

I Живое/жизнь как система

14. 02 Что такое живое/жизнь с точки зрения химии - 1

17. 02 прод. Молекулы клетки. Вода. - 2

21. 02 Структура и функция белка — 3

24. 02

28. 02 Биологические мембраны. Транспорт веществ. Преобразование энергии — 4

II Информационные потоки

02. 03 Структура нуклеиновых кислот, двойная спираль ДНК — 5

•06. 03 Биосинтез нуклеиновых кислот — 6

09. 03

13. 03 Биосинтез белка — 7

16. 03 Контрольная 1

III Генотип и фенотип

20. 03 Регуляция экспрессии генов. Система передачи сигнала. Рак - 8

23. 03 Геном, плазмиды, вирусы. Грипп, ВИЧ - 9

27. 03 Биотехнология - 10

30. 03 Контрольная 2

03.04 разбор контрольных

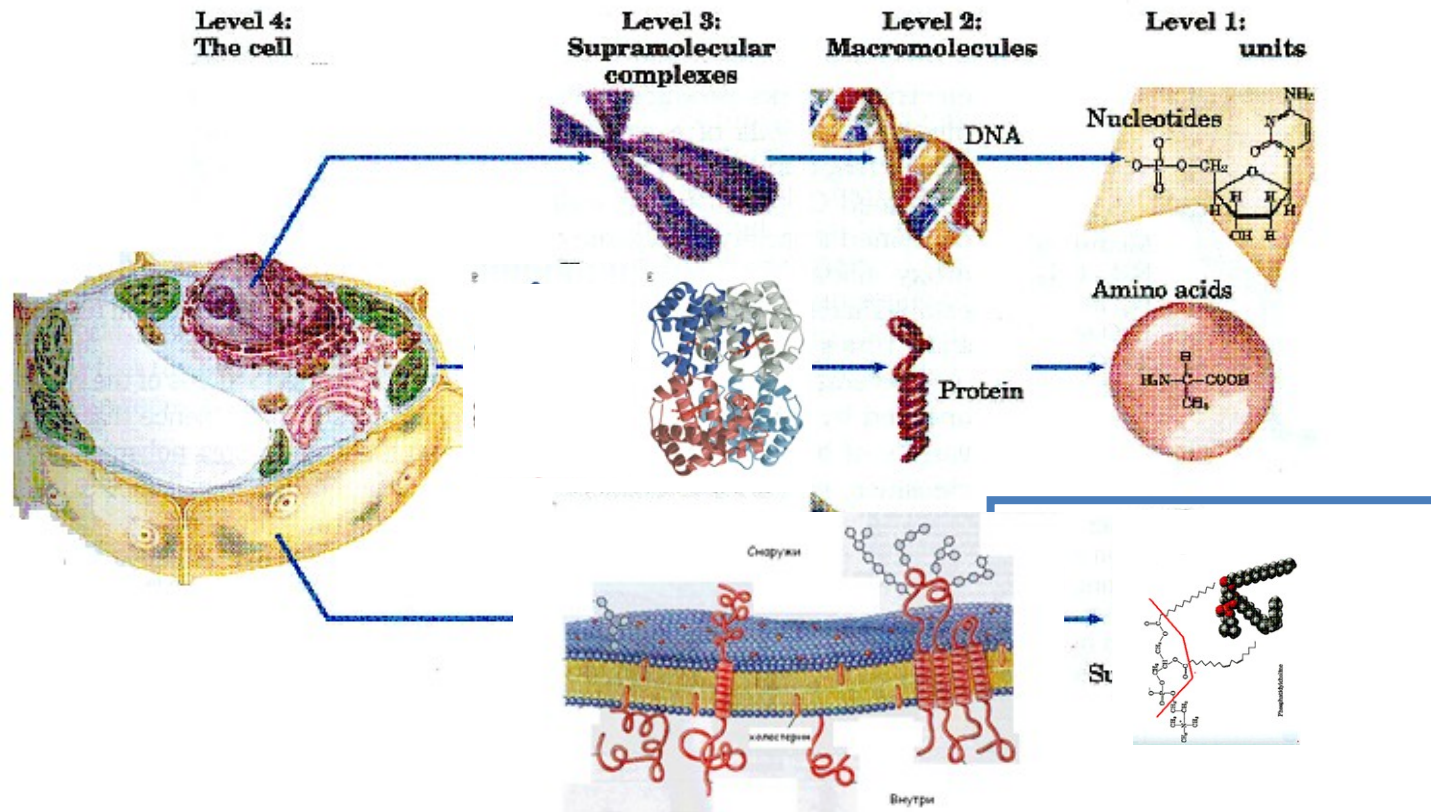
Май — переписывание контрольных

Уровни сложности молекулярной организации клетки

Клетка

Супрамакромол.
комплекс

Макромол. Единица



ХИМИЯ ЖИВОГО КАК СИСТЕМЫ

МАКРОМОЛЕКУЛЫ (25)

Белки 15

Нуклеиновые кислоты 7

Полисахариды 3

Почему макромолекулы?



ФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ ХИМИИ ЖИВОГО
- ЗАЧЕМ ОНО ТАМ?

МОЛЕКУЛЫ
(75)

Вода 70

липиды 2

органические и неорганические 3

Почему именно эти молекулы?

Жизнь

использует именно
макромолекулы НК и белка
как предельный случай
упорядоченной
химической организации
вещества и информации
в пространственно -
временном континууме
клетки

Макромолекула (полимер) – химическое соединение, молекулы которого состоят из большого числа повторяющихся звеньев (структурных звеньев)

Мономер – низкомолекулярное вещество, из которого полимеризацией (или поликонденсацией) получается полимер

Поликонденсация – полимеризация, при которой, кроме полимера, образуются низкомолекулярные вещества

Если в полимеризации (поликонденсации) участвуют разные молекулы, то получается **сополимер**, структурное звено которого состоит из остатков каждой молекулы, участвующей в реакции

Природные макромолекулы -

белки и нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК)

- получаютя поликонденсацией

- линейные, неразветвленные

- асимметричные («направленные»)

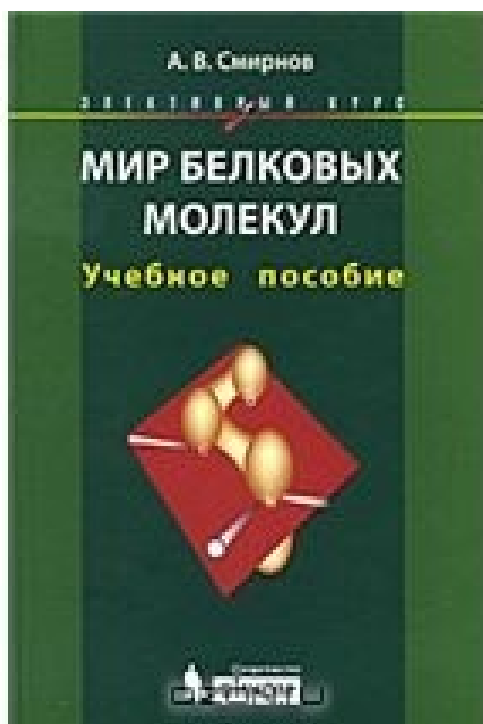
- информационные (текст из 20 ак или 4 н)

- самоорганизующиеся в пространстве

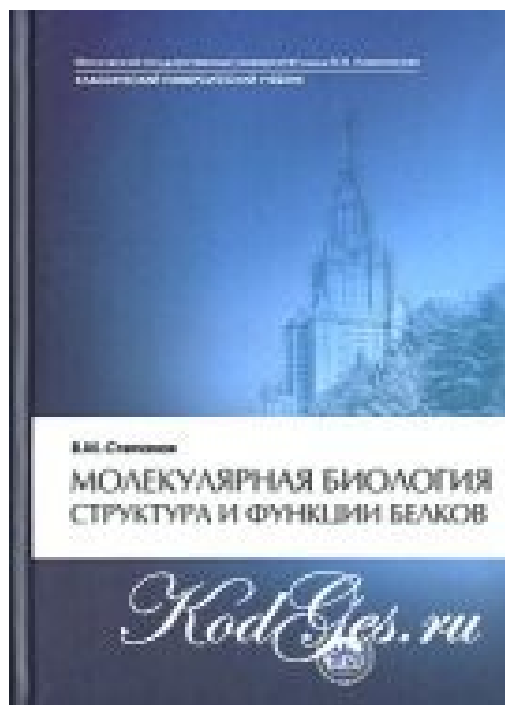
Почему философ в 1873 был неправ, но в чем-то оказался прав?

