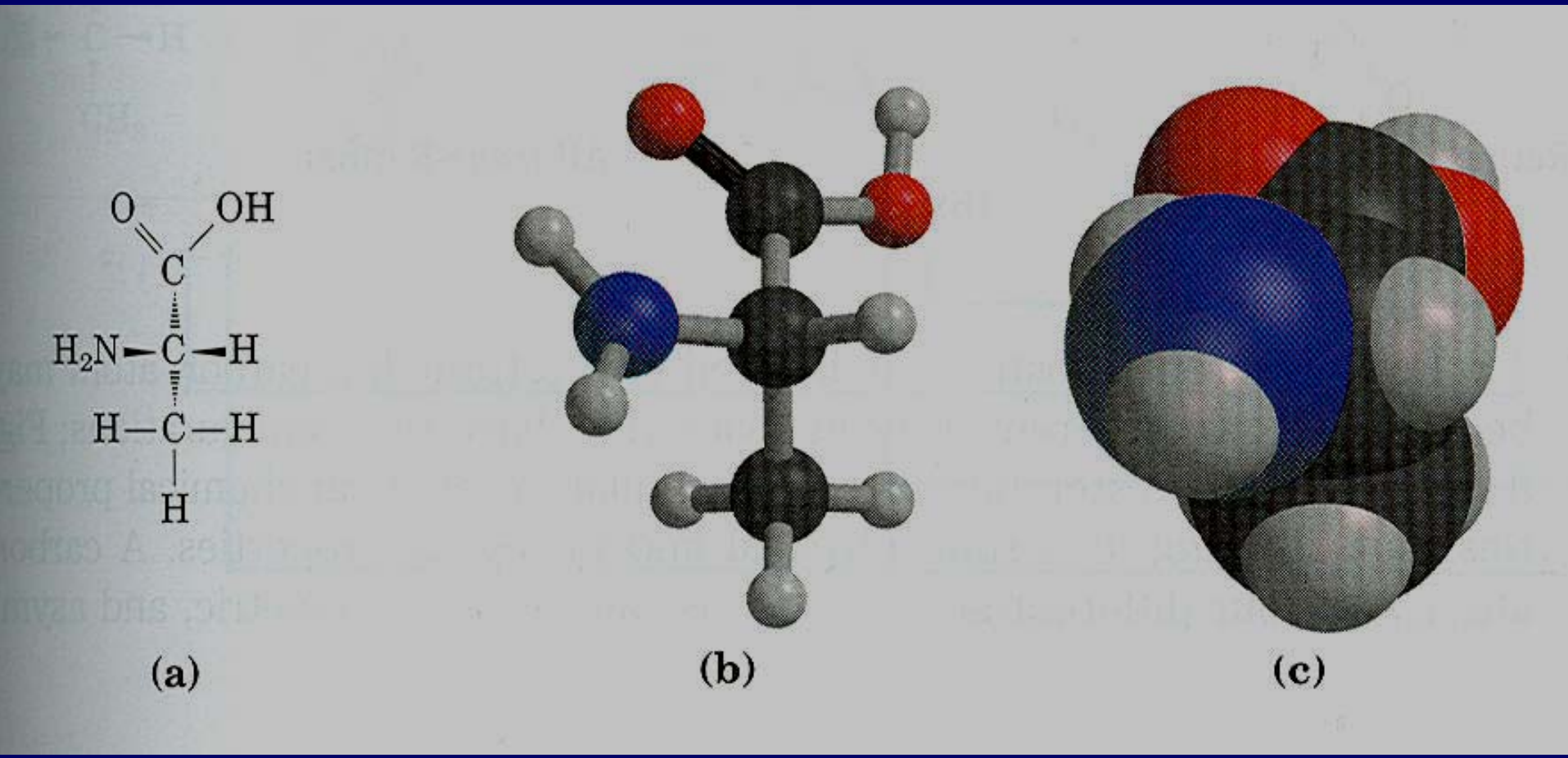
20 α-L-аминокислот – повторяющиеся единицы белков

Пространственные модели аминокислоты аланин (Ala, A)

графическая формула

шаро-стержневая длина и угол связи

объемная Ван дер Ваальсов R



Структура бокового радикала

НЕПОЛЯРНЫЙ

алифатический

ароматический

ПОЛЯРНЫЙ

заряженный

положительно

отрицательно

незаряженный

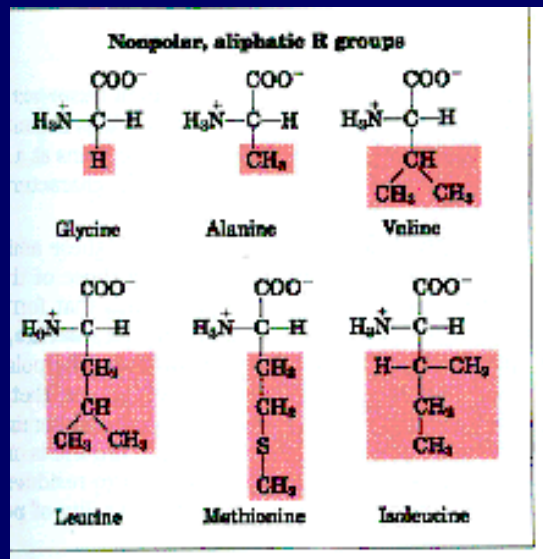
Боковые радикалы аминокислот

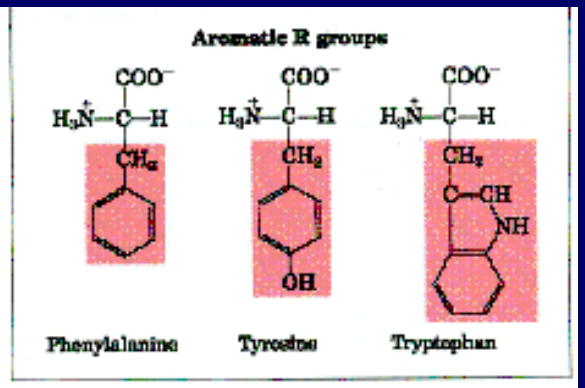
Глицин Аланин
Gly Ala
G A

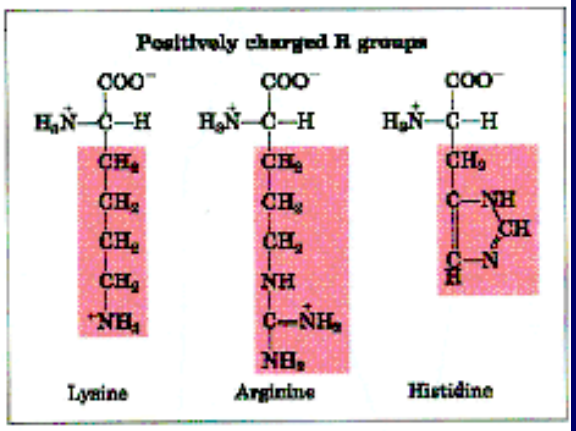
Лейцин
Leu
L

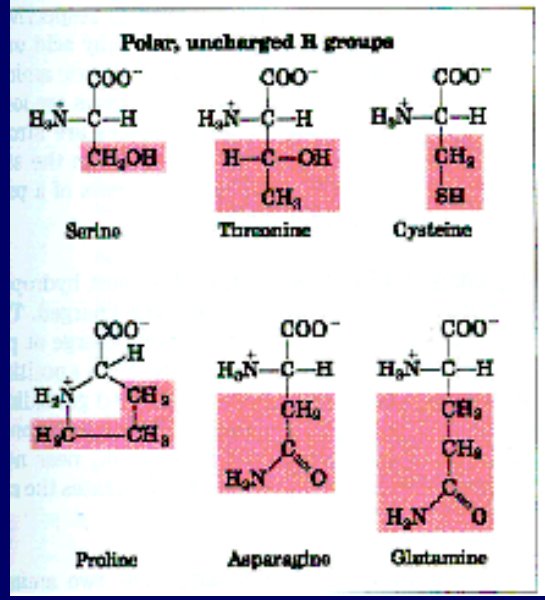
Серин
Ser
S

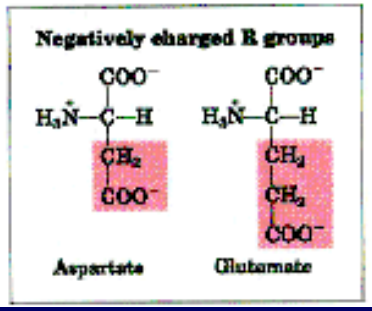
Пролин
Pro
P









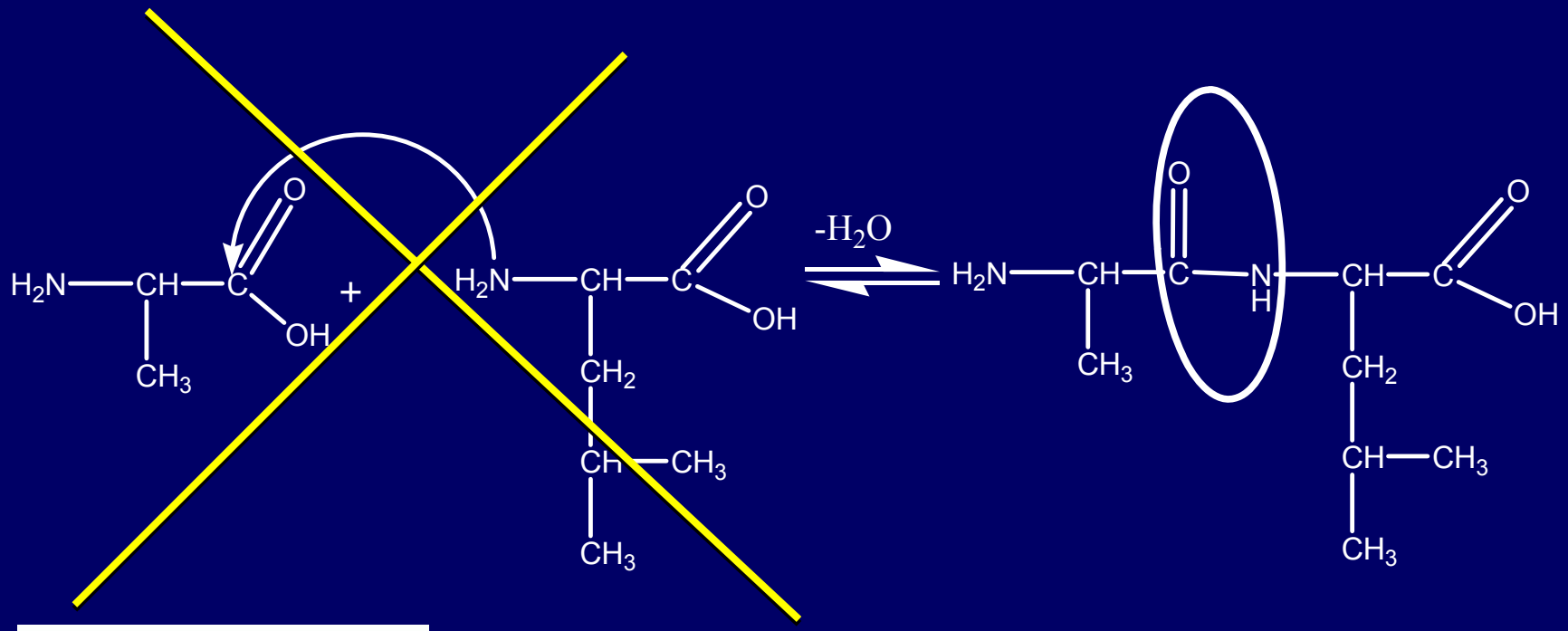


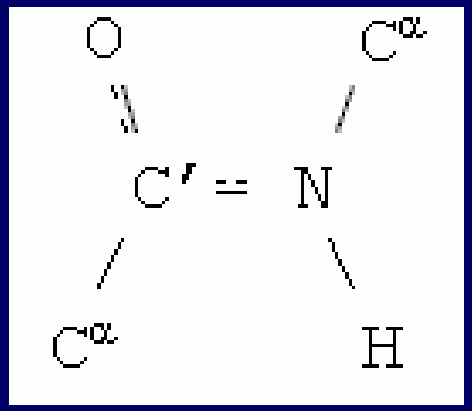
Фенилаланин
Phe
F

Лизин
Lys
K

Аспарагиновая кислота
Asp
D

Пептидная связь





Аминокислотные остатки в белке соединены между собой **пептидными** связями

Белок как информационная макромолекула

mprrrvigqrkilpdpkfgsellakfvnilmvdgkkstaesivysaletlaqrsgksele

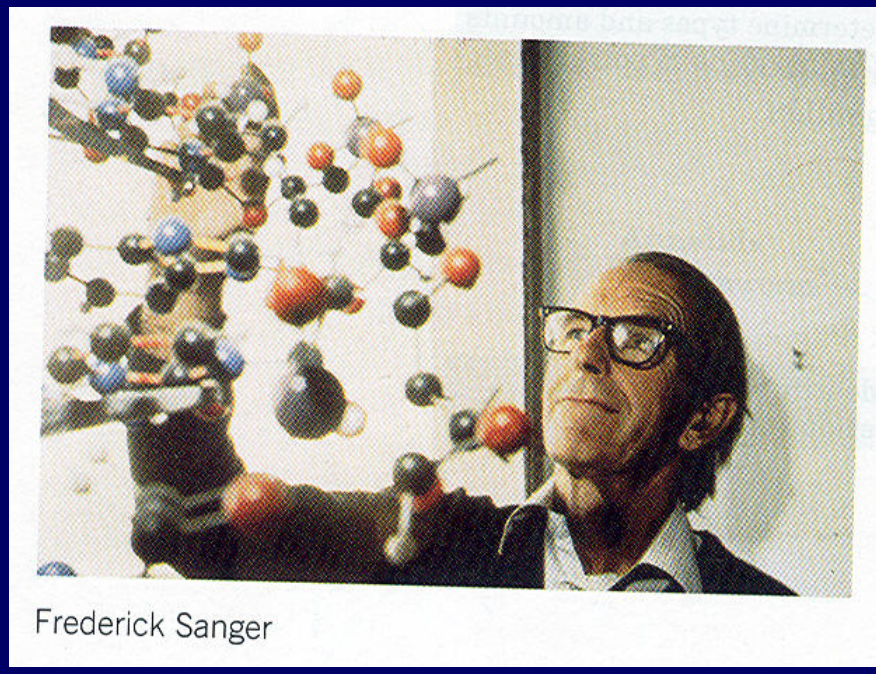
Первичная структура белка – последовательность аминокислот

Это информация

Разнообразие – 20^L

где L – длина белка в аминокислотах

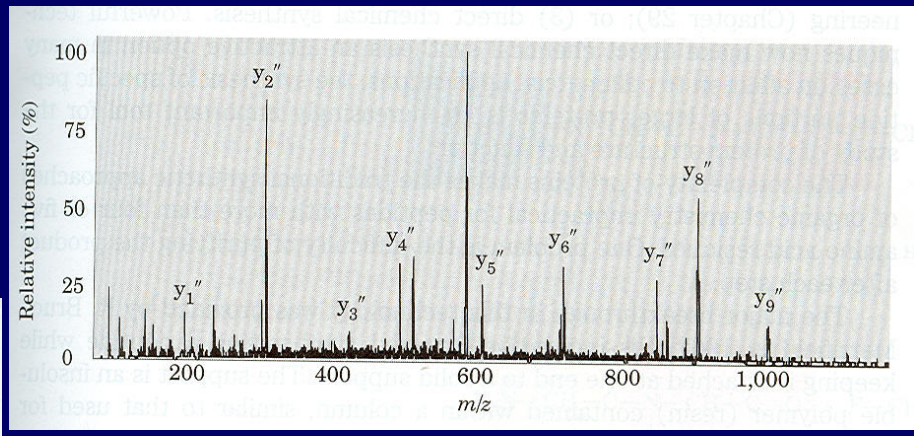
средний белок – 300 Ак

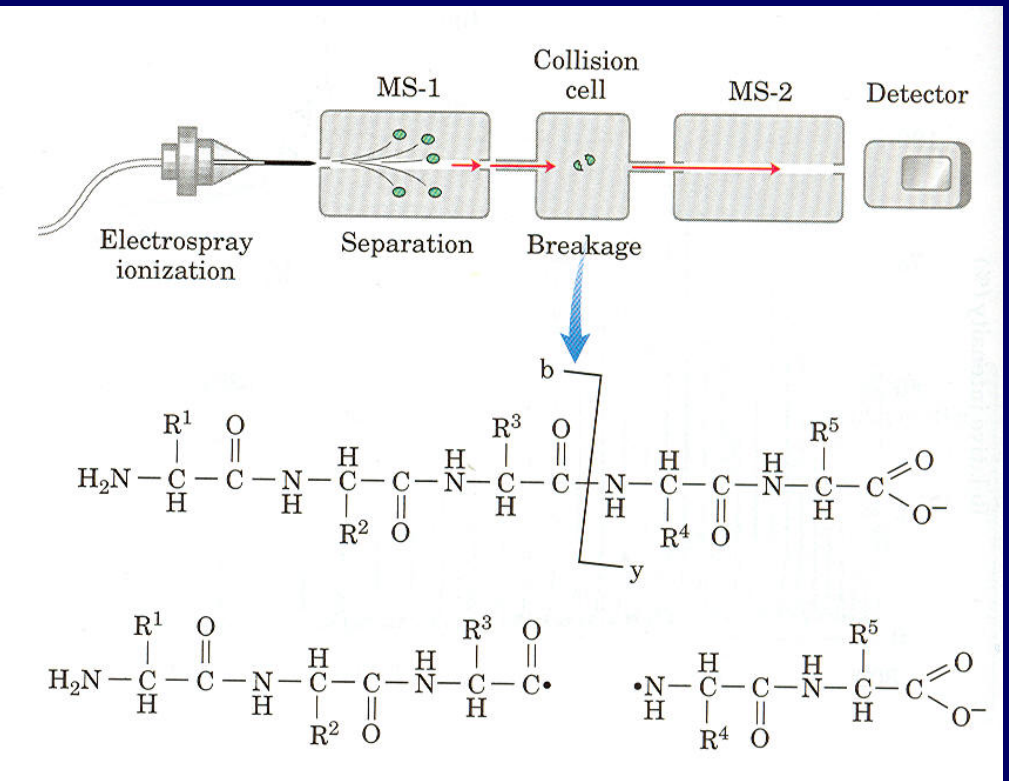


Frederick Sanger

метод идентификации концевых аминогрупп, расшифровал структуру инсулина, 50 ак (1944-1954)
Нобелевская премия 1958 г.