~~«Жизнь есть способ существования белковых тел, существенным моментом которого является постоянный обмен веществ с окружающей их внешней природой, причем с прекращением этого обмена веществ прекращается и жизнь, что приводит к разложению белка. И у неорганических тел может происходить подобный обмен веществ, который и происходит с течением времени повсюду, так как повсюду происходят, хотя бы и очень медленно, химические действия. Но разница заключается в том, что в случае неорганических тел обмен веществ разрушает их, в случае же органических тел он является необходимым условием их существования». (Ф. Энгельс. Диалектика природы (1873—1883), М., 1975., Анти-Дюринг (1877-1878), М., 1983)~~

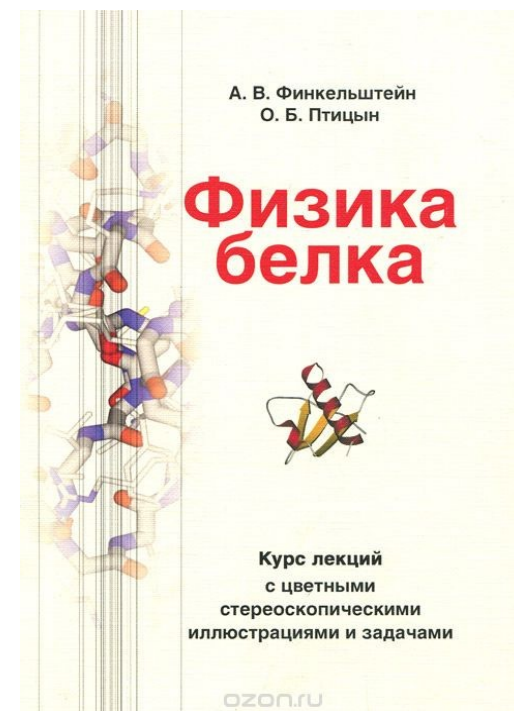
Смирнов АВ
2011, Бином



Степанов ВМ
1996, Высшая школа



Финкельштейн АВ
Птицын ОБ
2002, Университет



Протеом - белковый портрет клетки



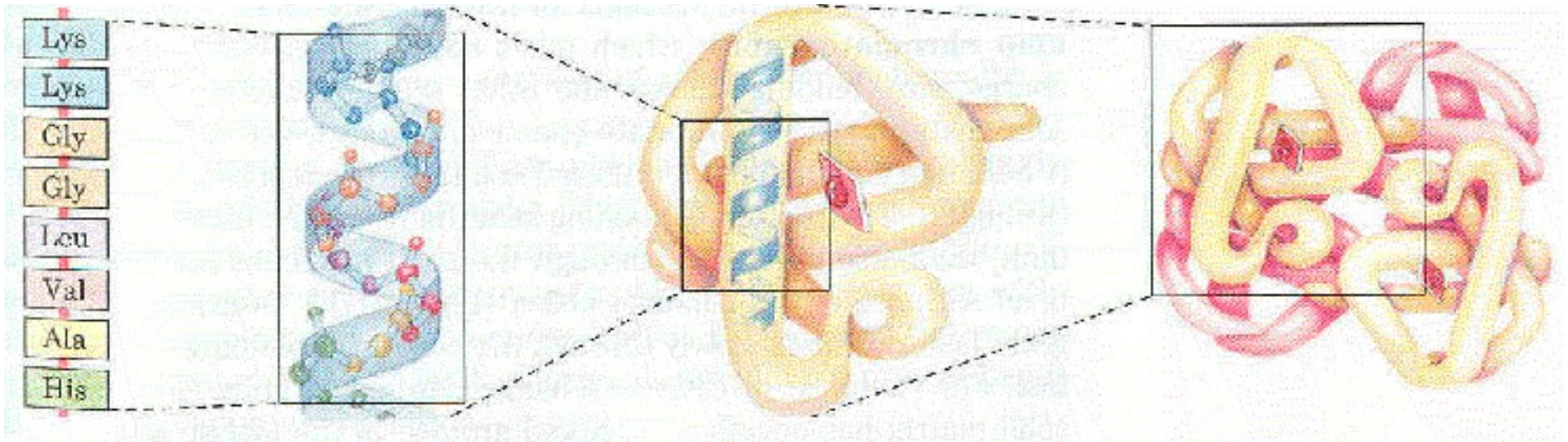
СИСТЕМНЫЕ
«ОМИКИ»

Уровни организации структуры белка

Пространственная структура

первичная вторичная третичная четвертичная

2 понятия



Первичная структура – это информация, а не химическая структура

Белок как линейная информационная макромолекула

(Мономер

- аминоацил-тРНК, см биосинтез белка)

Повторяющееся звено

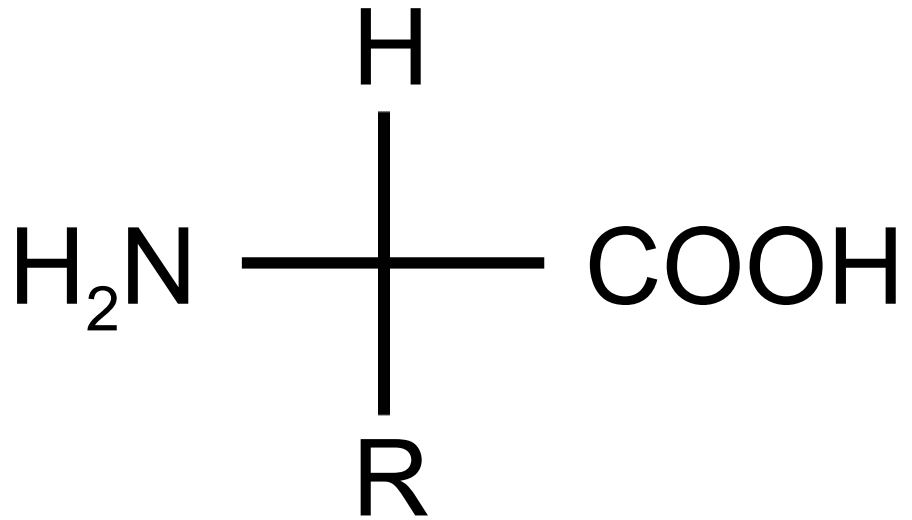
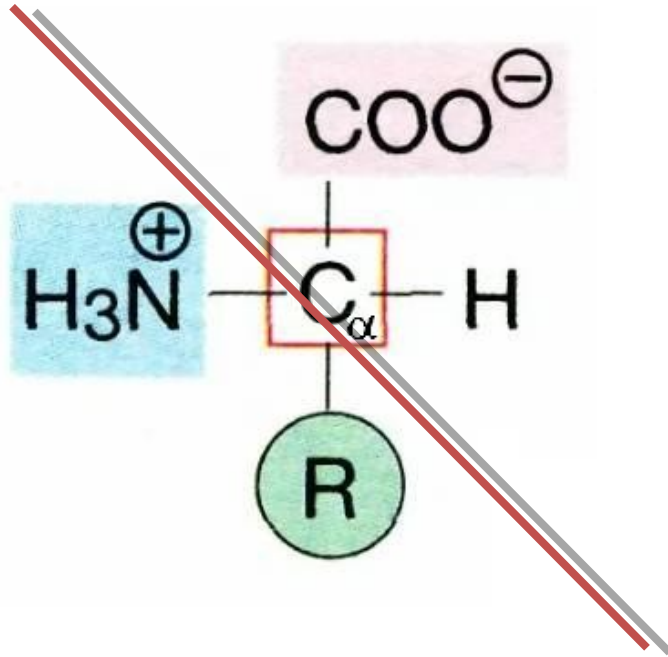
- аминокислотный остаток

Тип связи

- пептидная (амидная)

Направленность цепи макромолекулы:
от N-конца (слева) до C-конца (справа)

Аминокислоты в плоском изображении
не по правилам стереохимии (Кана-Ингольда-Прелога)



20 α -L-аминокислот -
повторяющиеся единицы белков

Структура бокового радикала

```
graph TD; A[Структура бокового радикала] --> B[НЕПОЛЯРНЫЙ]; A --> C[ПОЛЯРНЫЙ]; B --> D[алифатический]; B --> E[ароматический]; C --> F[заряженный]; C --> G[незаряженный]; F --> H[положительно]; F --> I[отрицательно];
```