Определение первичной структуры масс - спектрометрией





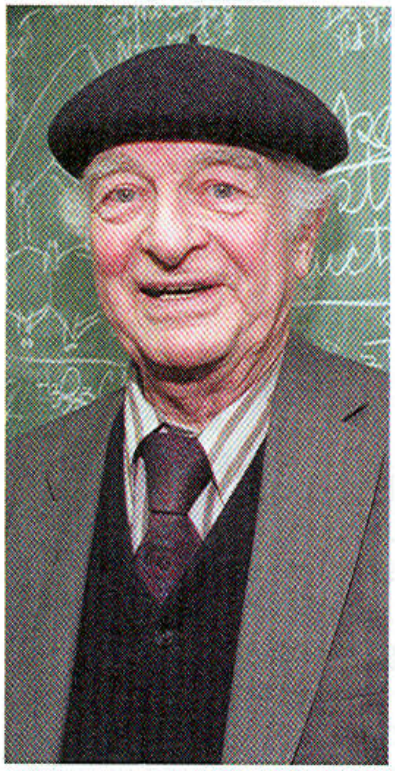
- Случайная фрагментация
- Разделение и идентификация
- Компьютерная реконструкция перекрывающихся последовательностей

Вторичная структура белка

водородная связь в полипептидной цепи

α-спираль

β-структура

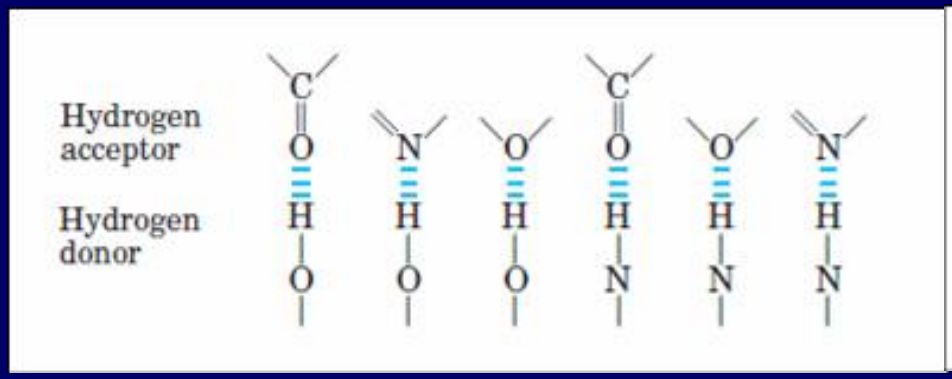


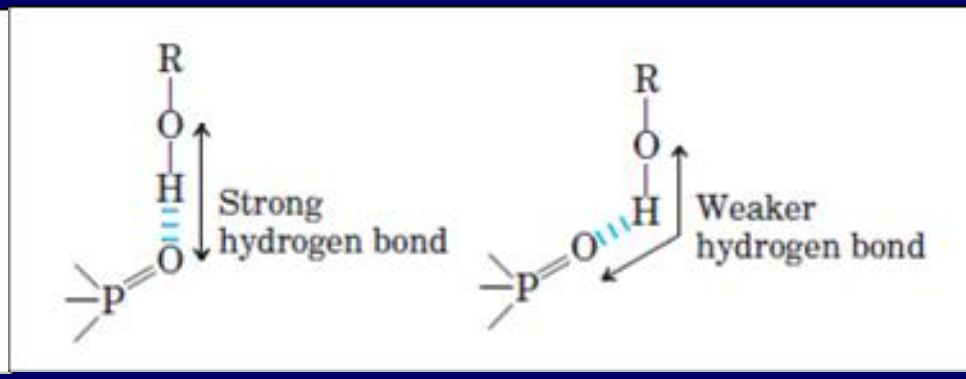
Linus Pauling
1901–1994

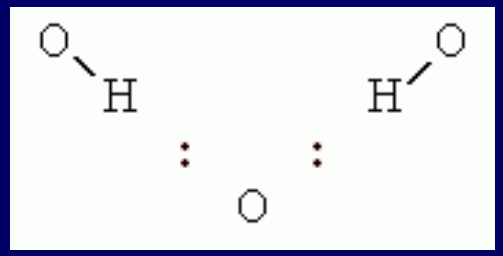
Водородные связи

Водородная связь - водород химически связан с одним электроотрицательным атомом и близок к другому электроотрицательному атому.

O—H : : : O, N—H : : : O, N—H : : : N.



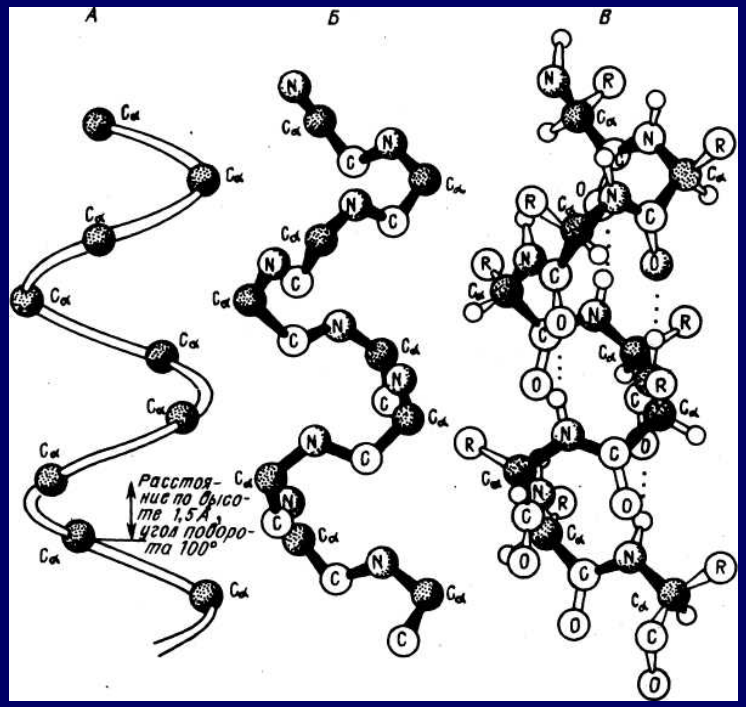


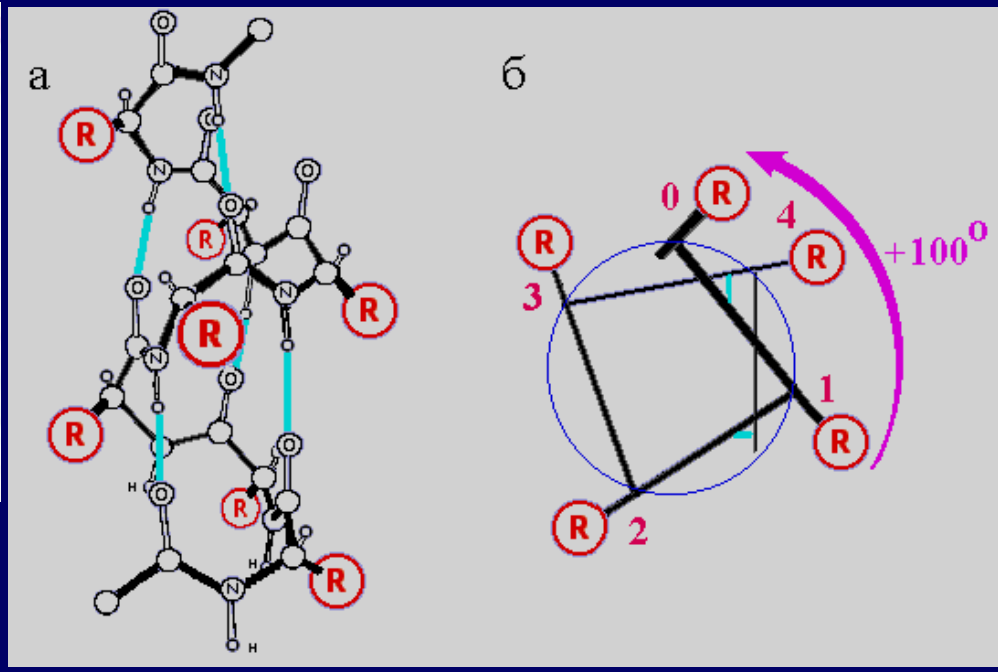


У каждой Н-связи 1 донор и 1 акцептор. При этом Н почти всегда выступает донором только одной Н-связи, а О может быть акцептором двух Н-связей.

Энергия водородной связи около 20-25 кДж/моль

Правая альфа-спираль и водородная связь

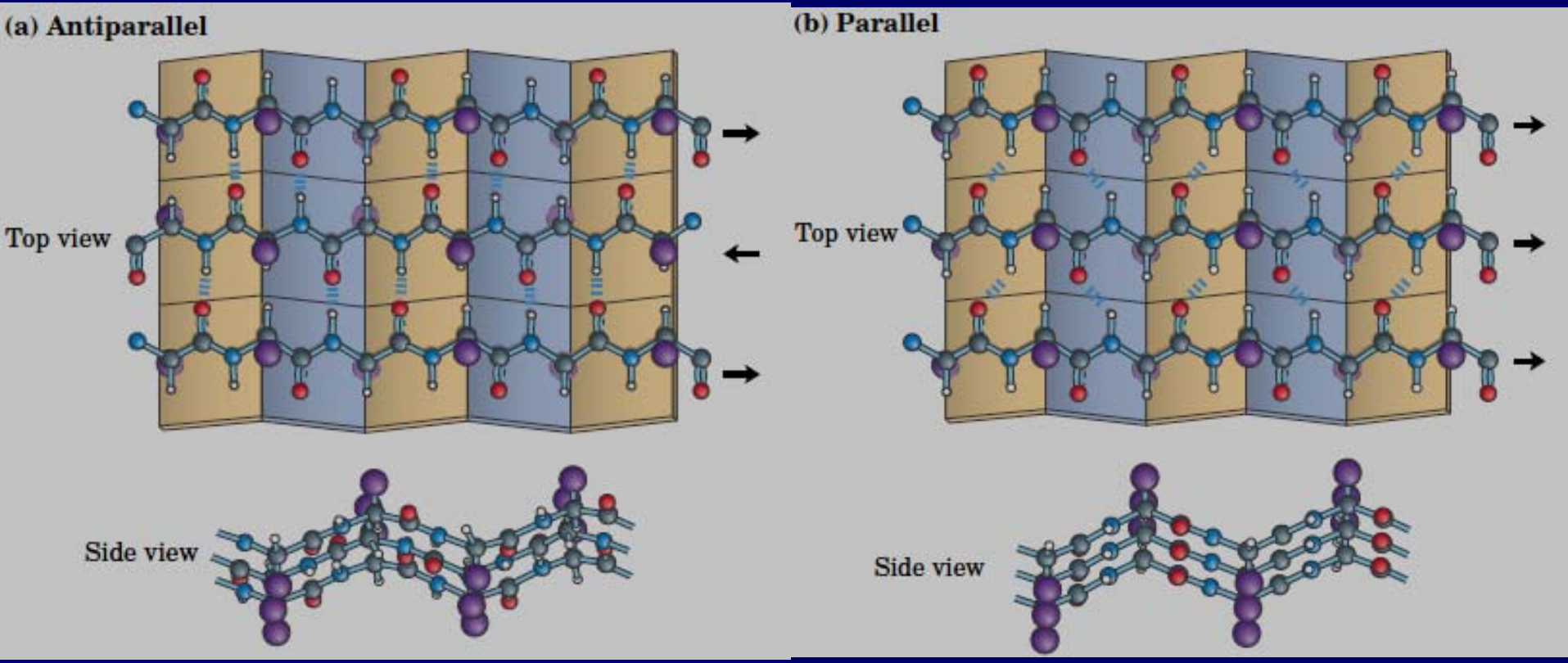




(а) R— боковые группы. Голубые линии — водородные связи. C=O группа i-го остатка соединяется H-связью с NH-группой i+4-го остатка

(б) Схема одного витка α-спирали, вид с торца. Стрелка - поворот спирали на один остаток

β-структура и водородная связь в полипептидной цепи

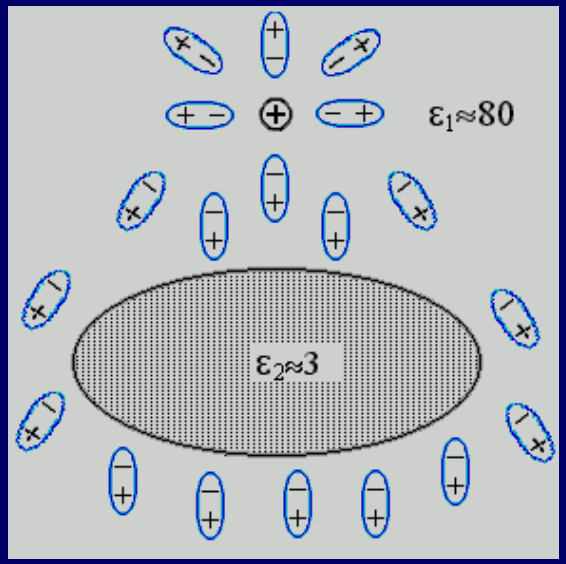


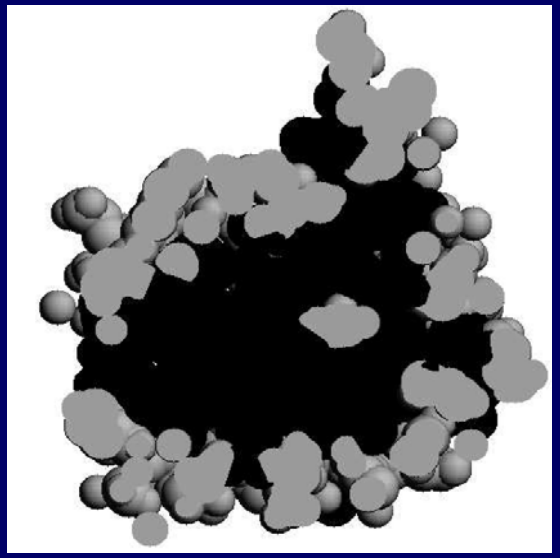
Третичная структура белка (конформация)

Уникальная укладка полипептидной цепи в трехмерную структуру

определяется структурой бокового радикала, т.е. первичной структурой белка

Общий принцип формирования структуры белковой глобулы

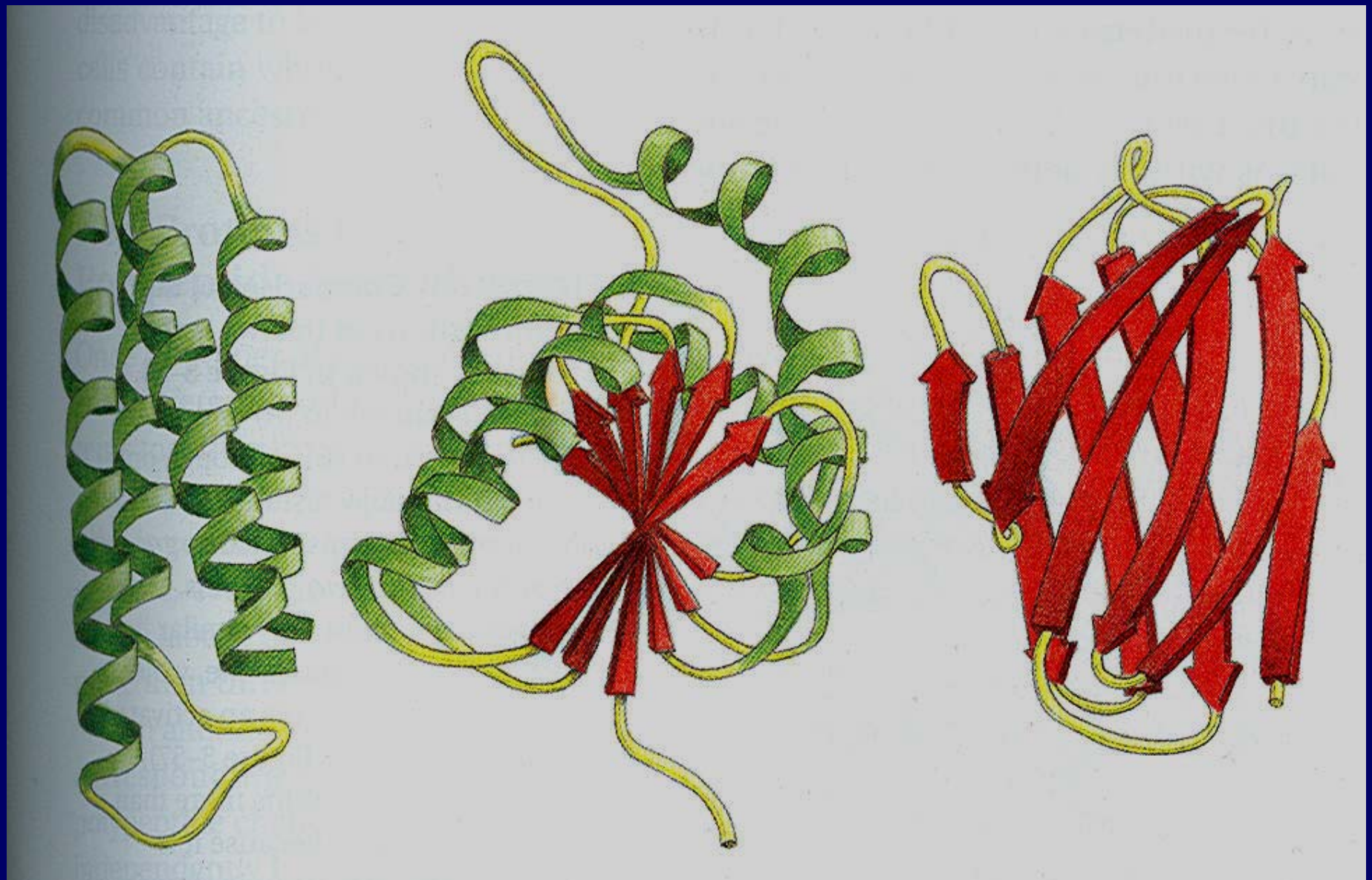




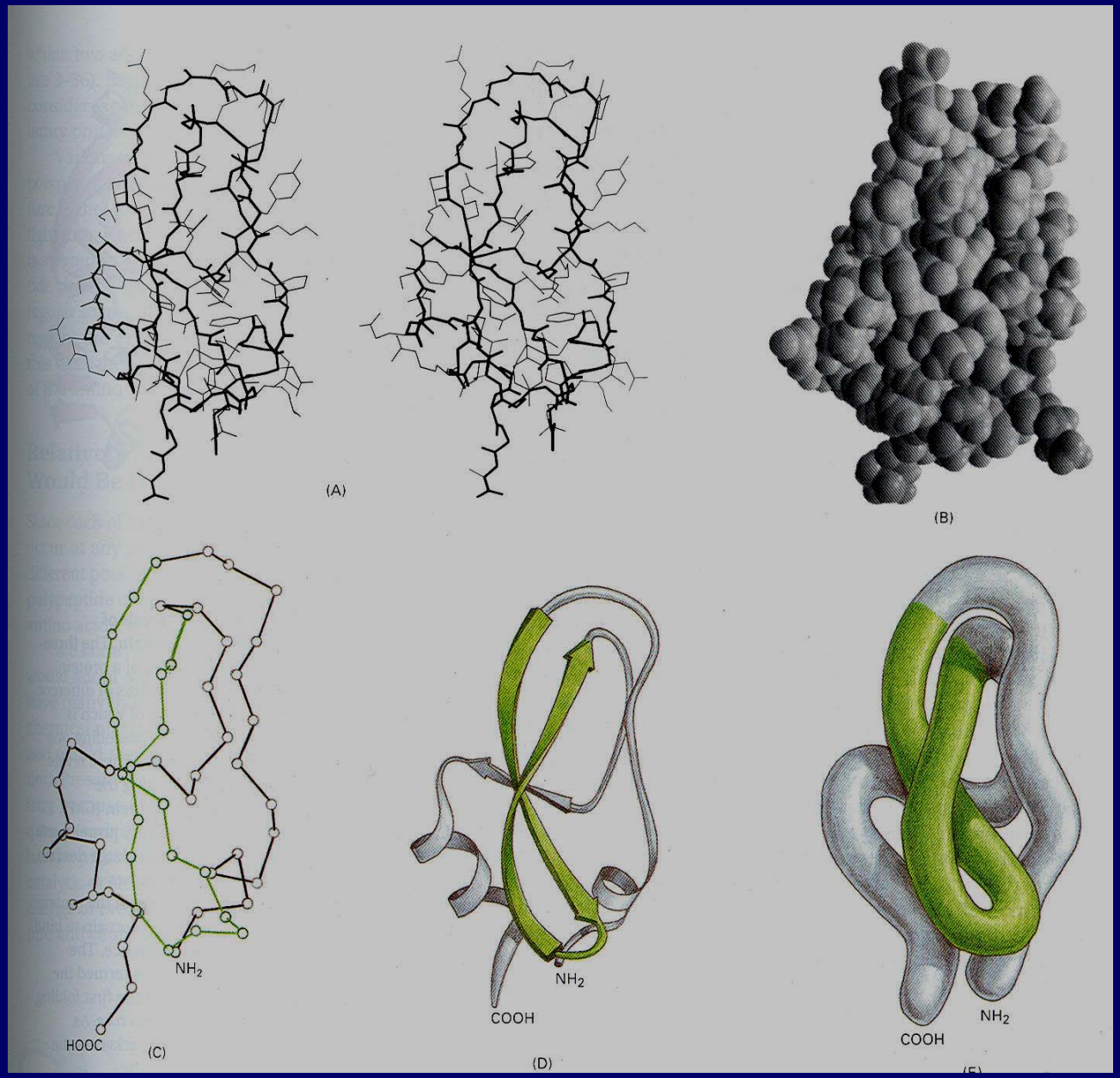
Гидрофобные боковые радикалы благодаря гидрофобному эффекту формируют ядро белка, поверхность которого формируется гидрофильными боковыми радикалами, которые контактируют с водой

Примеры типичной структуры белков

альфа альфа/бета бета



Способы изображения структуры белка в пространстве



Третичная структура белка (конформация)

Рентгеноструктурный анализ кристаллов белка

ЯМР белка в растворе

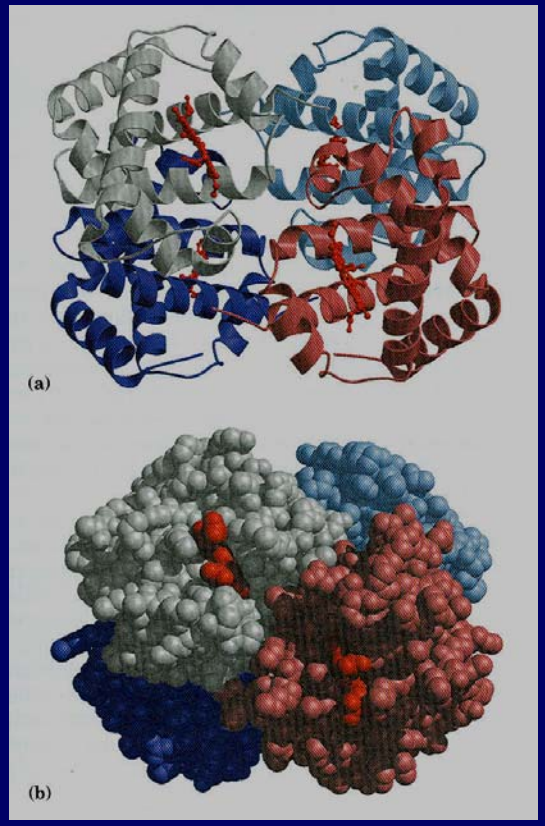
Фабрики определения структуры

База данных структур белков (PDB, несколько десятков тысяч белков)

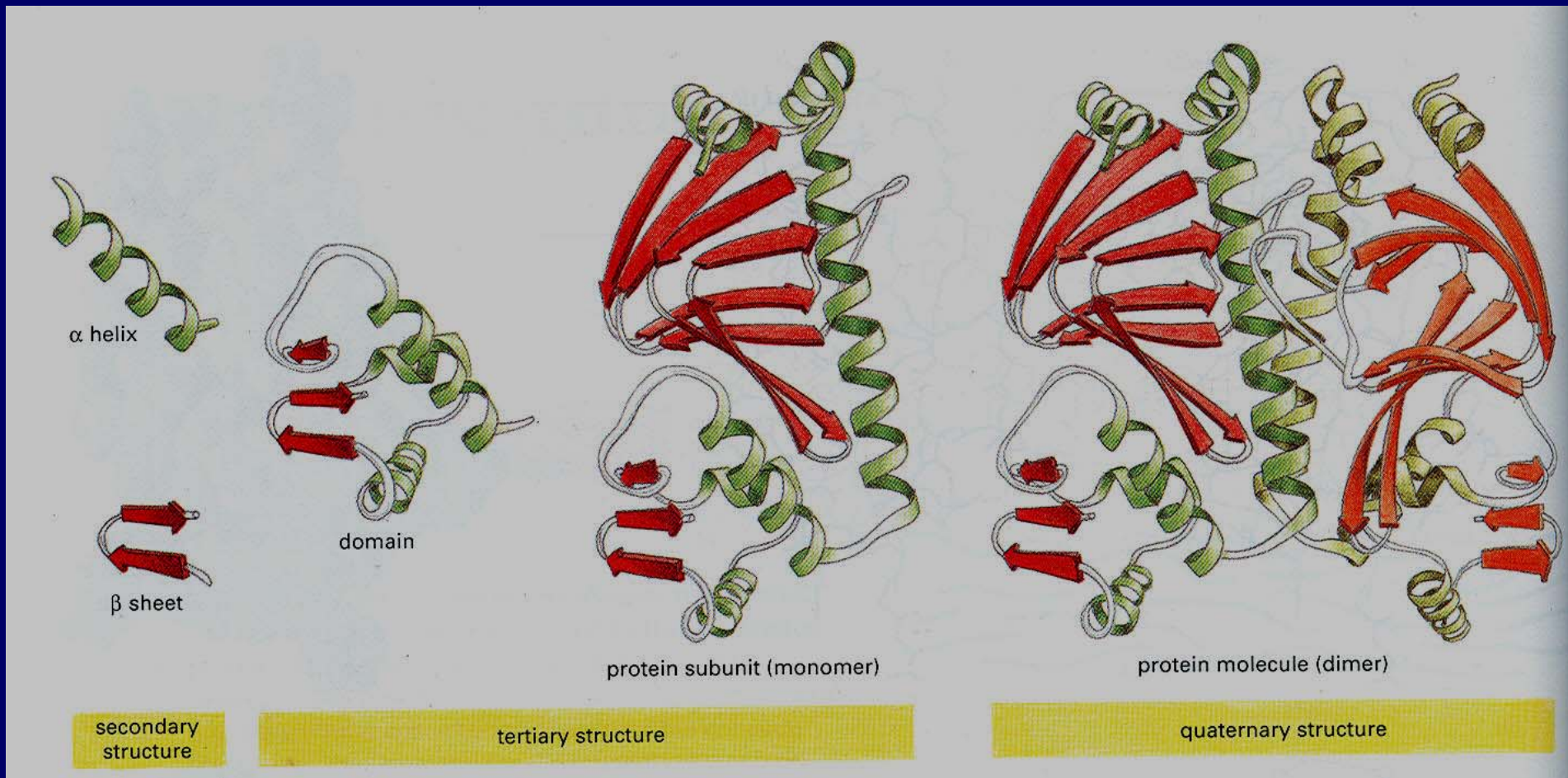
Третичная структура белка

Max Perutz (left)
John Kendrew, 1917–1997 (right)

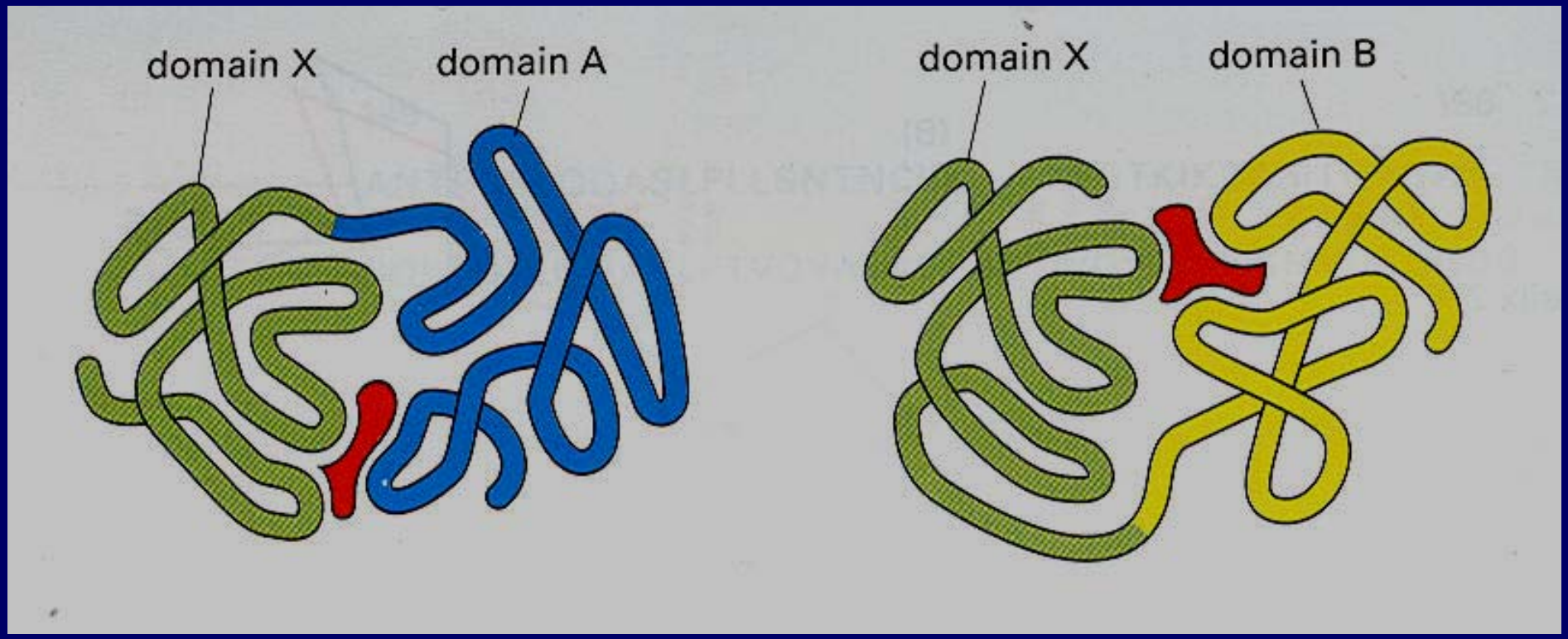
Нобелевская премия 1962 г.