НЕПОЛЯРНЫЙ

ПОЛЯРНЫЙ

алифатический

заряженный

ароматический

положительно

отрицательно

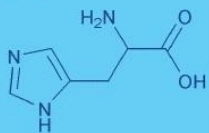
незаряженный

Periodic Chart of Amino Acids

www.bachem.com

H His

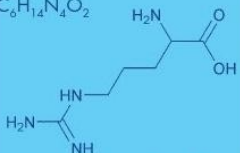
155.16
137.14
C₆H₉N₃O₂



Histidine

R Arg

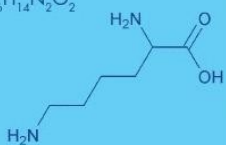
174.20
156.19
C₆H₁₄N₄O₂



Arginine

K Lys

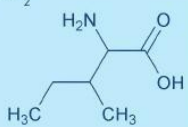
146.19
128.17
C₆H₁₄N₂O₂



Lysine

I Ile

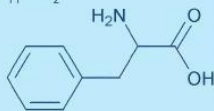
131.18
113.16
C₆H₁₃NO₂



Isoleucine

F Phe

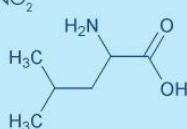
165.19
147.18
C₉H₉NO₂



Phenylalanine

L Leu

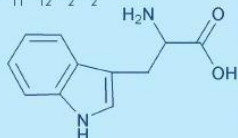
131.18
113.16
C₆H₁₃NO₂



Leucine

W Trp

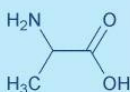
204.23
186.21
C₁₁H₁₂N₂O₂



Tryptophan

A Ala

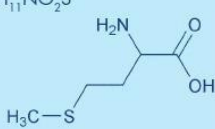
89.09
71.08
C₃H₇NO₂



Alanine

M Met

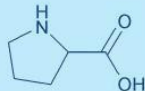
149.21
131.20
C₅H₁₁NO₂S



Methionine

P Pro

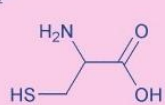
115.13
97.12
C₅H₉NO₂



Proline

C Cys

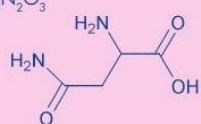
121.16
103.14
C₃H₇NO₂S



Cysteine

N Asn

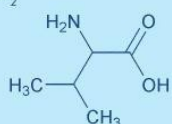
132.12
114.10
C₄H₈N₂O₃



Asparagine

V Val

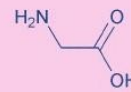
117.15
99.13
C₅H₁₁NO₂



Valine

G Gly

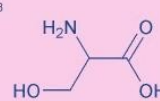
75.07
57.05
C₂H₅NO₂



Glycine

S Ser

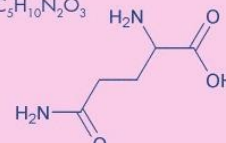
105.09
87.08
C₃H₇NO₃



Serine

Q Gln

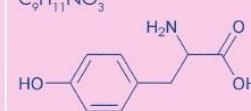
146.15
128.13
C₅H₁₀N₂O₃



Glutamine

Y Tyr

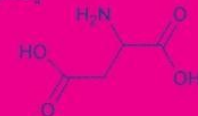
181.19
163.17
C₉H₉NO₃



Tyrosine

D Asp

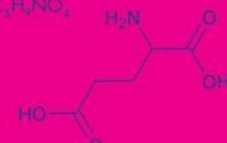
133.10
115.09
C₄H₇NO₄



Aspartic Acid

E Glu

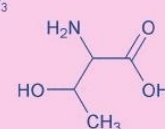
147.13
129.11
C₅H₉NO₄



Glutamic Acid

T Thr

119.12
101.10
C₄H₉NO₃



Threonine

- Basic
- Non-polar (hydrophobic)
- Polar, uncharged
- Acidic

1-Letter Amino Acid Code: **S**

3-Letter Amino Acid Code: **Ser**

Relative Molecular Mass: 105.09

M_r - H₂O: 87.08

Molecular Formula: C₃H₇NO₃

Chemical Structure:

Chemical Name: **Serine**

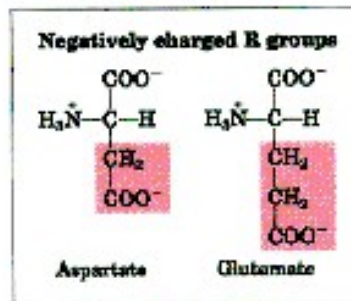
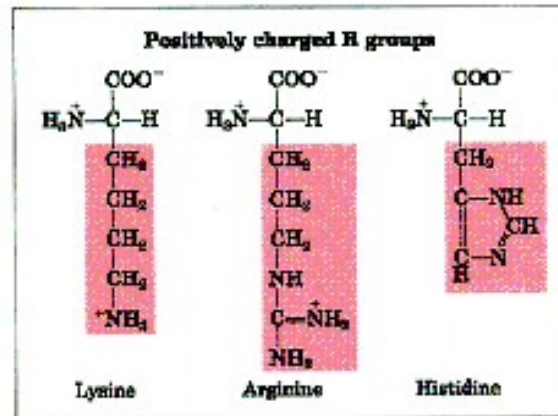
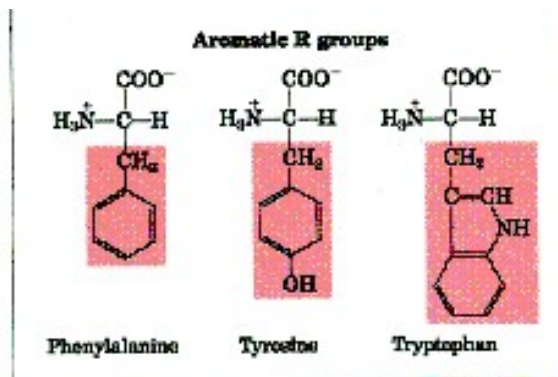
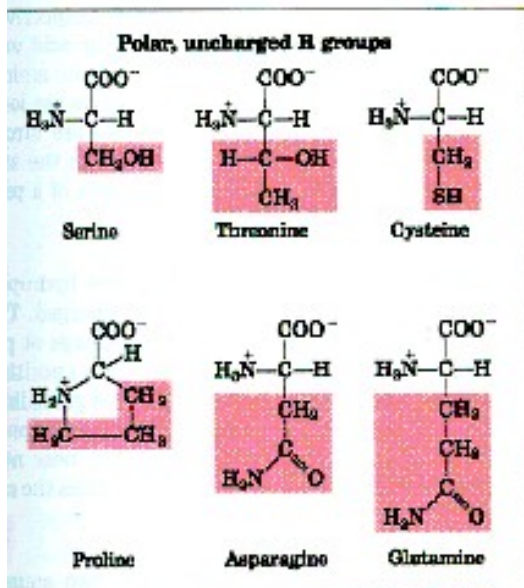
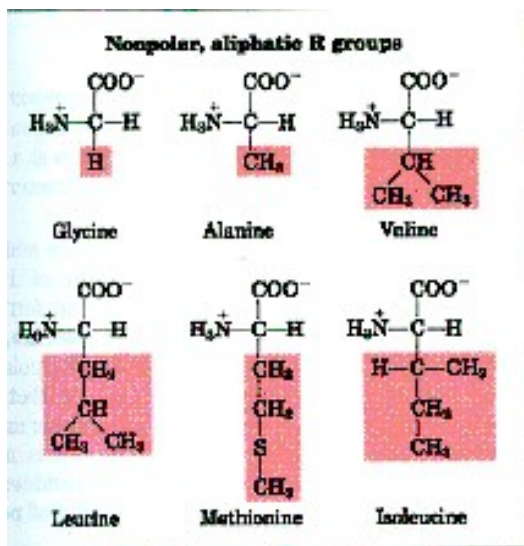
Боковые радикалы аминокислот