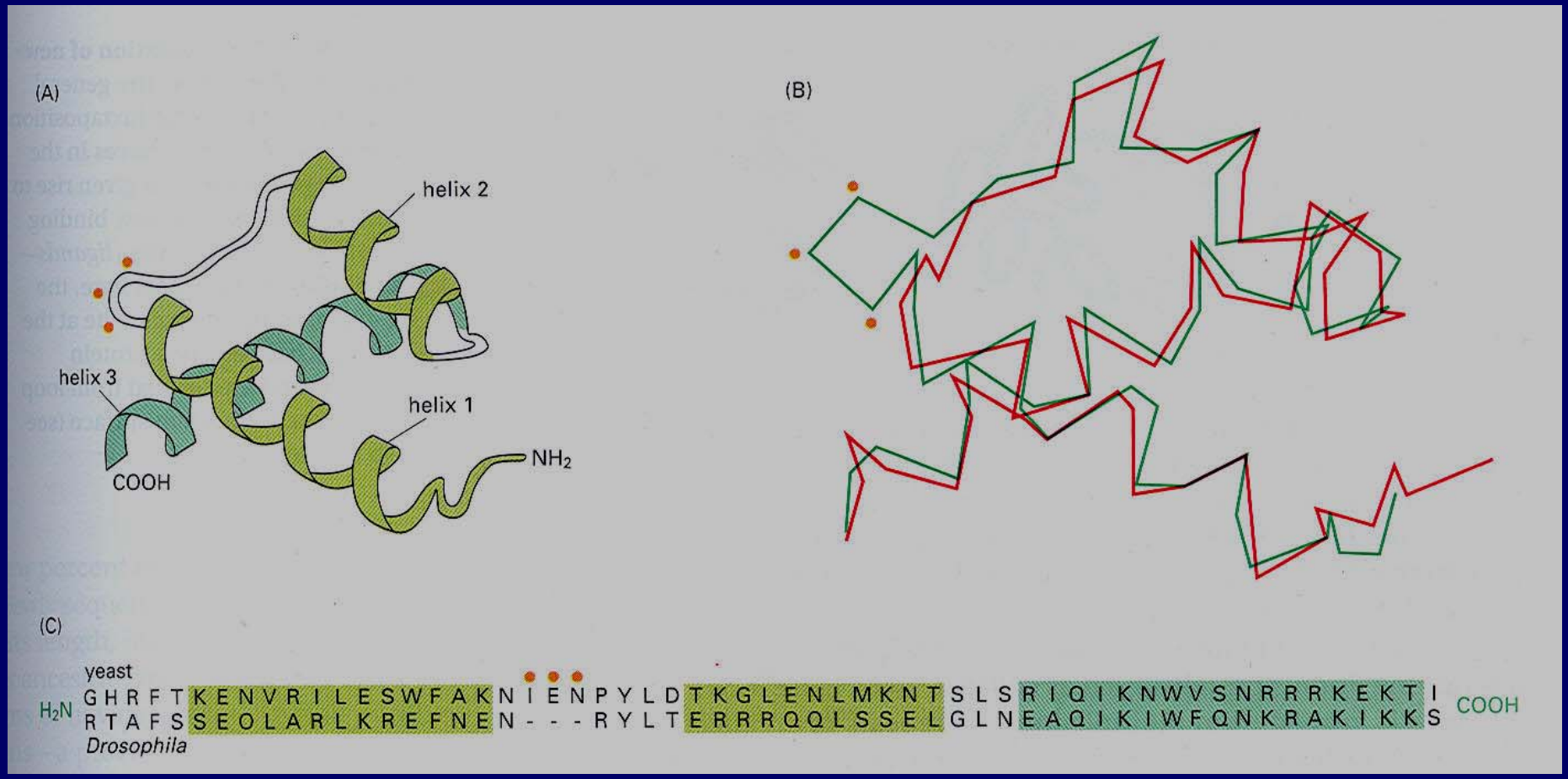
Уровни структурной организации белков



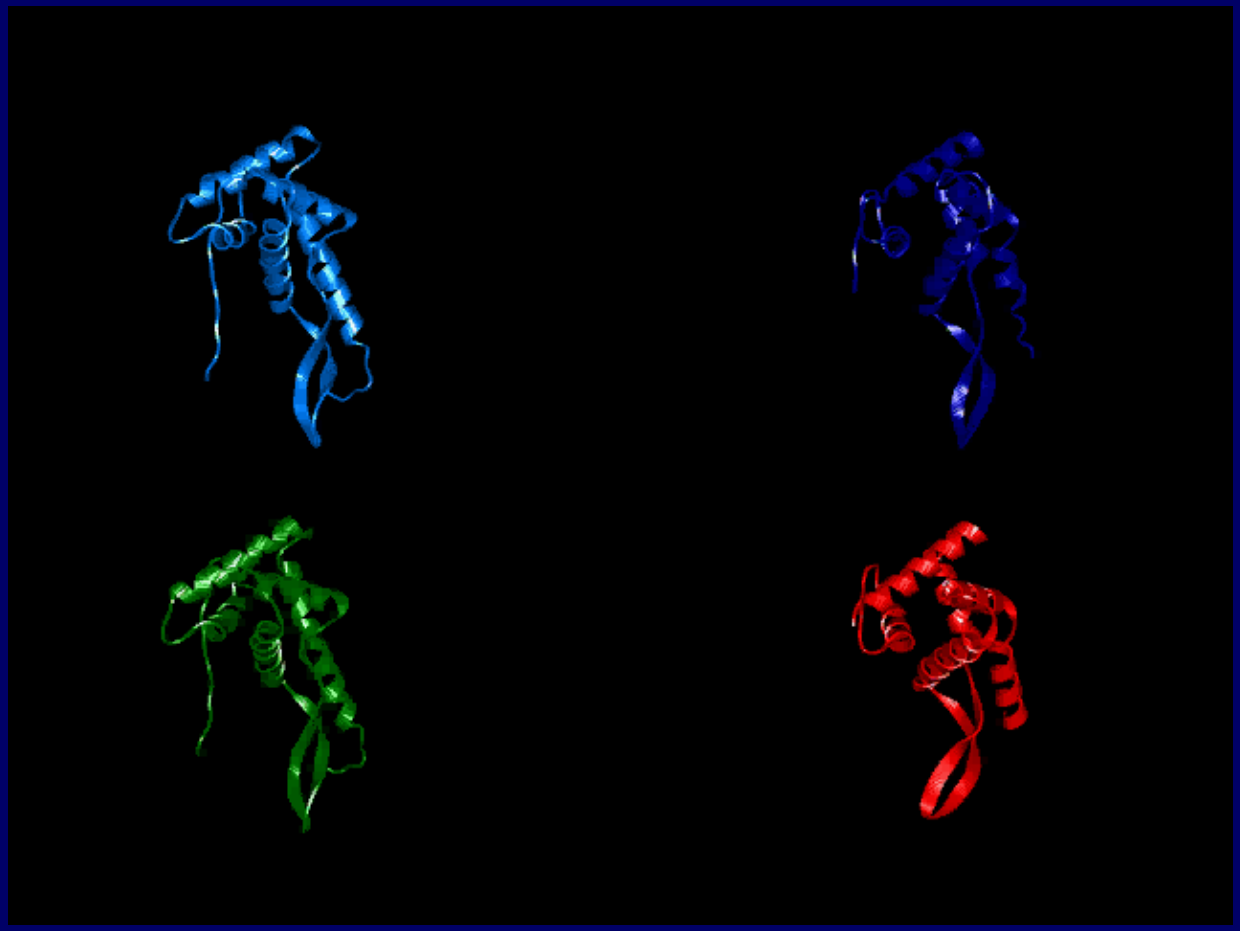
Природа создает новые белки комбинированием готовых доменов



КОНСЕРВАТИВНОСТЬ СТРУКТУРЫ. Малые структурные различия ключевых белков из организмов, разделенных 2 млн лет эволюции



Моделирование по подобию для белков из разных организмов



EcoS7 модель

BstS7

TthS7 с рибосоме

TthS7

Конформация белка – результат большого числа слабых взаимодействий

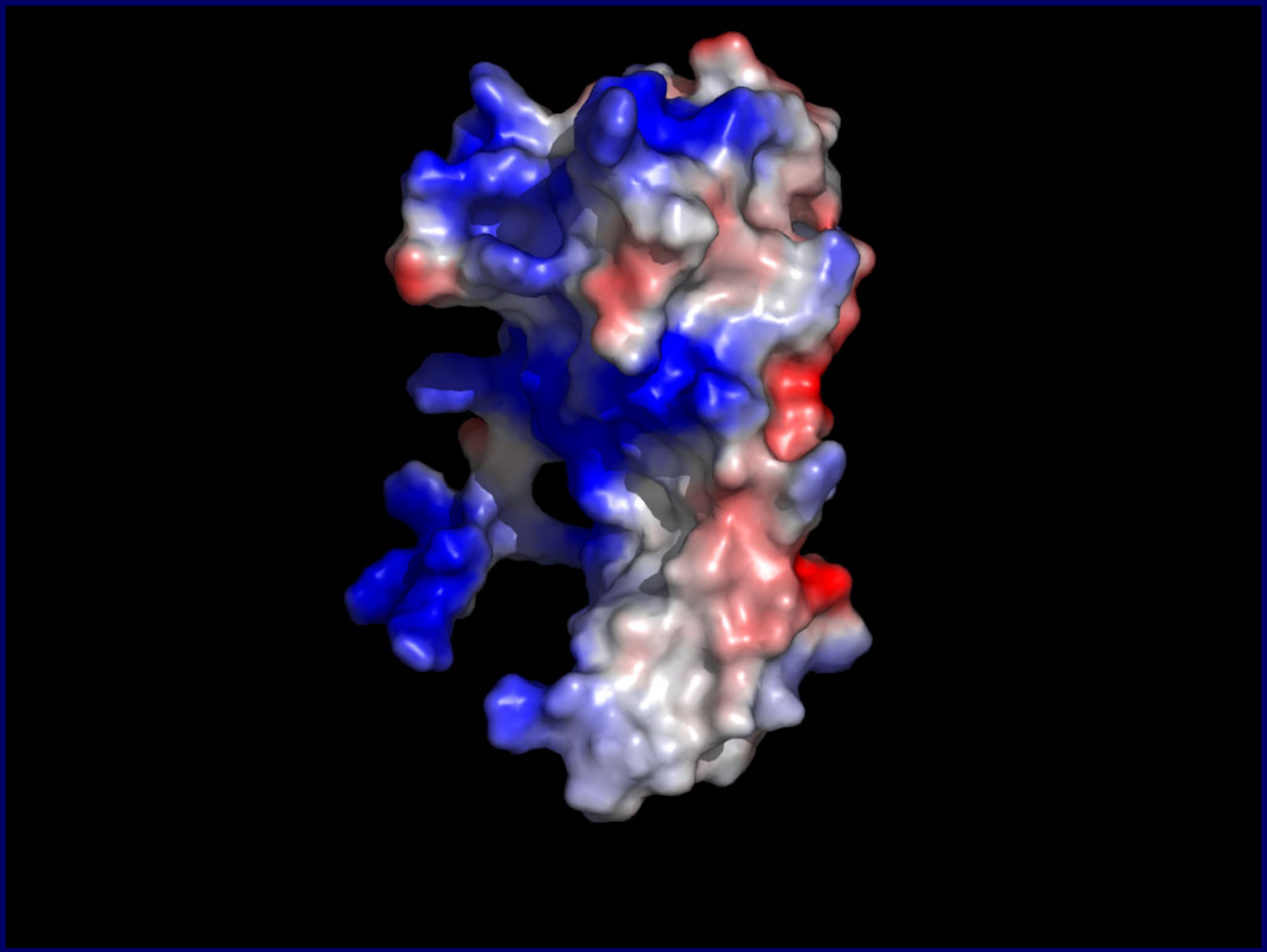
Сложная поверхность белка

Сложный рельеф

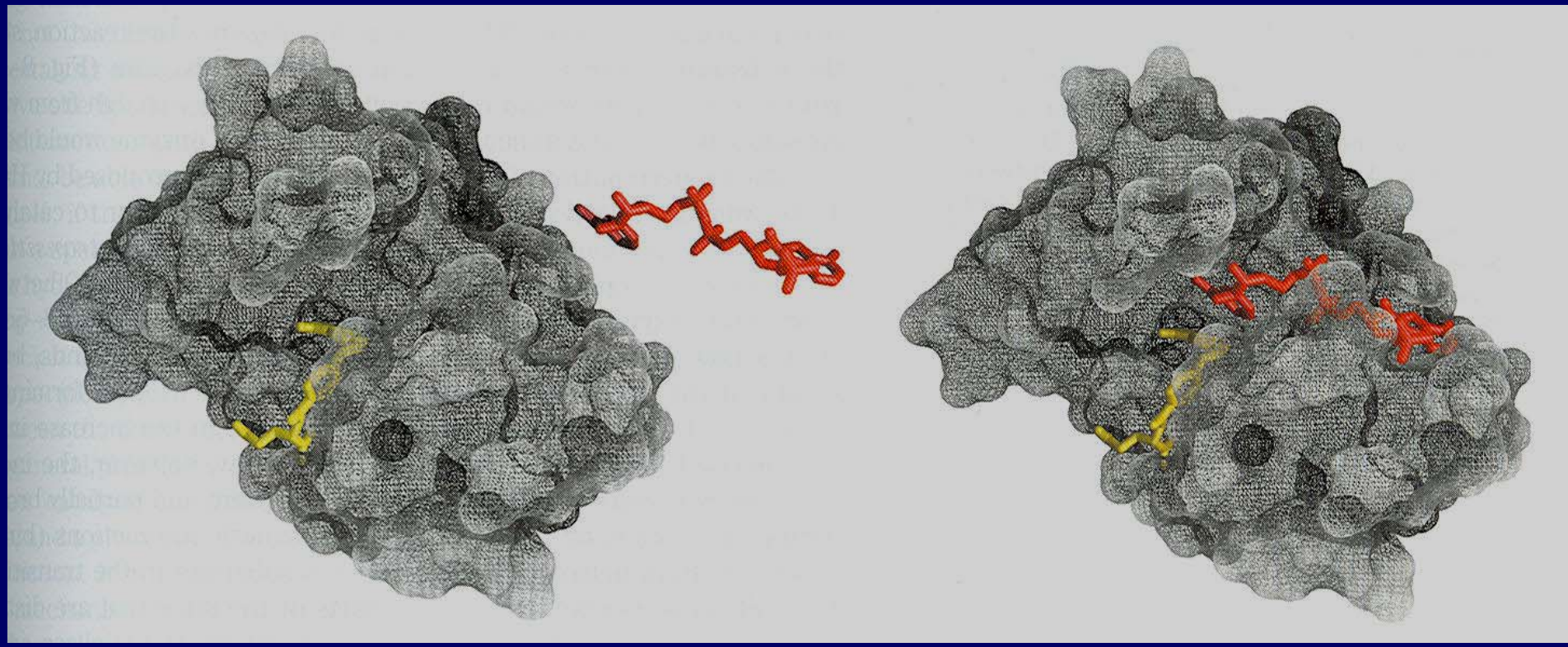
Распределение заряда

Распределение функциональных групп

Поверхность белка и распределение заряда

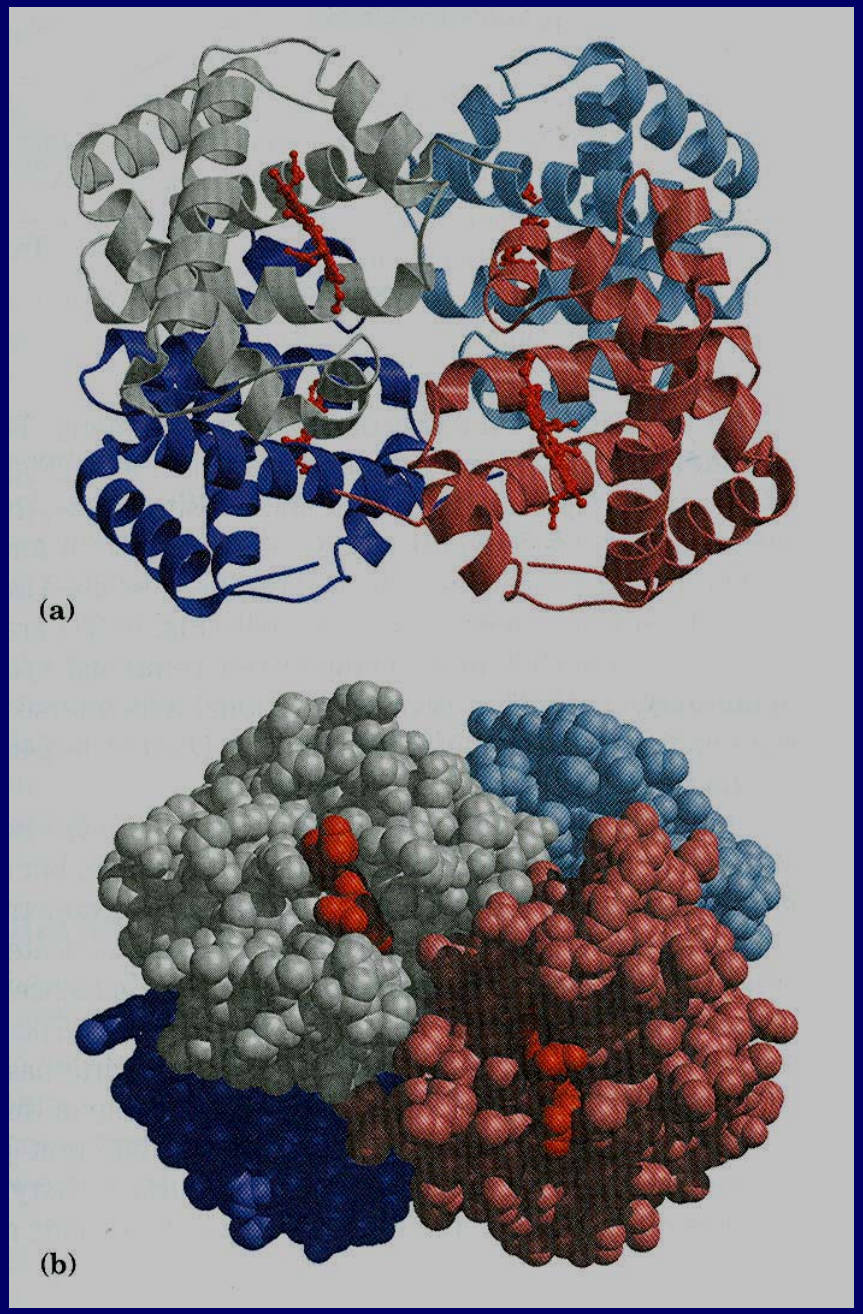


Сложная поверхность белка обеспечивает специфичность его взаимодействия с другими молекулами



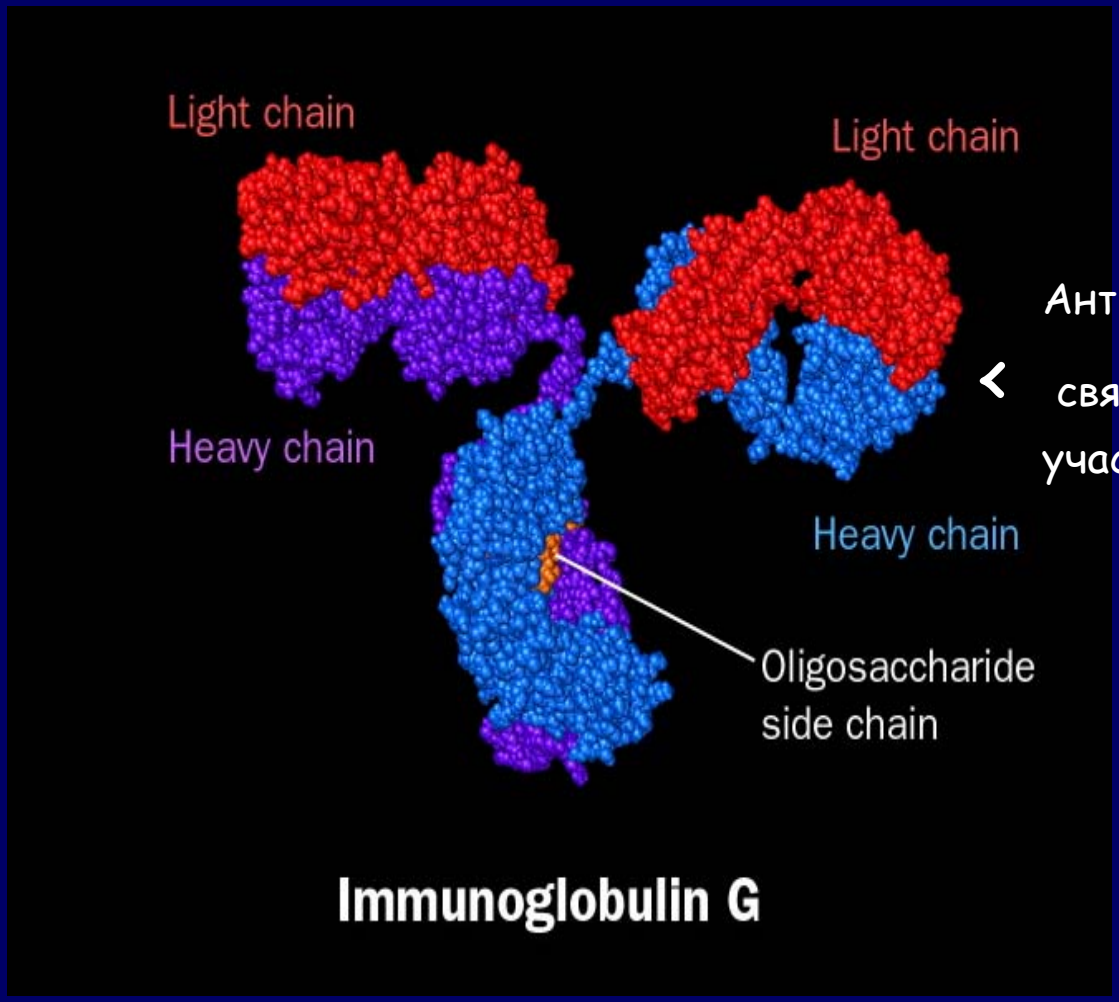
Гипотеза «ключ – замок»

Взаимодействие с другим белком – четвертичная структура белка

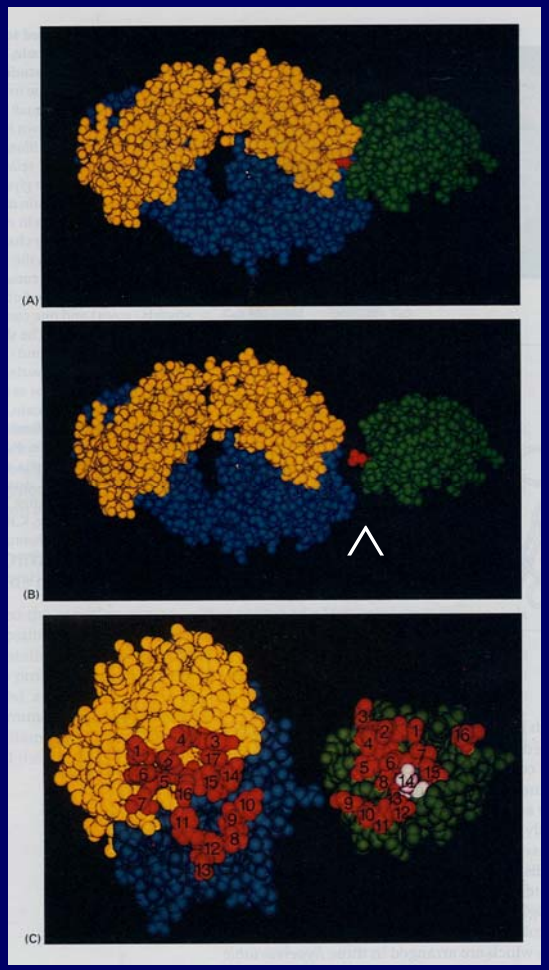


Max Perutz (left)
John Kendrew, 1917–1997 (right)