Глицин Аланин
Gly Ala
G A

Лейцин
Leu
L

Серин
Ser
S

Пролин
Pro
P

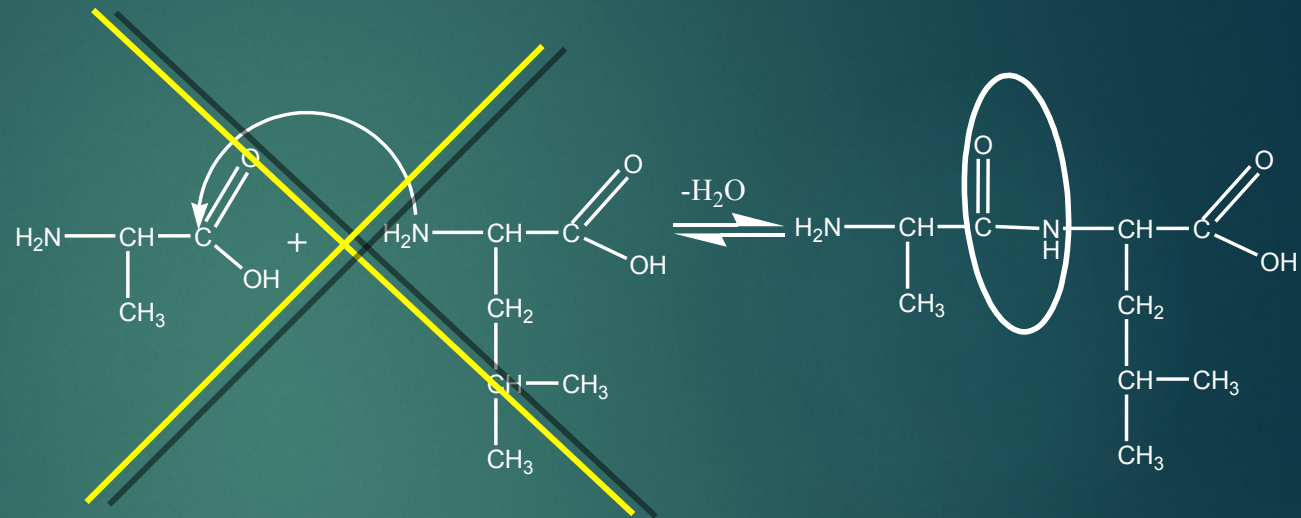


Фенилаланин
Phe
F

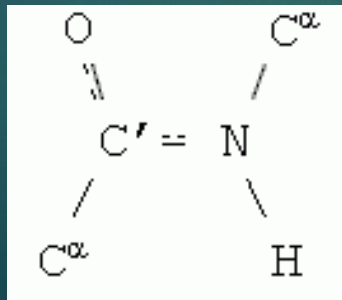
ЛИЗИН
Lys
K

Аспарагиновая
кислота
Asp
D

Пептидная связь



Аминокислотные остатки в белке соединены между собой пептидными связями: она



Плоская
Не вращается: цис-транс
Неполярная

Белок как информационная макромолекула

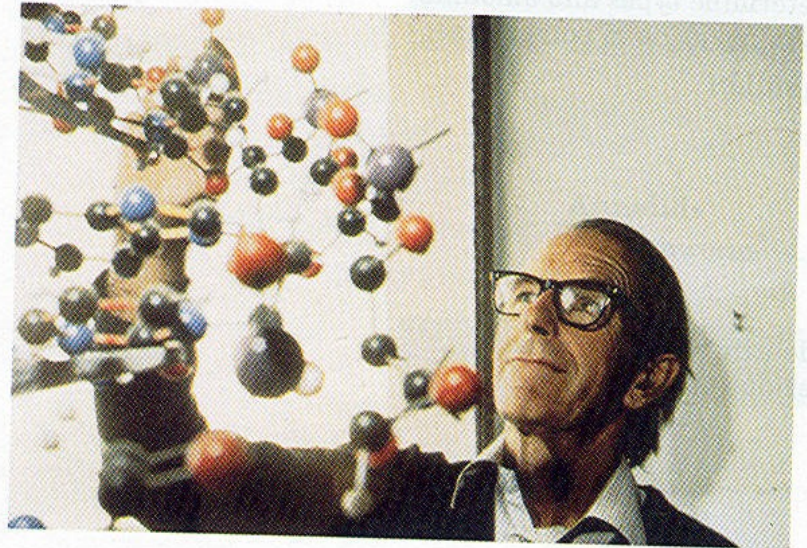
mprrrvigqrkilpdpkfgsellakfvnilmvdgkkstaesivysaletlaqrsg
[pervichnayastrvktvra](#)

Первичная структура белка –
последовательность
аминокислот

Это информация

Разнообразие – 20^L

где L – длина белка в аминокислотах
средний белок – 300 Ак

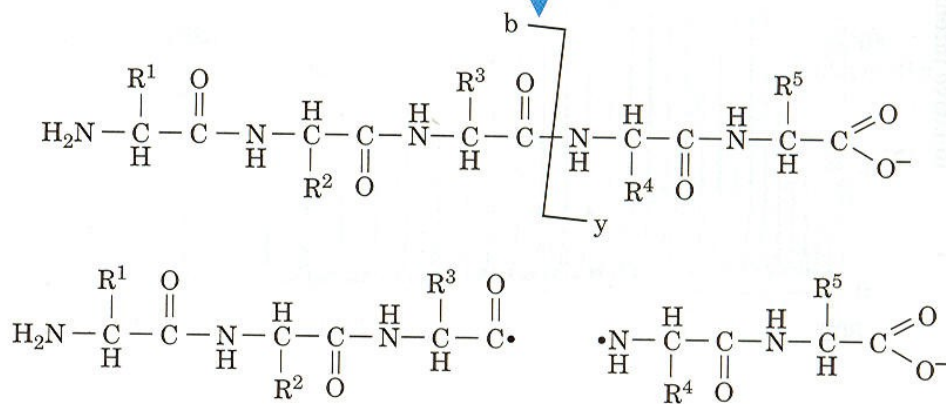
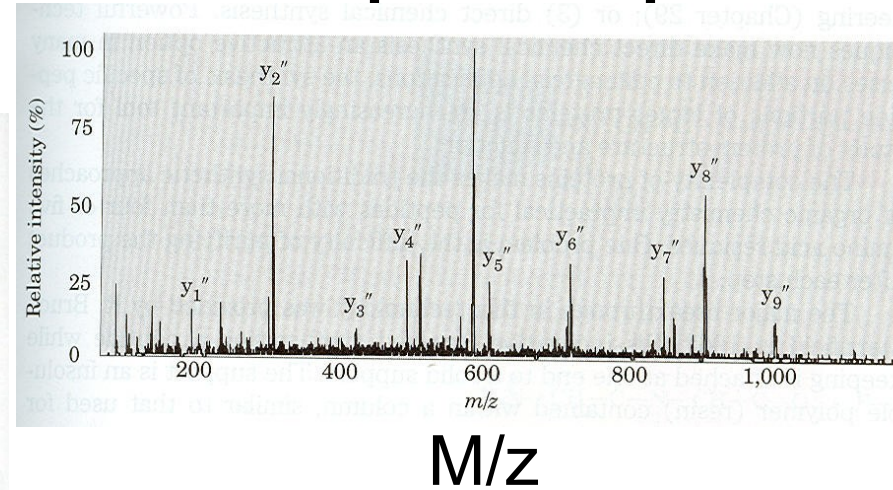
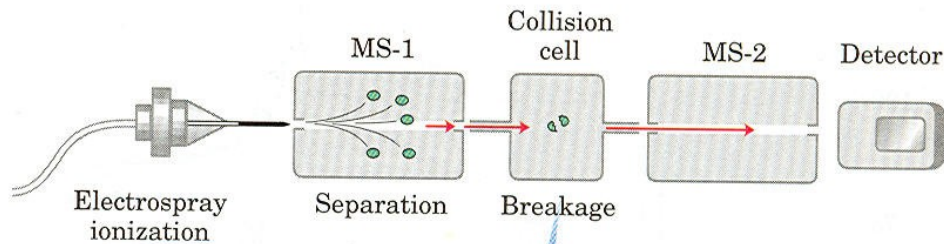


Frederick Sanger

Базы данных: региональные (напр. UniProtKB/Swiss-Prot) и единые



Определение первичной структуры масс - спектрометрией



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

Сравнение набора библиотек

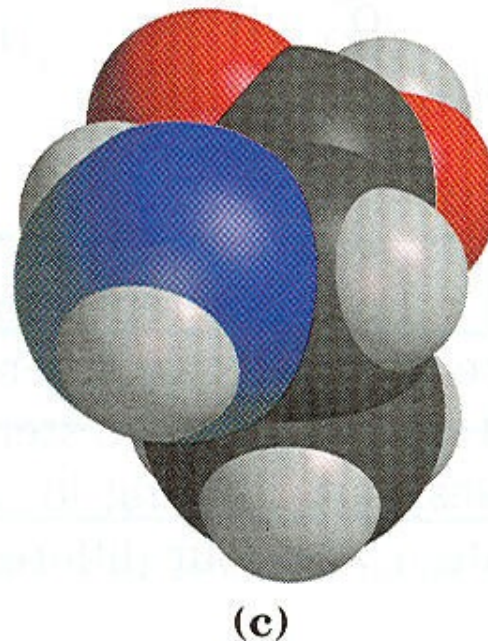
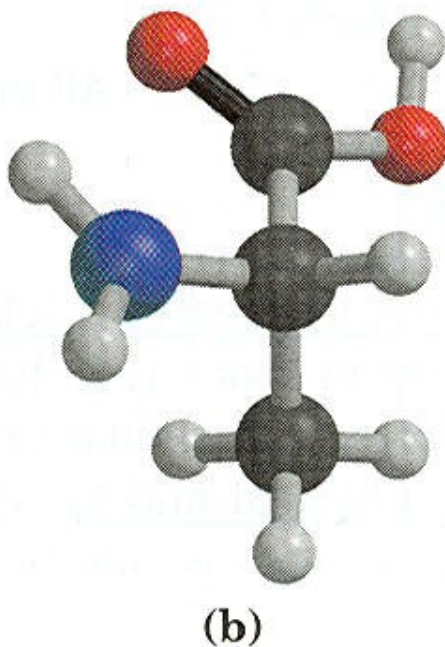
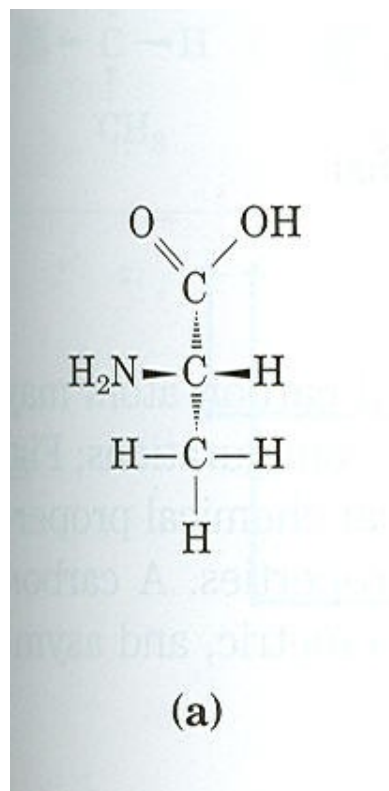
Пространственная структура белка

Пространственные модели аланина (Ala, A)