Антитело и комплекс антитело – антиген

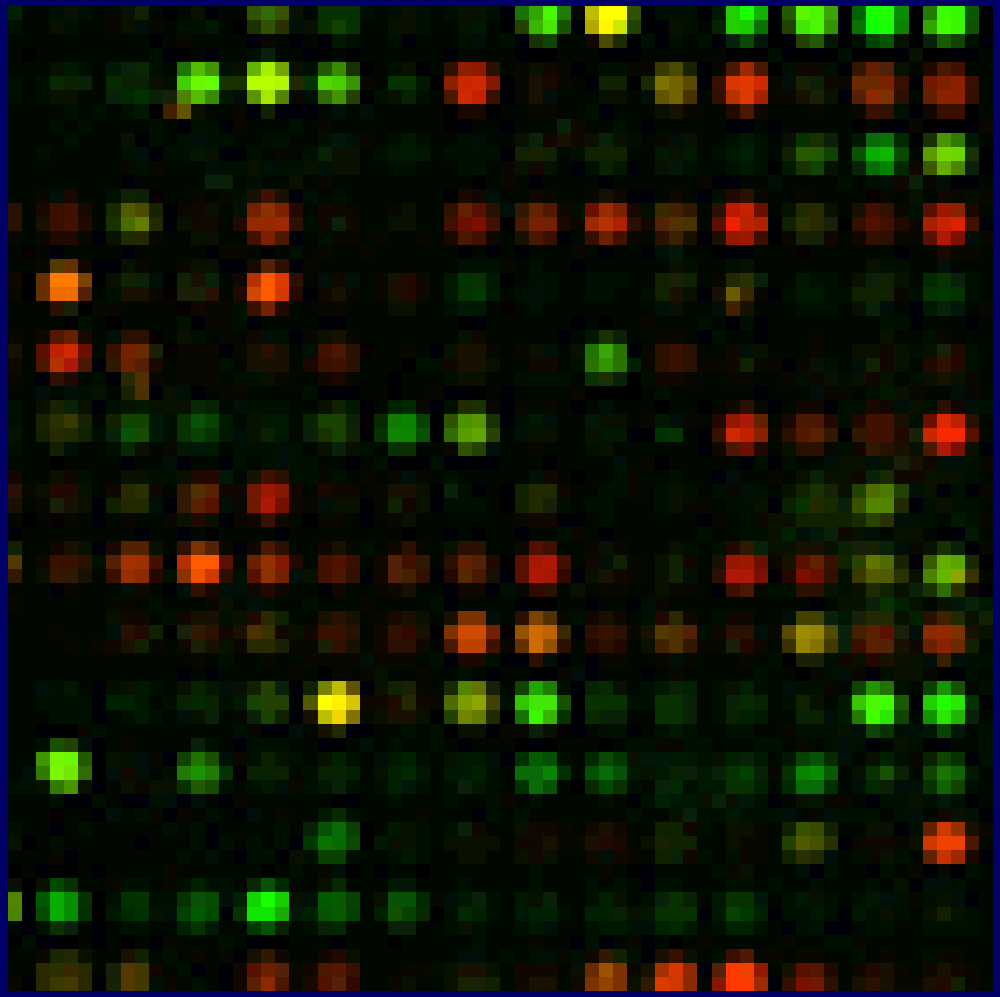


Антиген – связывающий участок

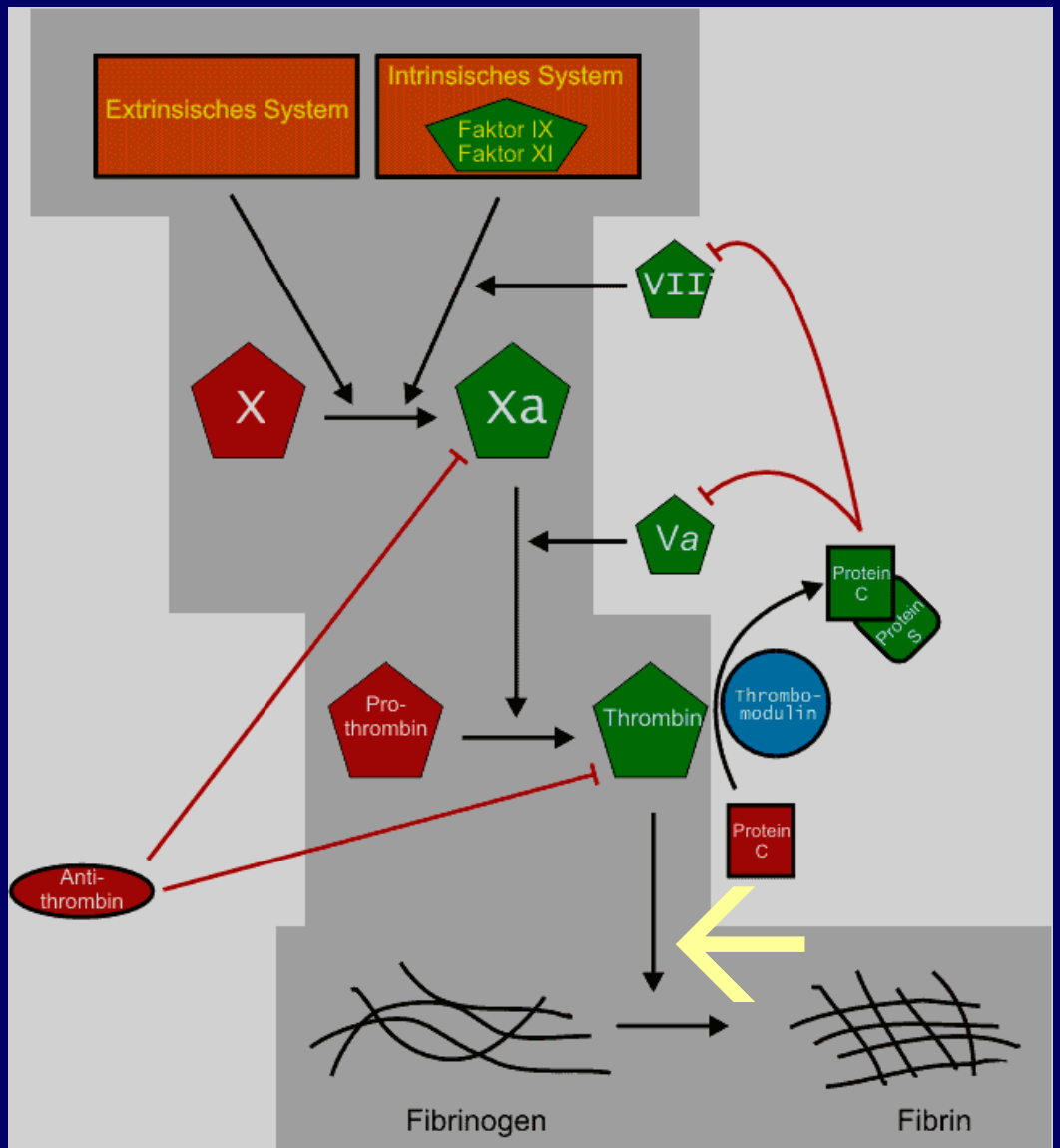


Природный узнающий элемент. ΔG = 57,1 кДж/моль

Белковые микрочипы для детекции антигенов



Ферменты, например, управляют каскадом коагуляции

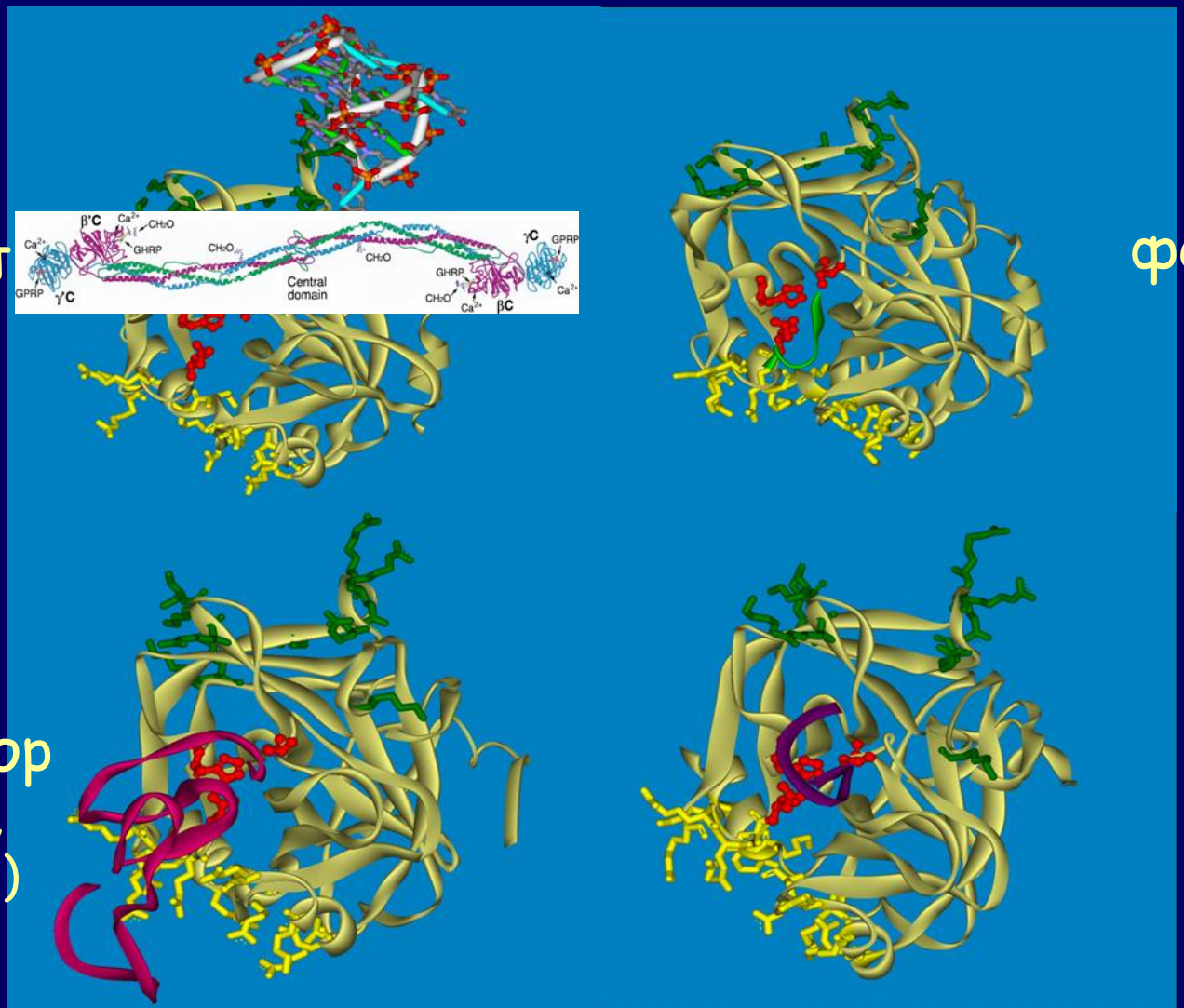


Образование тромба: протеаза тромбин гидролизует фибриноген

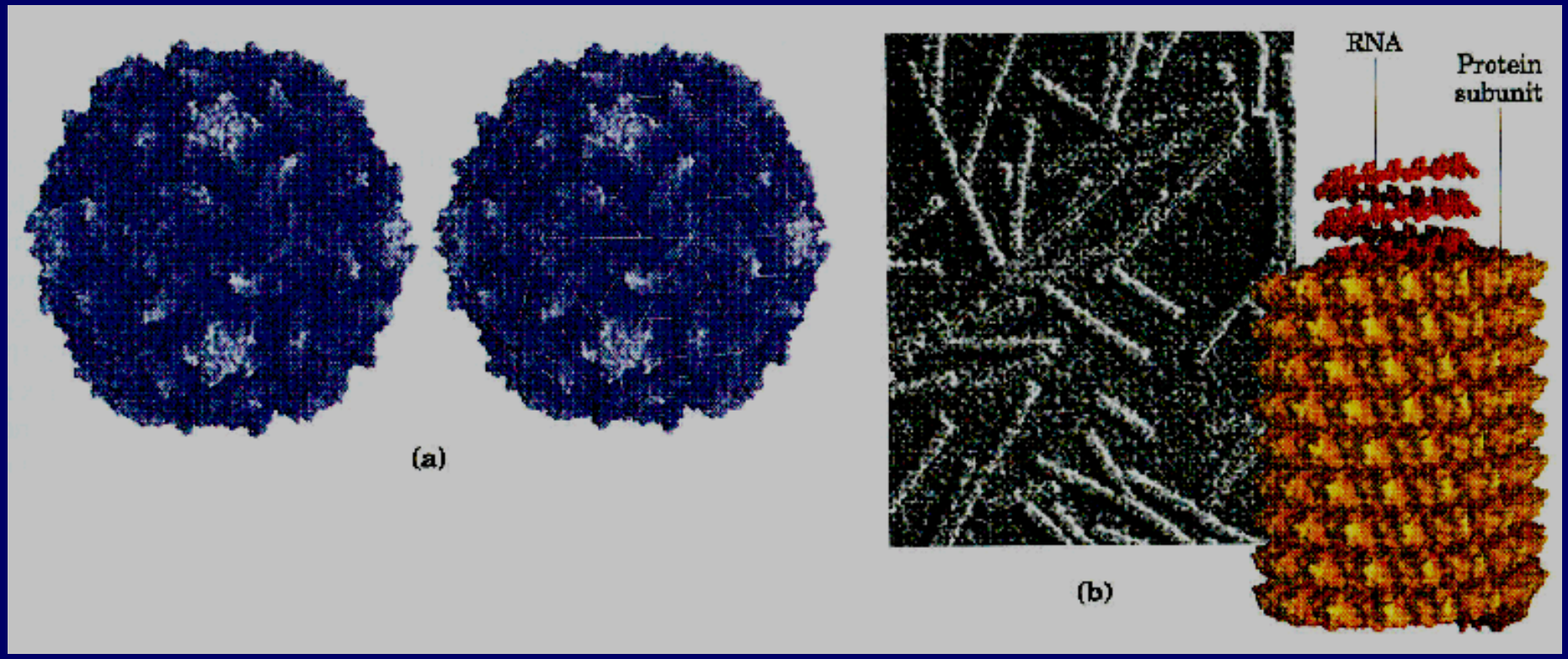
субстрат

фермент

ингибитор (пиявки, вампиры)

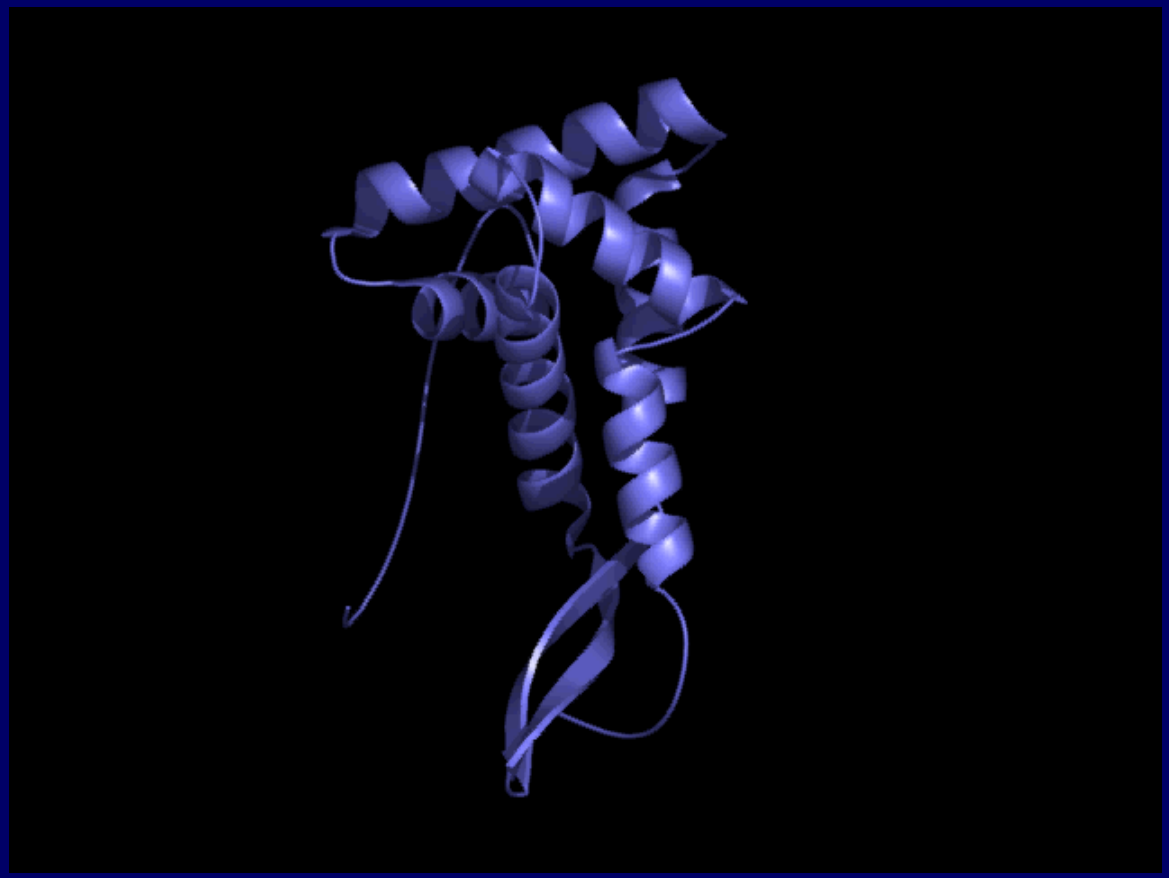


Вирус – это <u>не живой</u> супрамолекулярный комплекс



Супрамолекулярный комплекс ЭДТА – Mg^{2+}

Белок как динамическая структура



Компьютерная симуляция динамики белка

Третичная структура белка (конформация)

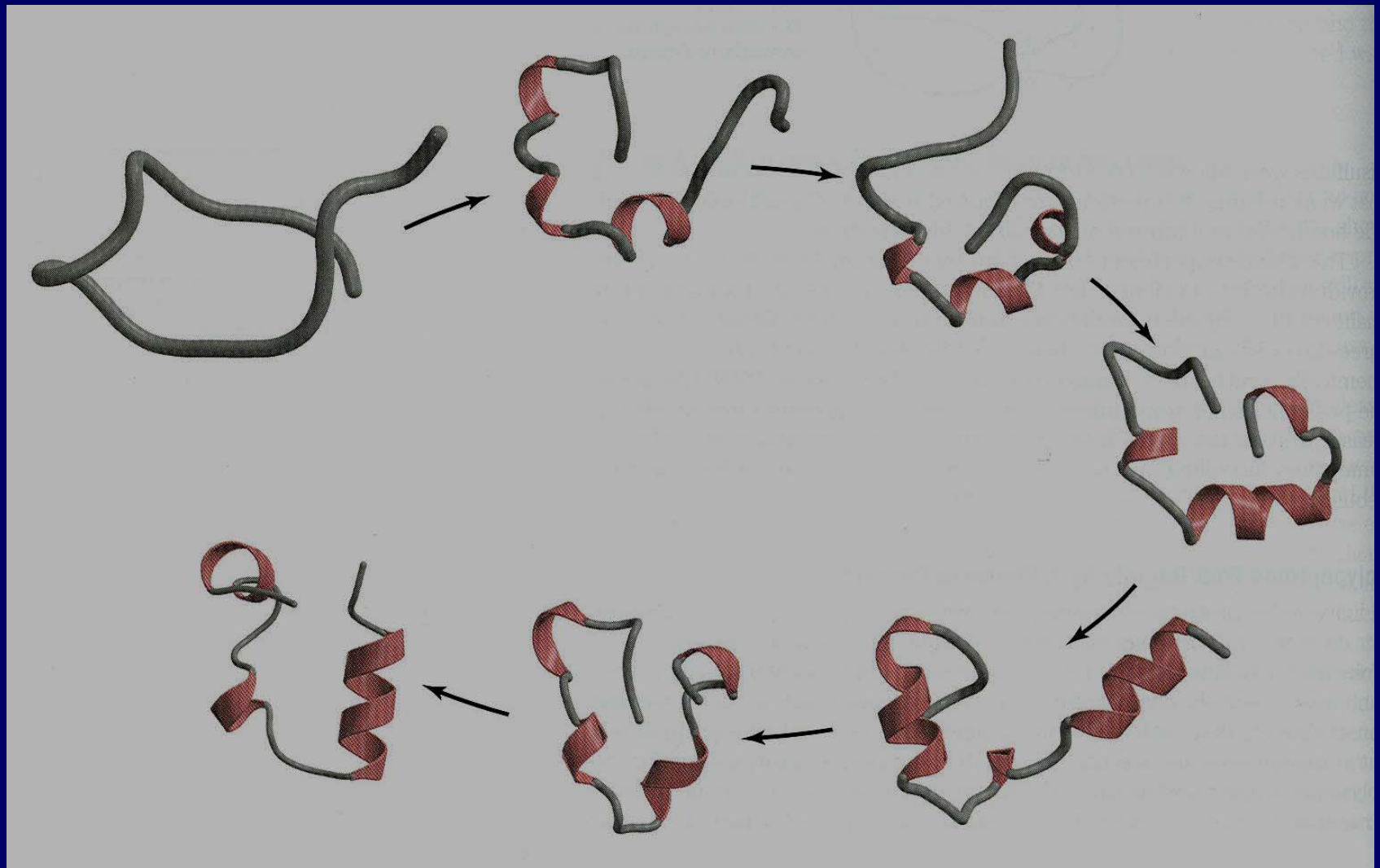
Уникальная укладка полипептидной цепи в трехмерную структуру

определяется структурой бокового радикала, т.е. первичной структурой белка

Способность к самоорганизации

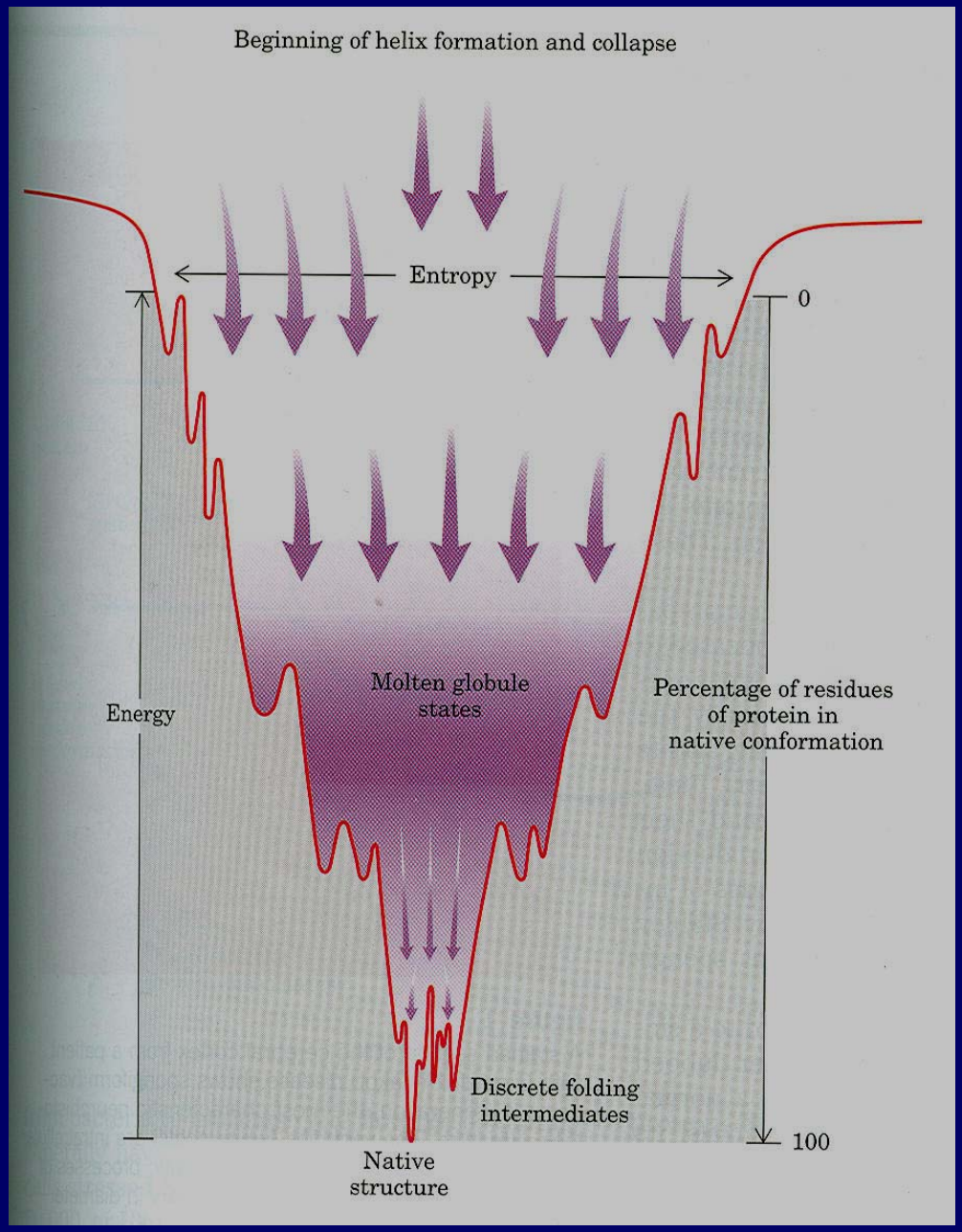
Способность к самоорганизации третичной структуры белка

D



N

Энергетика самоорганизации третичной структуры белка



D
(денатурированное состояние)

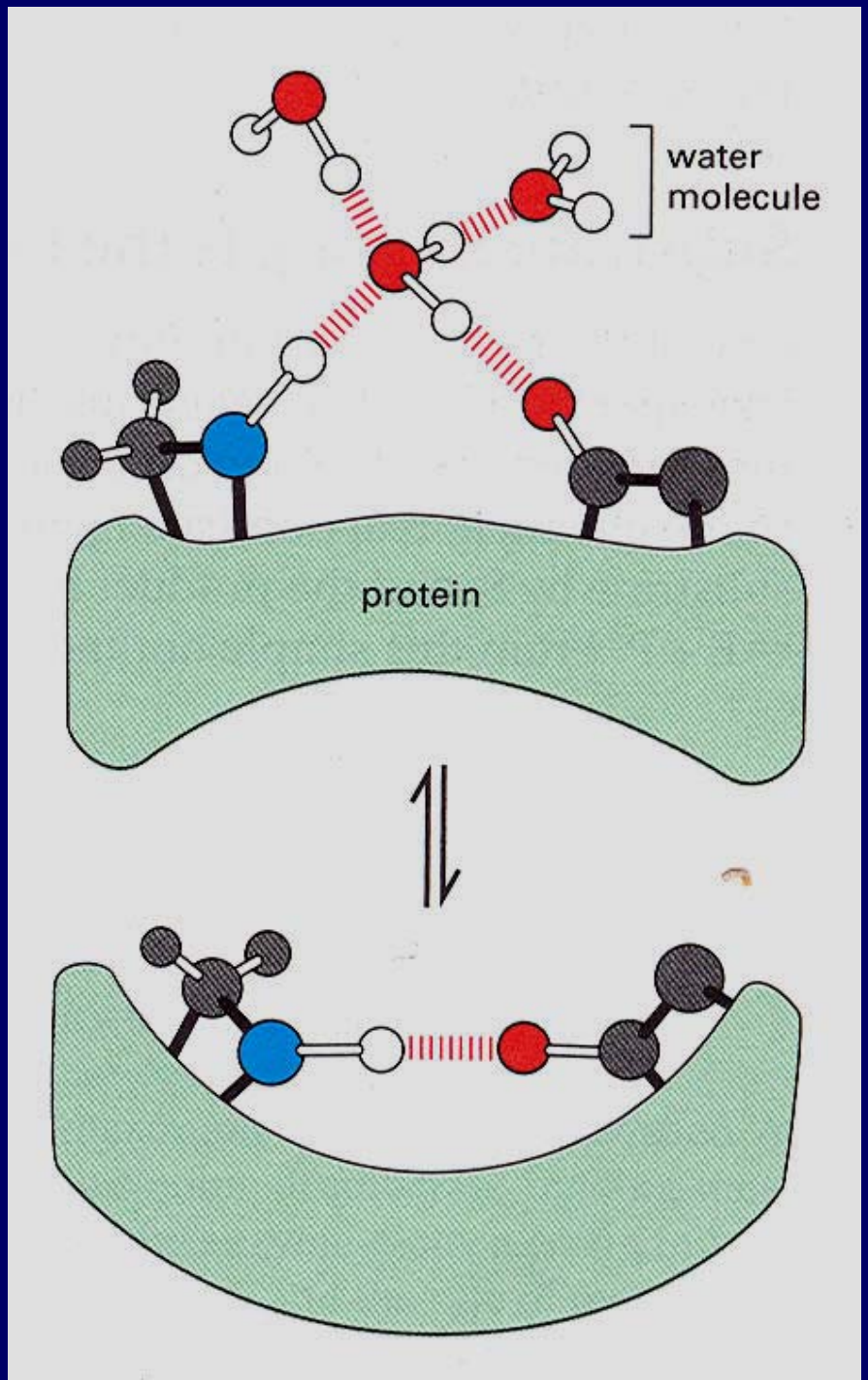
N
(нативное состояние)

Третичная структура белка (конформация)

Уникальная укладка полипептидной цепи в трехмерную структуру

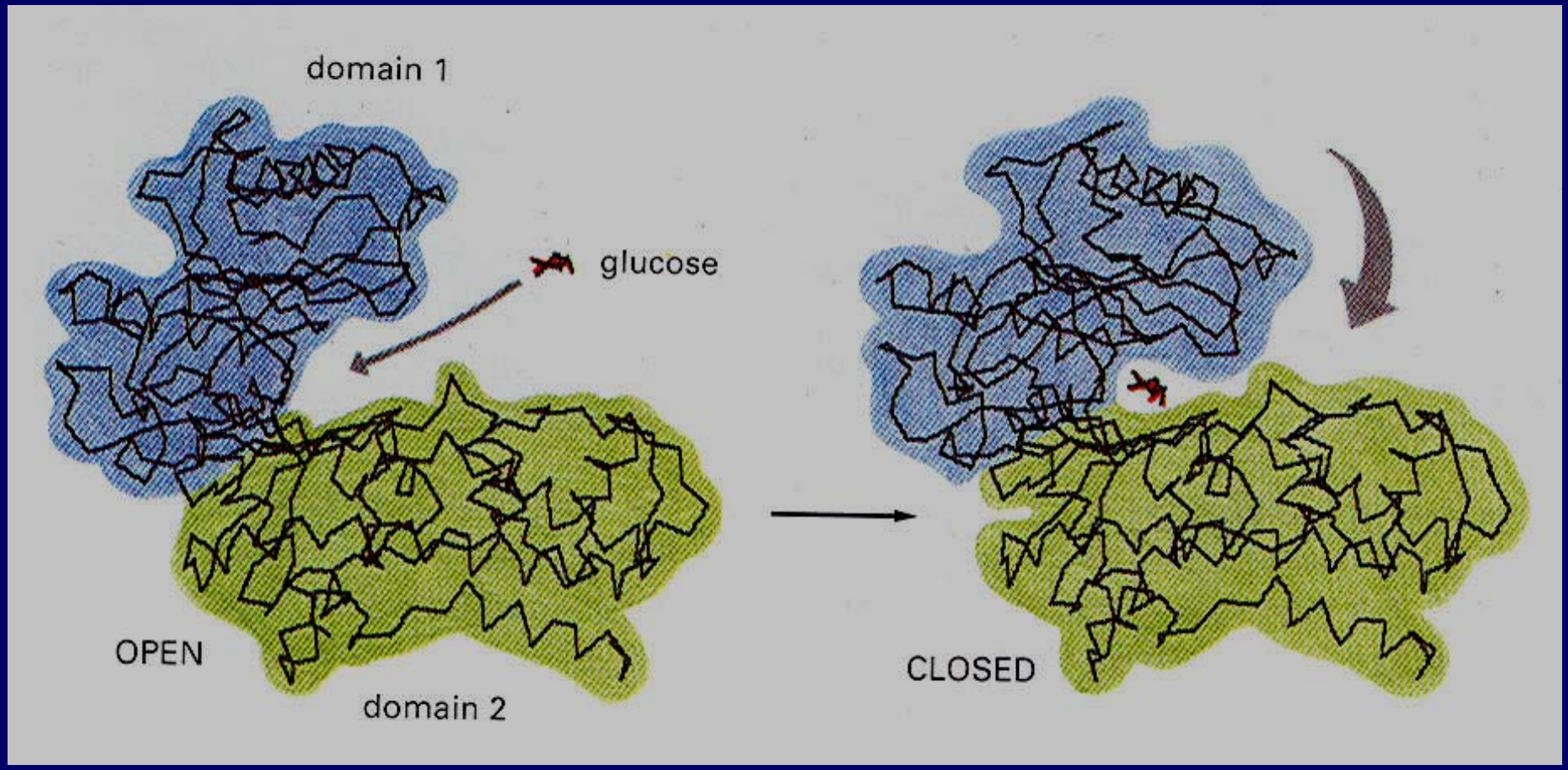
определяется структурой бокового радикала, т.е. первичной структурой белка

конформационный переход происходит <u>без разрыва</u> пептидной связи

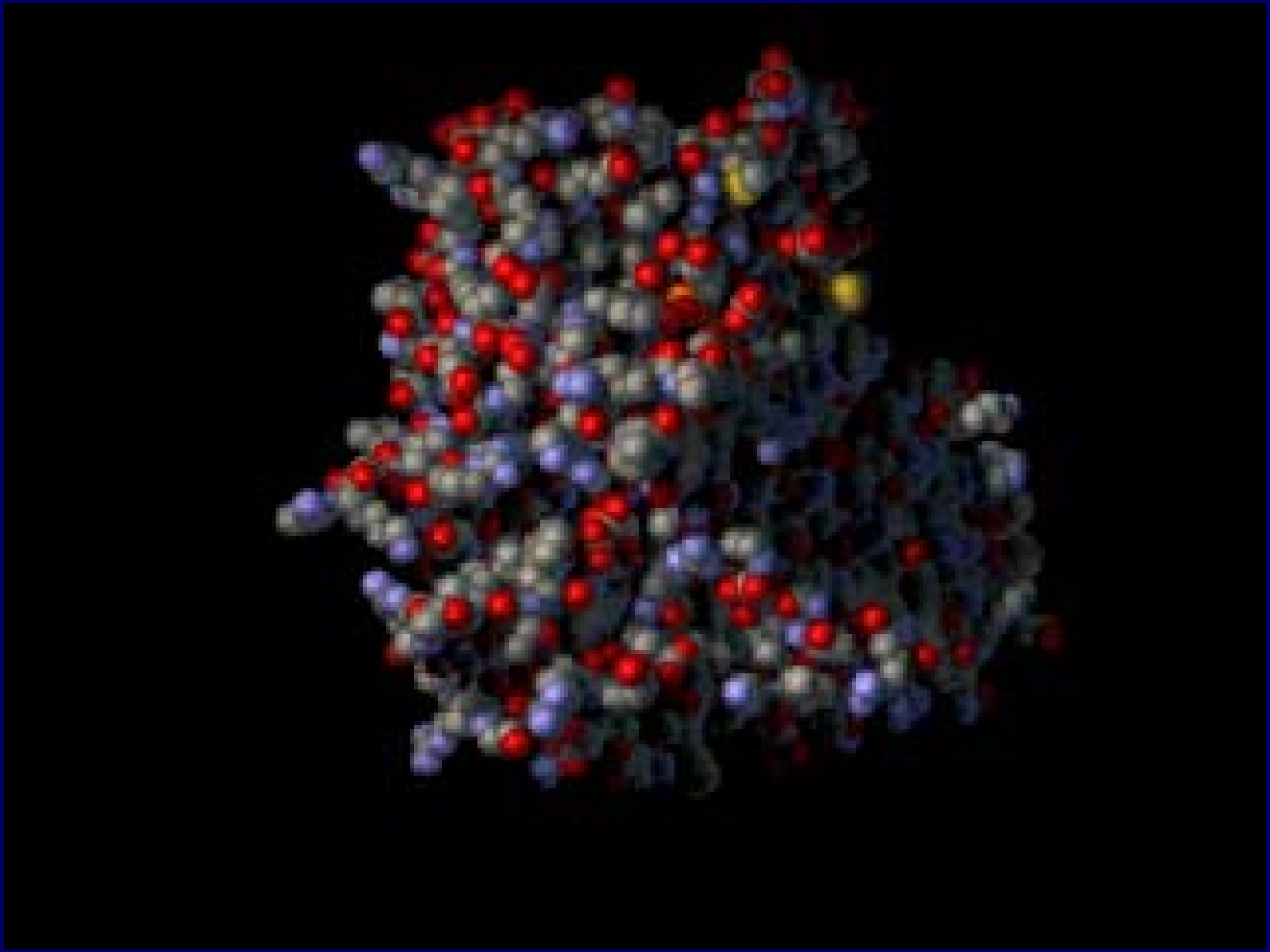


Стабильная конформация белка поддерживается балансом слабых сил между боковыми радикалами аминокислот

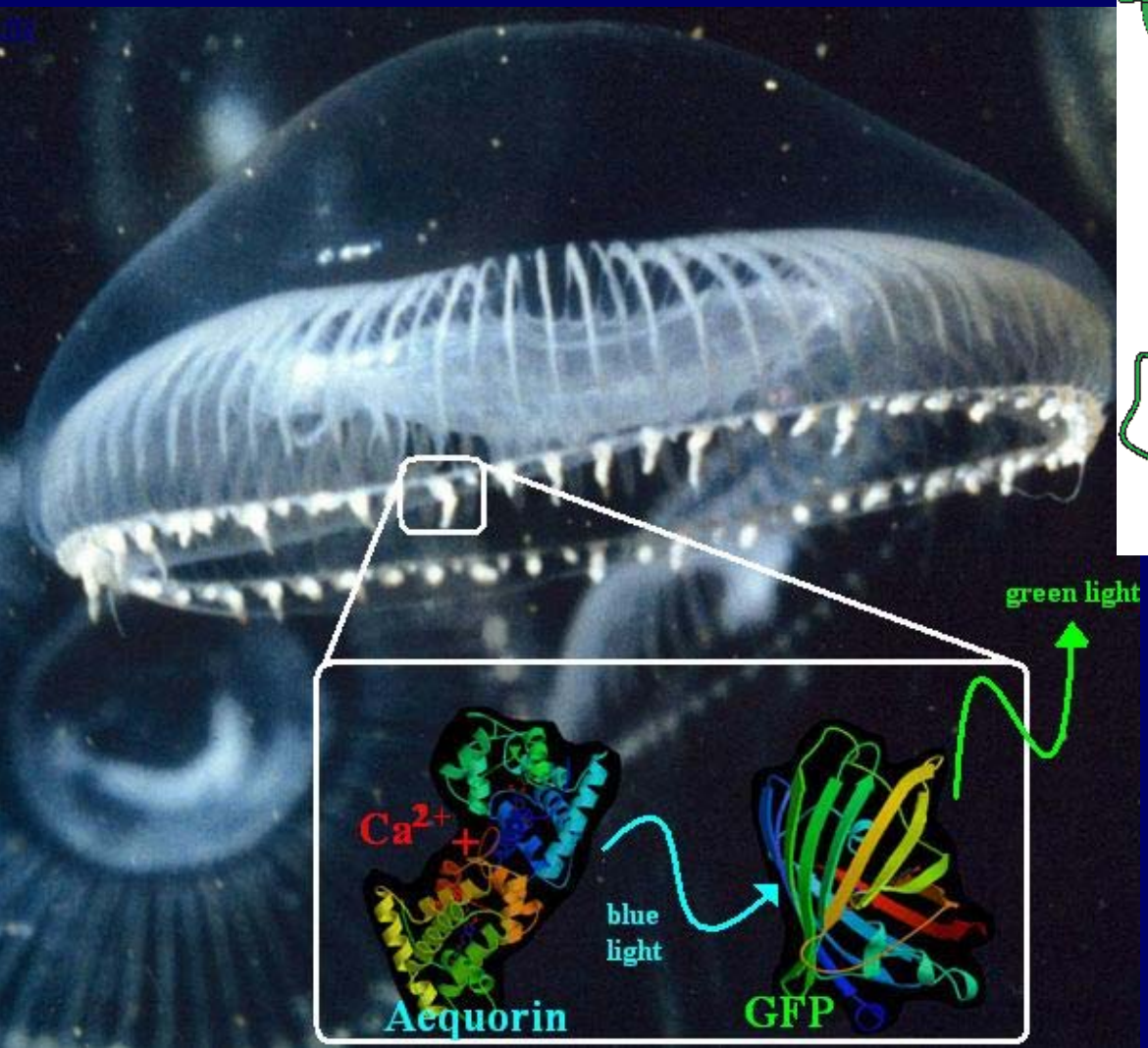
Связывании лиганда меняет баланс слабых сил и белок меняет конформацию