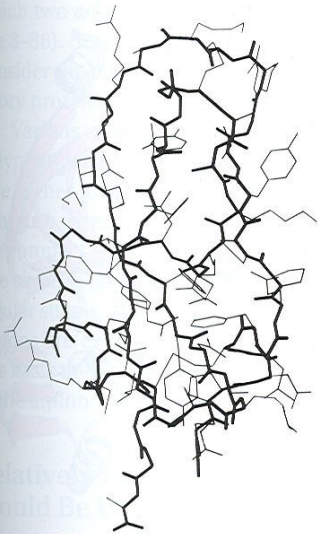
графическая
формула

шаро-стержневая
длина и угол связи

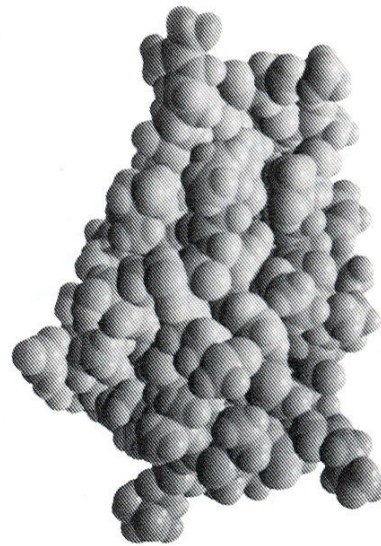
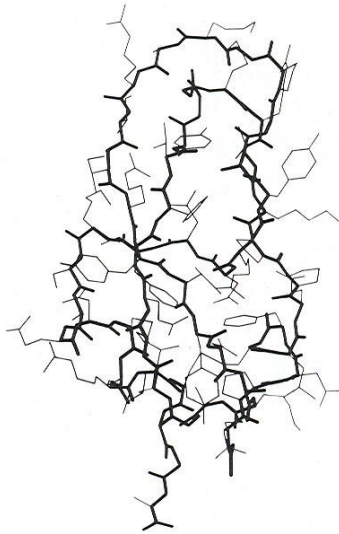
объемная
ван-дер-ваальсов R



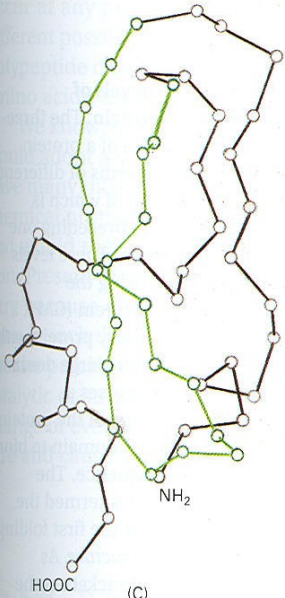
Способы изображения структуры белка в пространстве



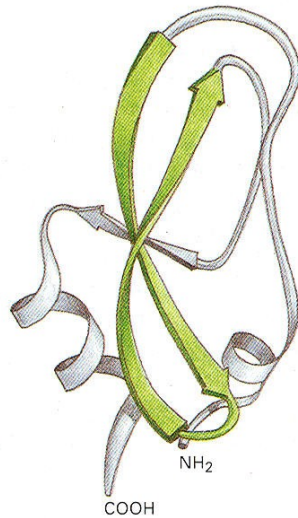
(A)



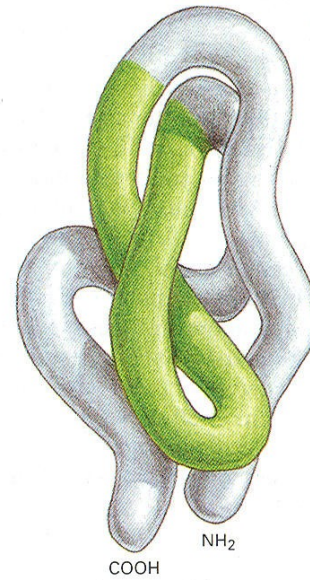
(B)



(C)



(D)

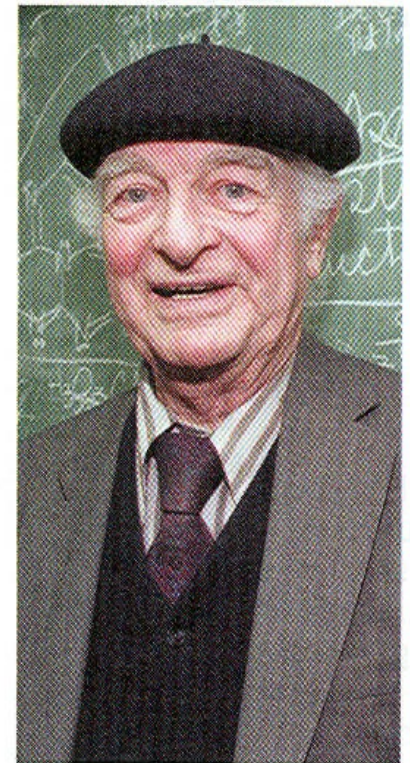


(E)

Вторичная структура белка

водородная связь в полипептидной цепи

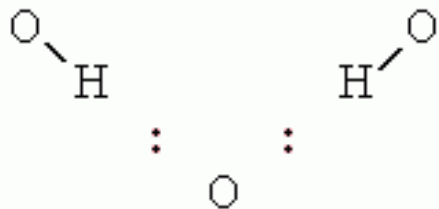
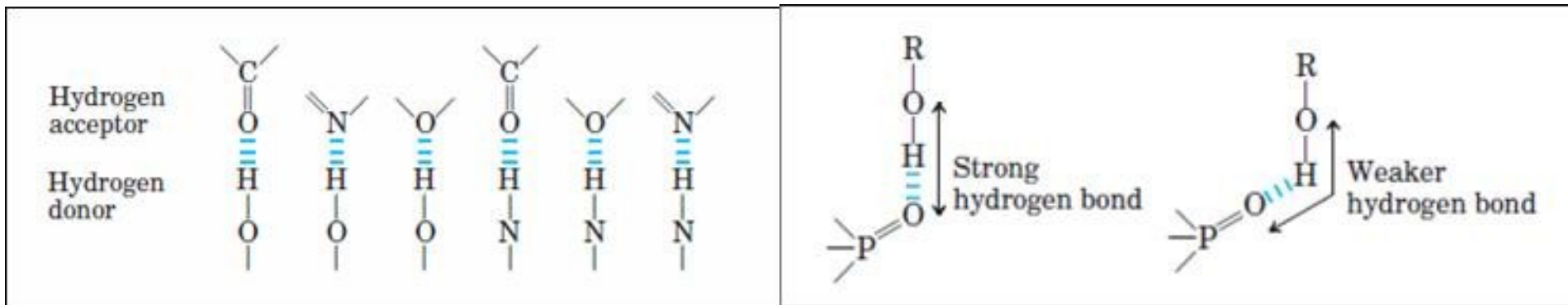
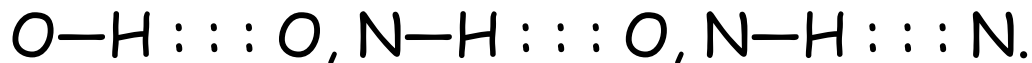
β -структура
 α -спираль



Linus Pauling
1901–1994

Водородные связи

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

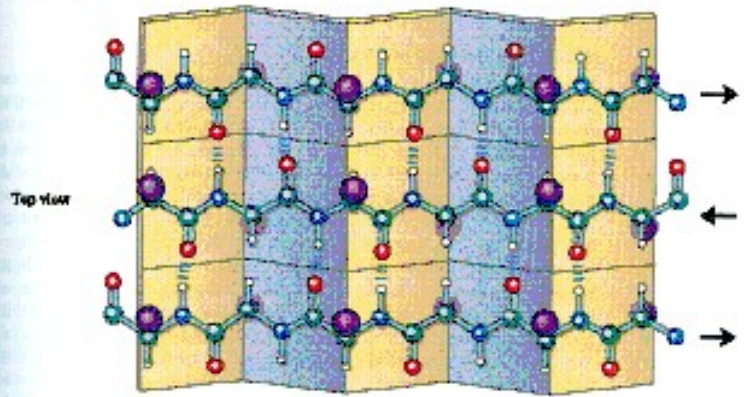


У каждой Н-связи 1 донор и 1 акцептор. При этом Н почти всегда выступает донором только одной Н-связи, а О может быть акцептором двух Н-связей.