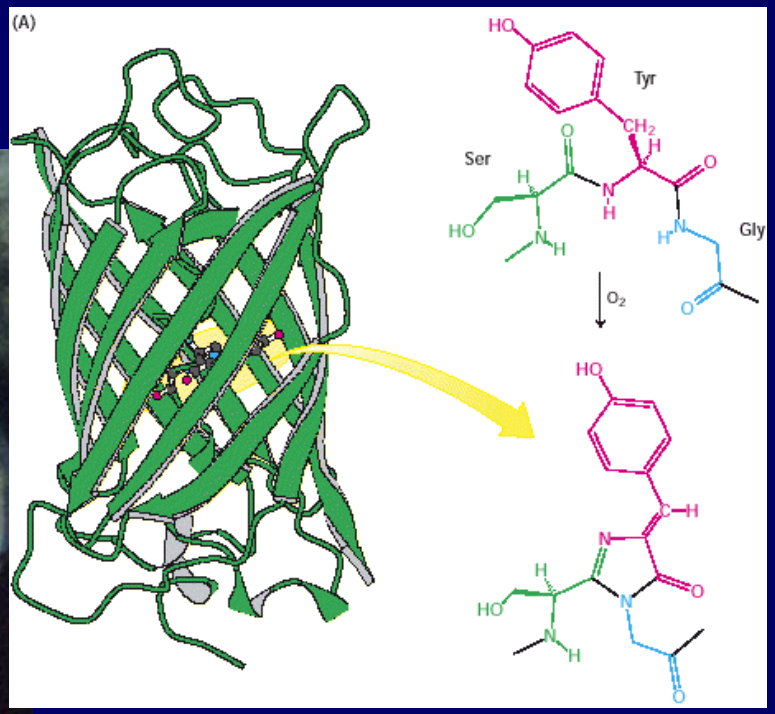


При связывании лиганда белок меняет конформацию



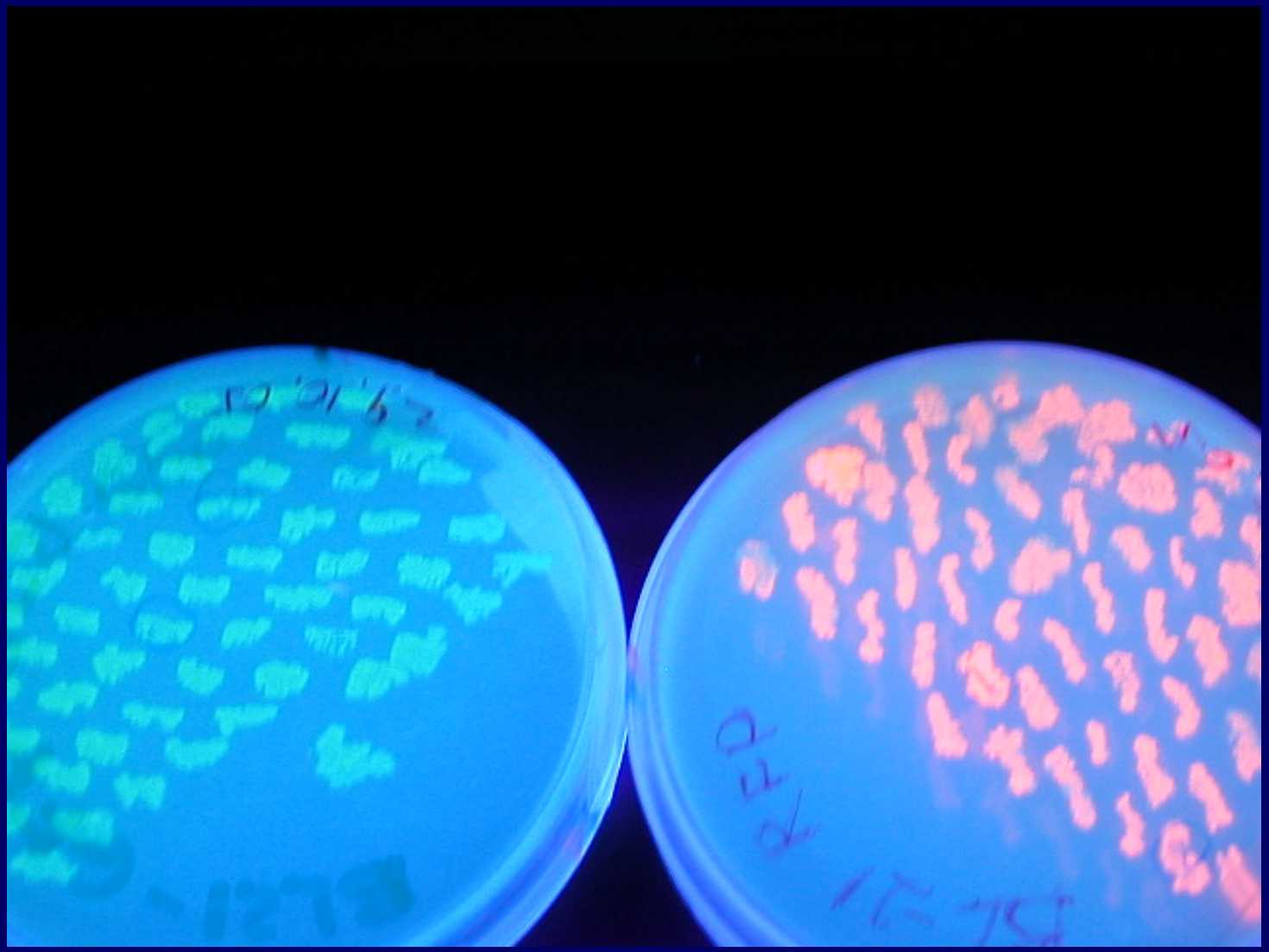
Флуоресцентные белки из медузы



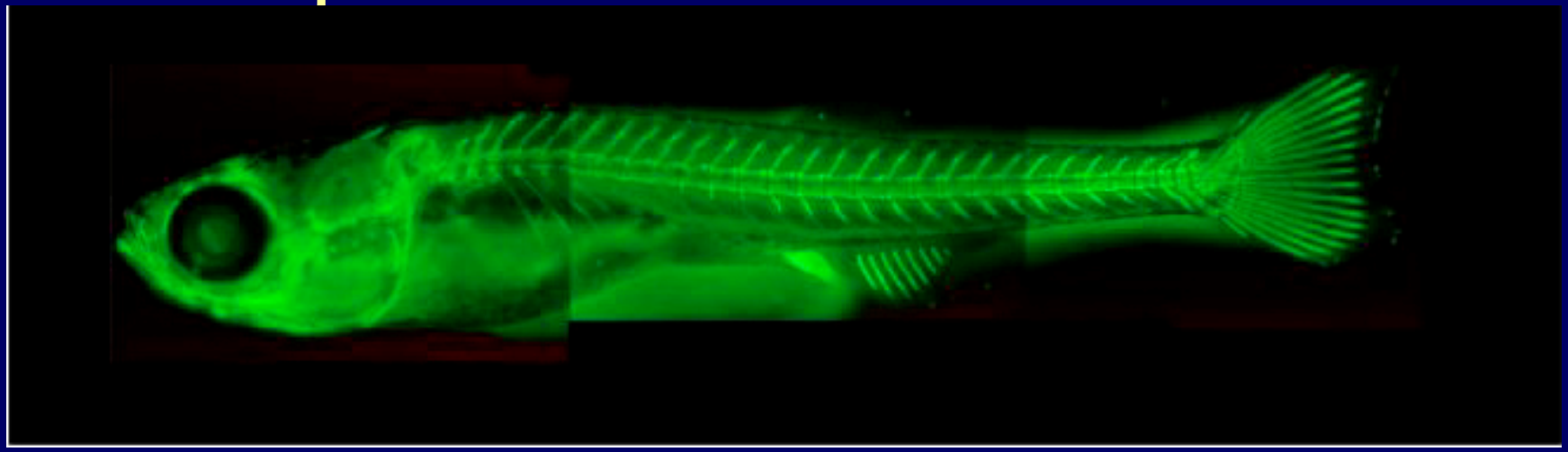


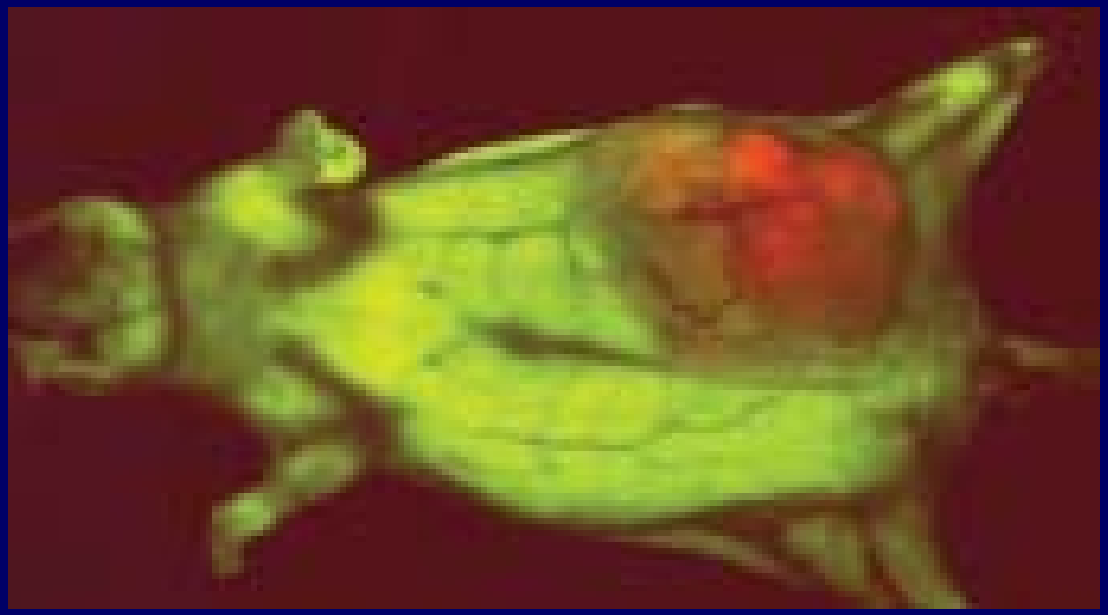
Нобелевская премия 2008 г.

Гены флуоресцентных белков медузы работают в бактериях



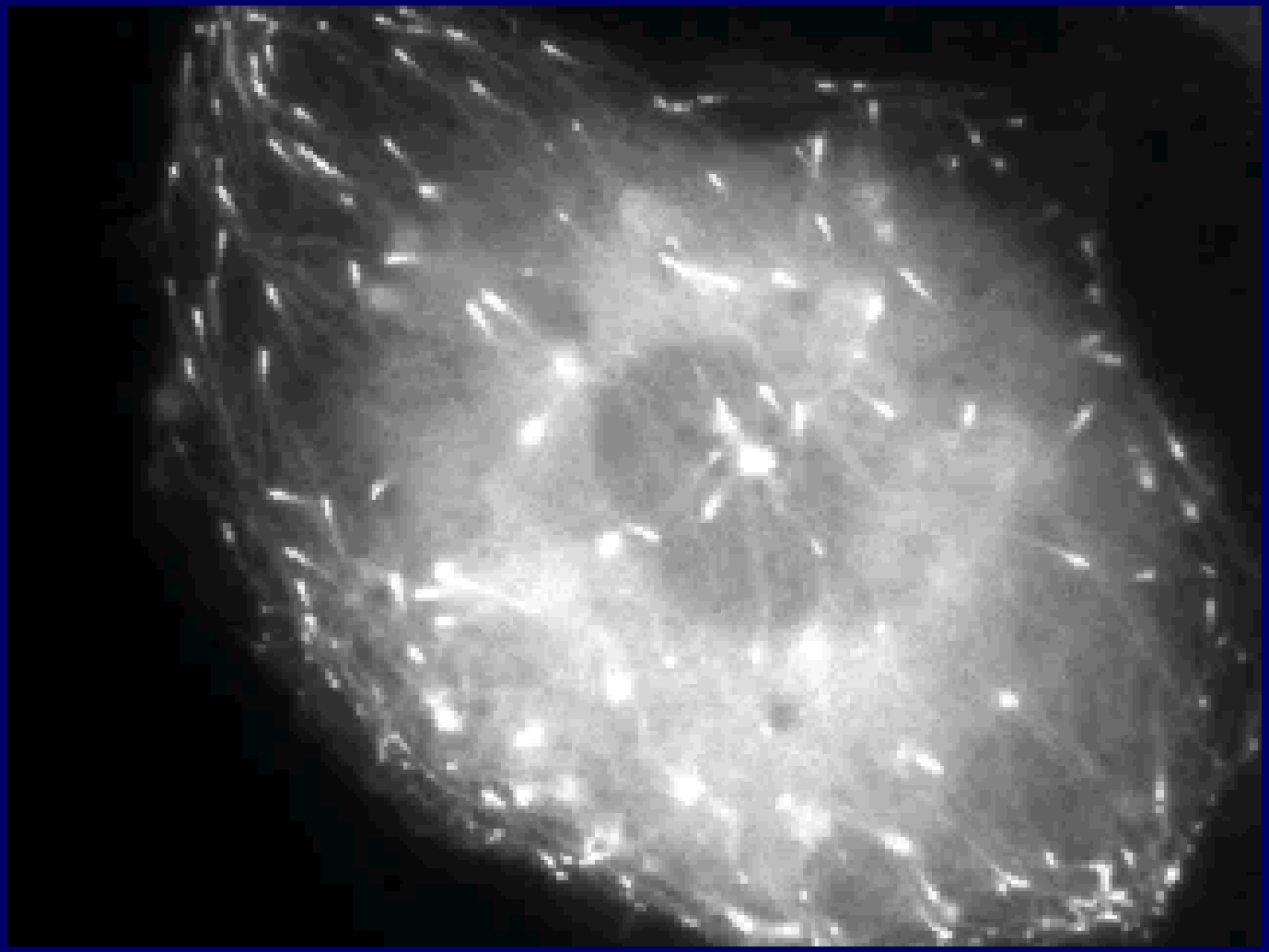
Гены флуоресцентных белков медузы работают в животных



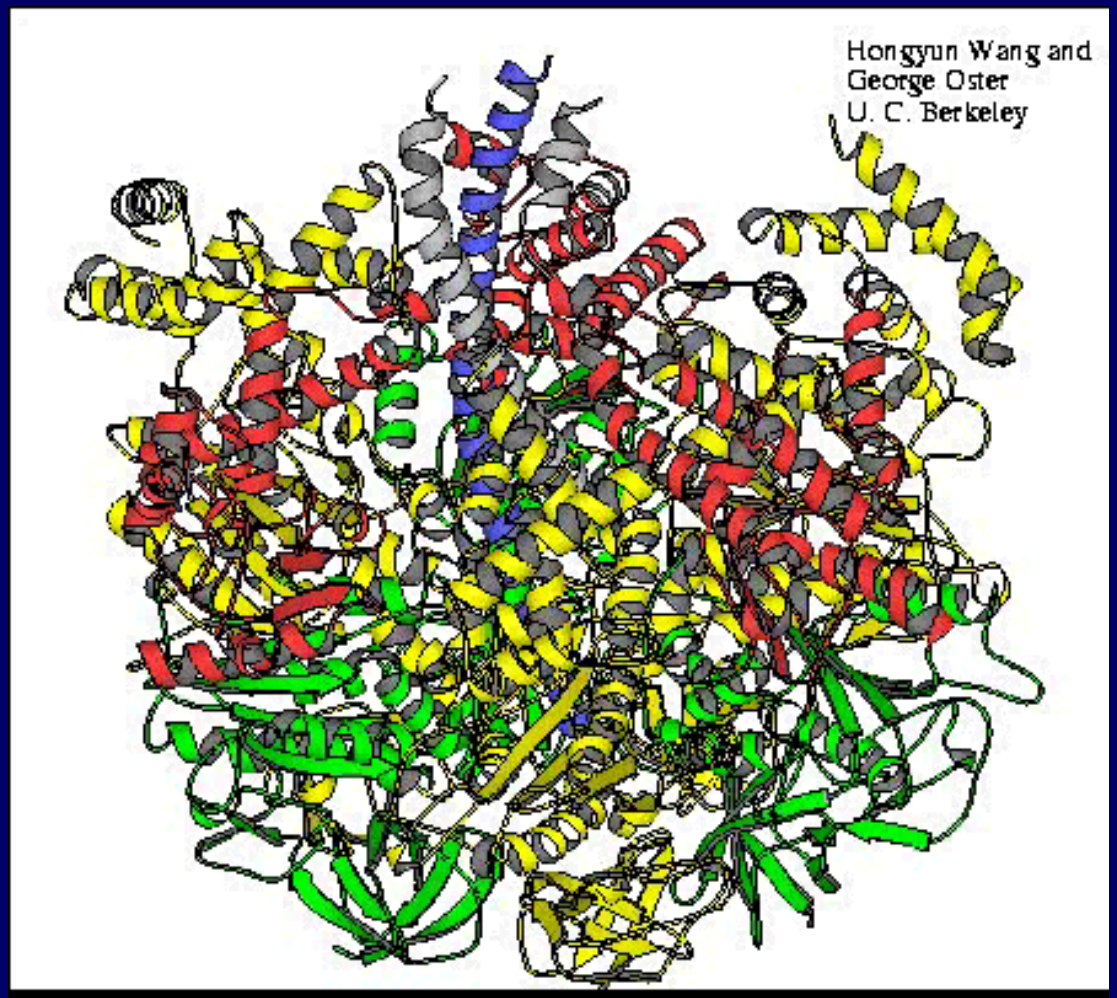


Химера
из белка клетки
(раковый белок)
и
флуоресцентного белка

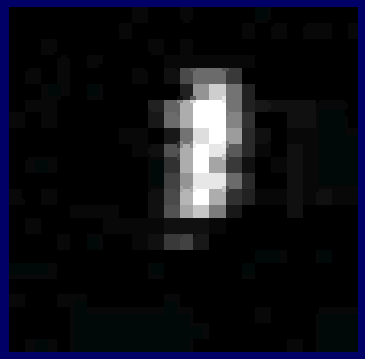
Визуализация индивидуальных молекул белка в клетке



Визуализация изменения конформации индивидуальных молекул белка



A 3D view of alpha3-beta3-gamma
By Hongyun Wang & George Oster, U.C. Berkeley



Белок как наномотор