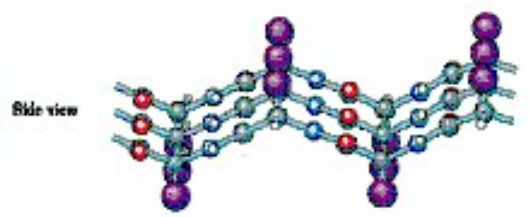
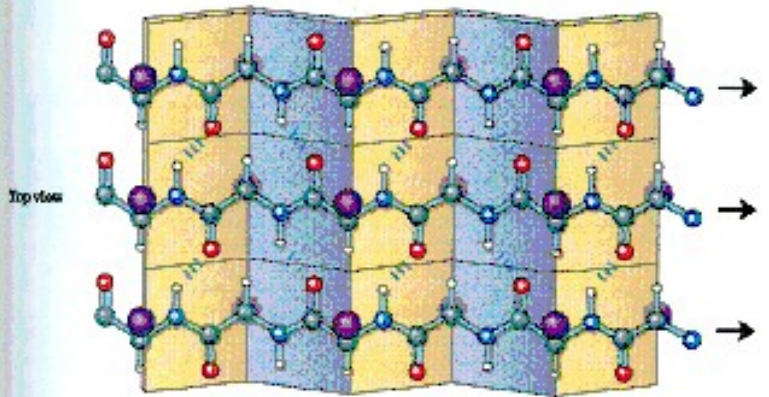
Энергия водородной связи около 20-25 кДж/моль

Направленность!

(a) Antiparallel

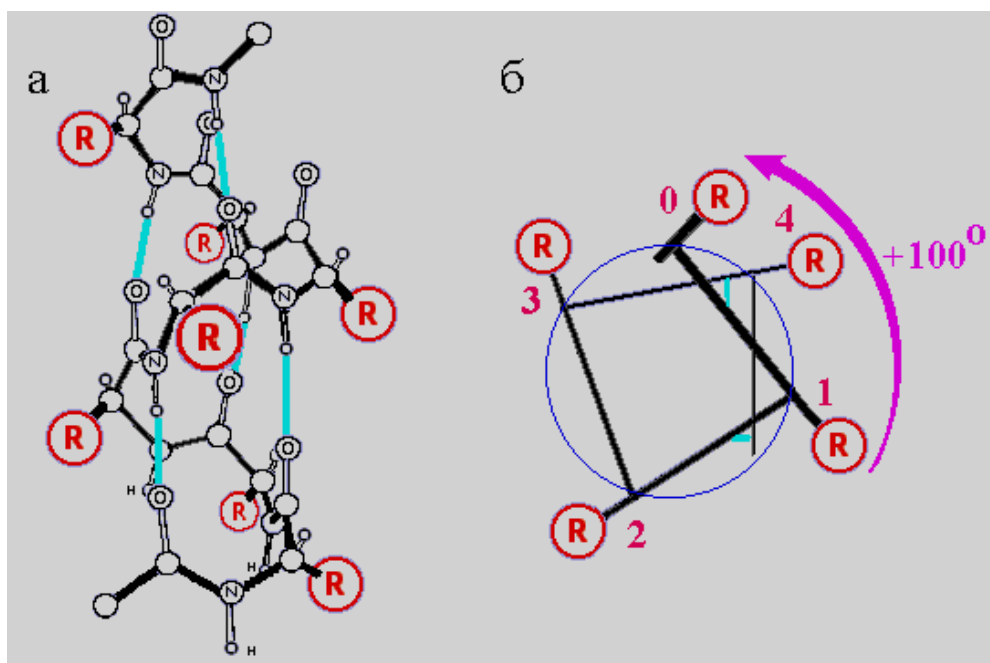
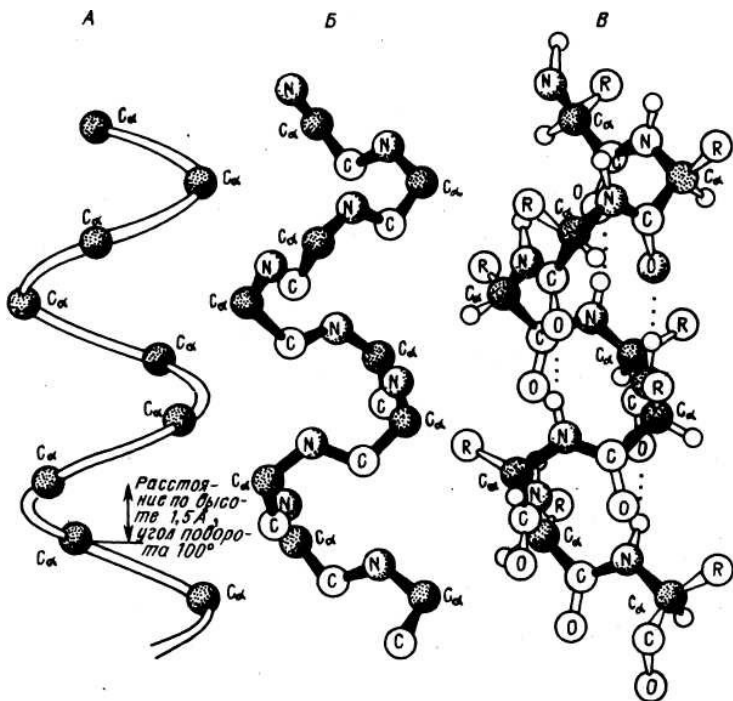


(b) Parallel



β -структура
водородная связь в
полипептидной
цепи

Правая альфа-спираль и водородная связь

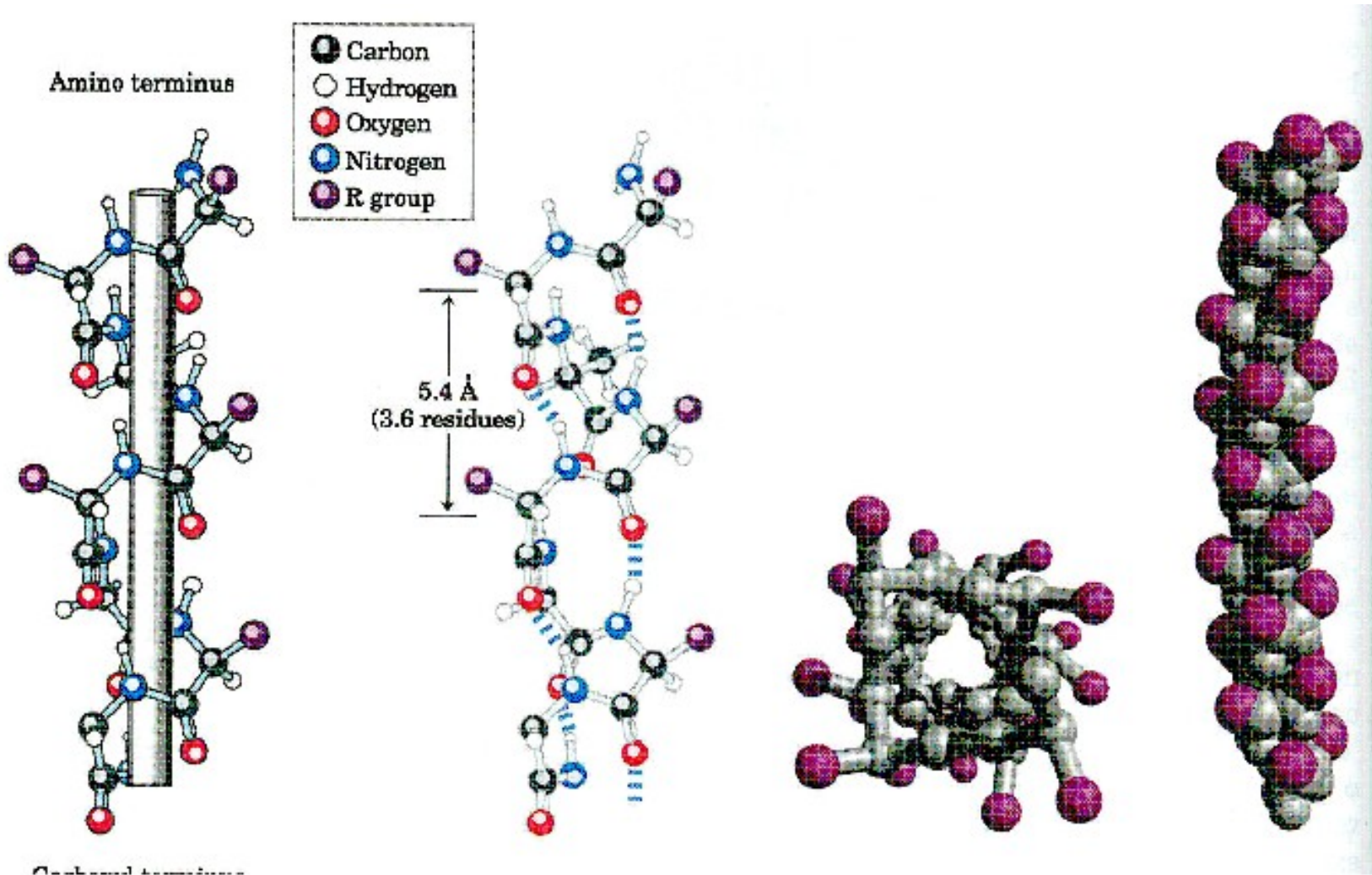


(а) R — боковые группы. Голубые линии — водородные связи. С=О группа i -го остатка соединяется Н-связью с NH-группой $i+4$ -го остатка

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

α-спираль

водородная связь в полипептидной цепи



Третичная структура белка (конформация)

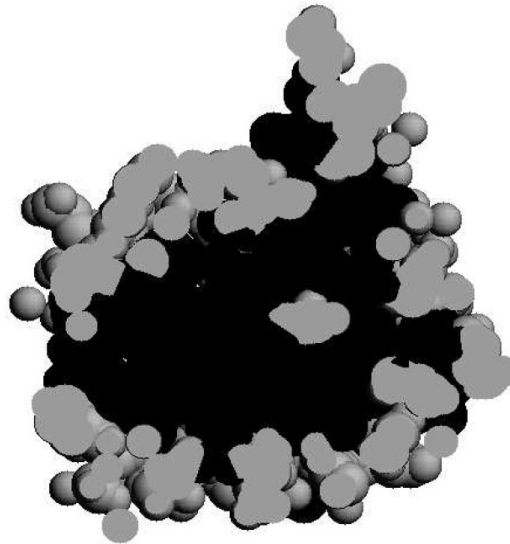
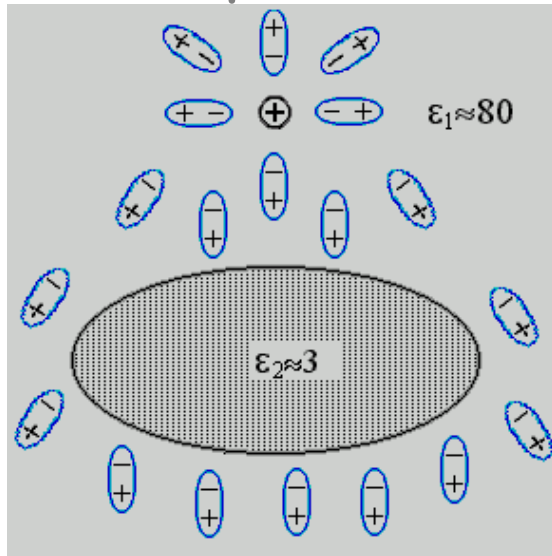
Уникальная укладка
полипептидной цепи
в трехмерную структуру

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

Можно ли предсказать сворачивание белка?

Самый общий принцип формирования структуры белковой глобулы в воде.

Традиционная историческая концепция



$$F = 1/e^* \times q_1 \cdot q_2 / r^2$$

Проницаемость -
во сколько раз меньше,
чем в вакууме

А что будет в
гидрофобной среде?

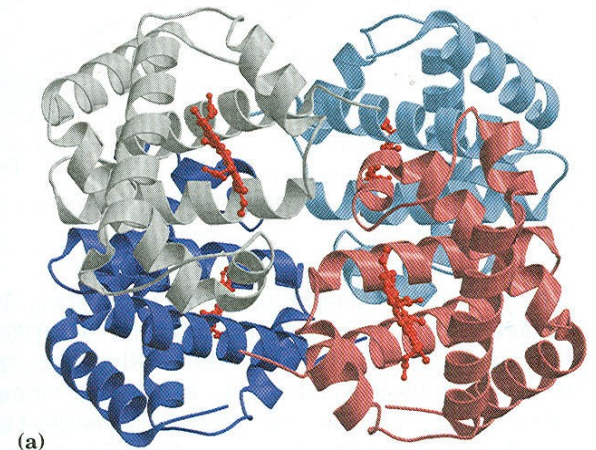
Гидрофобные боковые радикалы благодаря гидрофобному эффекту формируют «ядро» белка.

Поверхность «ядра» формируется гидрофильными боковыми радикалами, которые контактируют с водой

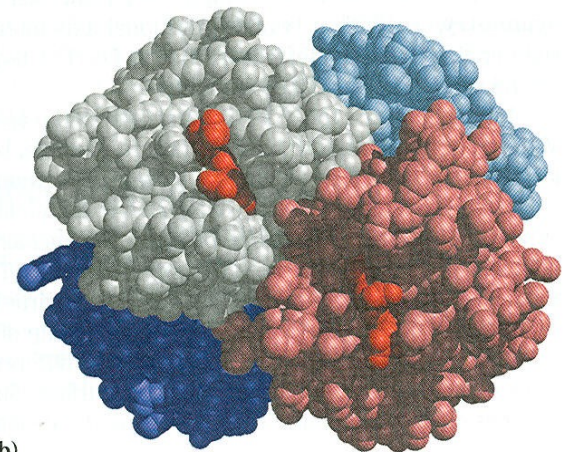
Трети́чная структура белка



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



(a)



(b)

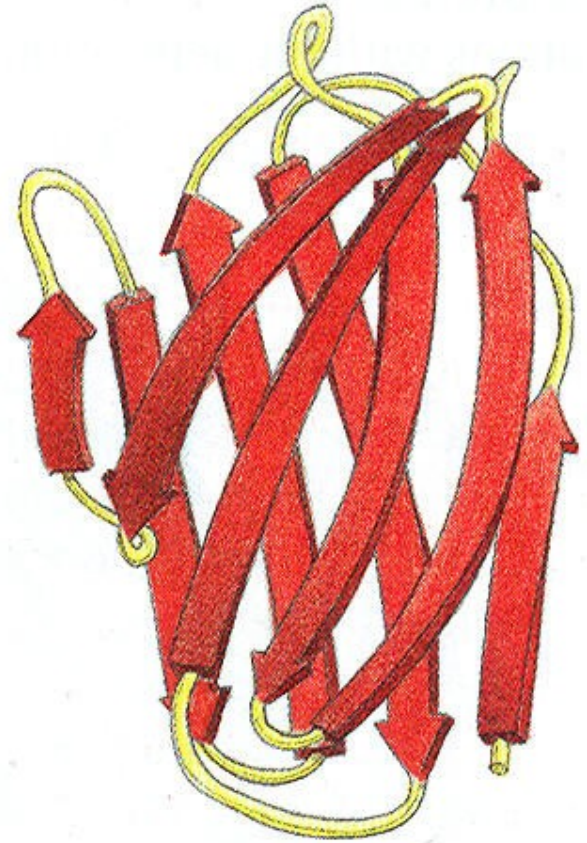
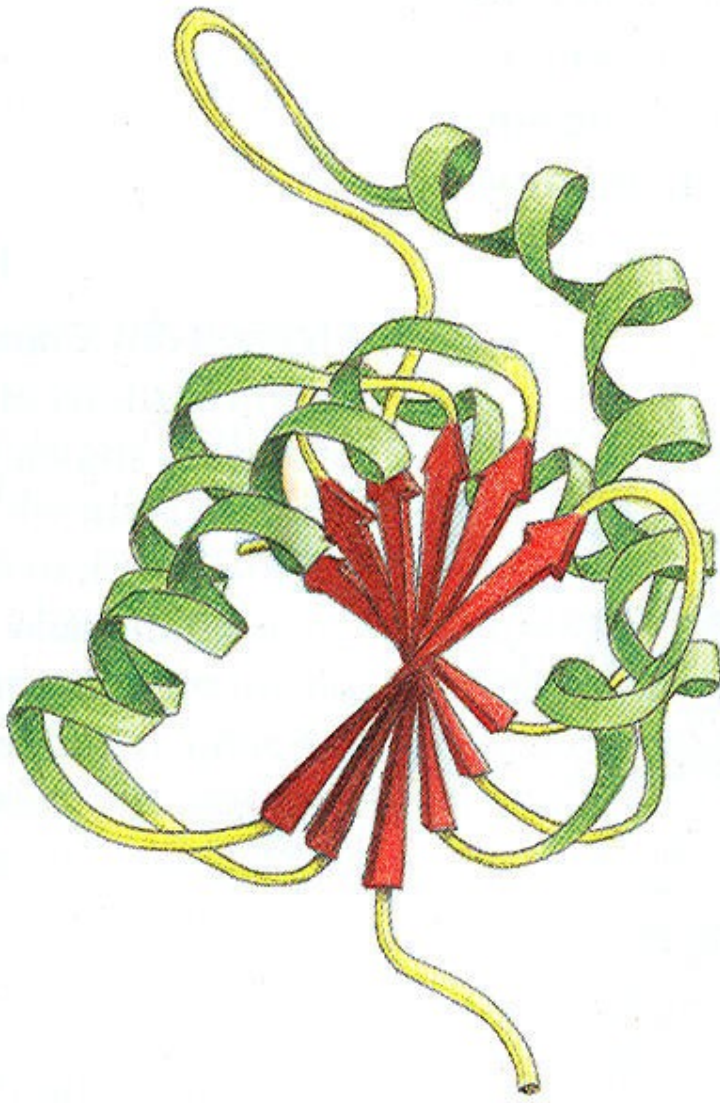
РСА, ЯМР
фабрики
базы данных PDB

Примеры типичной структуры белков

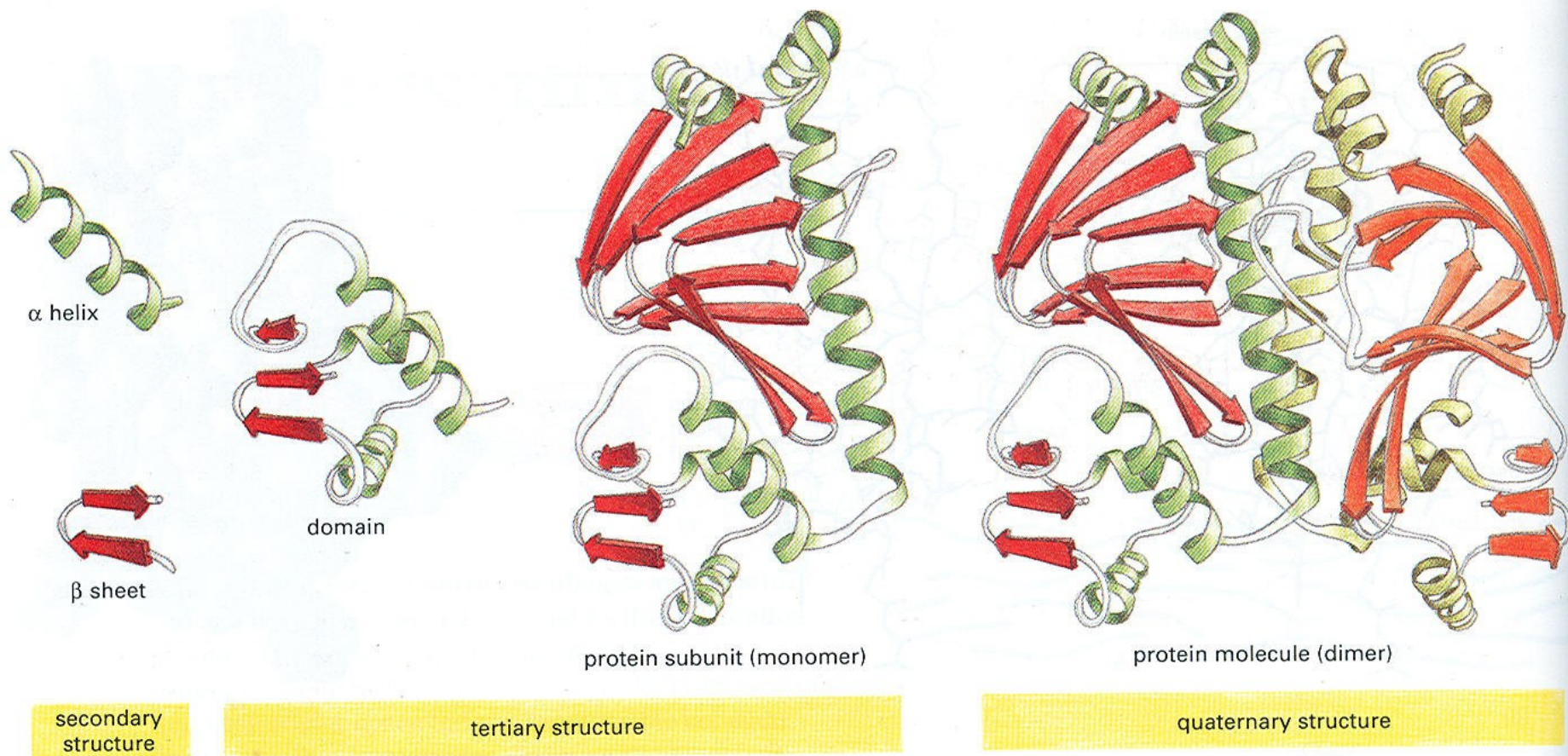
альфа

альфа-бета

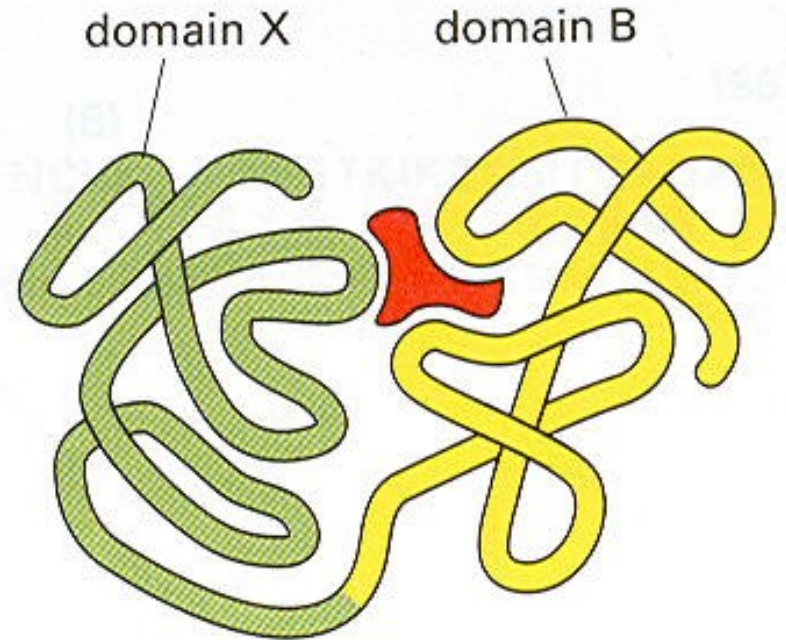
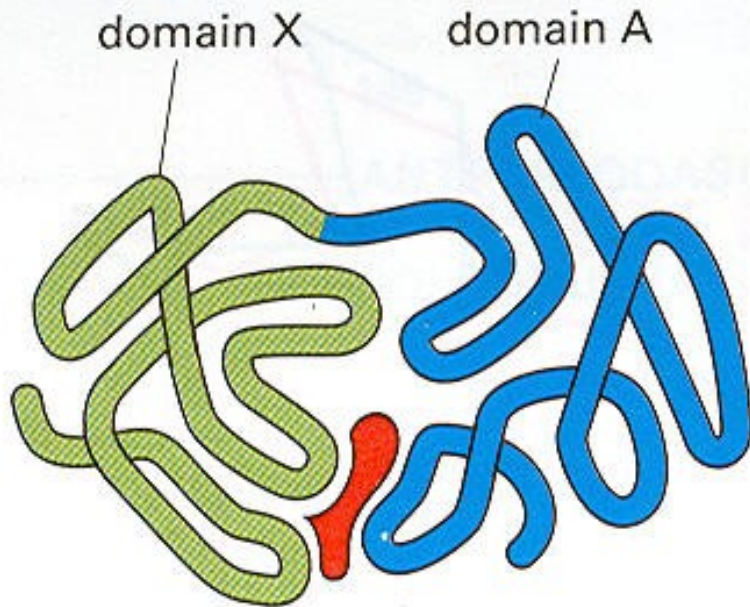
бета



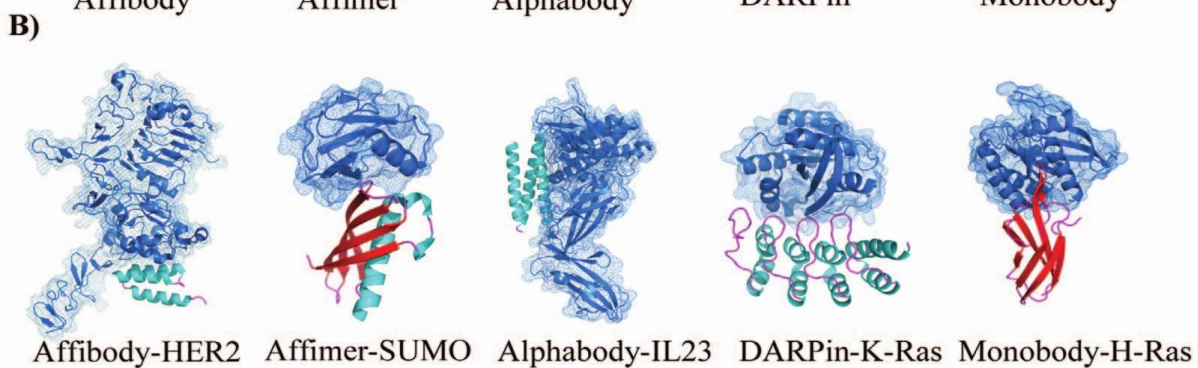
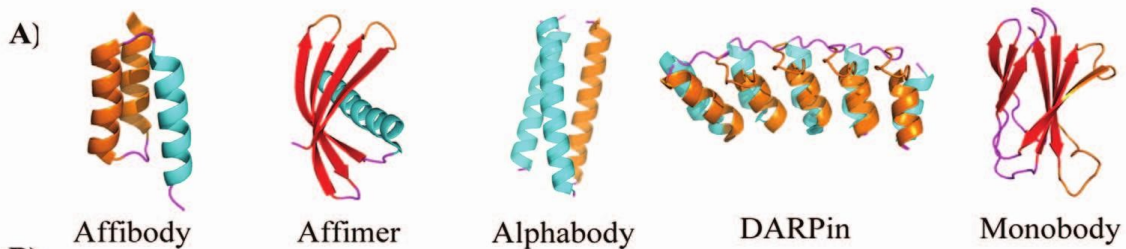
Уровни структурной организации белков



Природа в эволюции создает новые
белки
комбинированием готовых доменов
путем комбинирования их генов



Каркасные модули для связывания других молекул

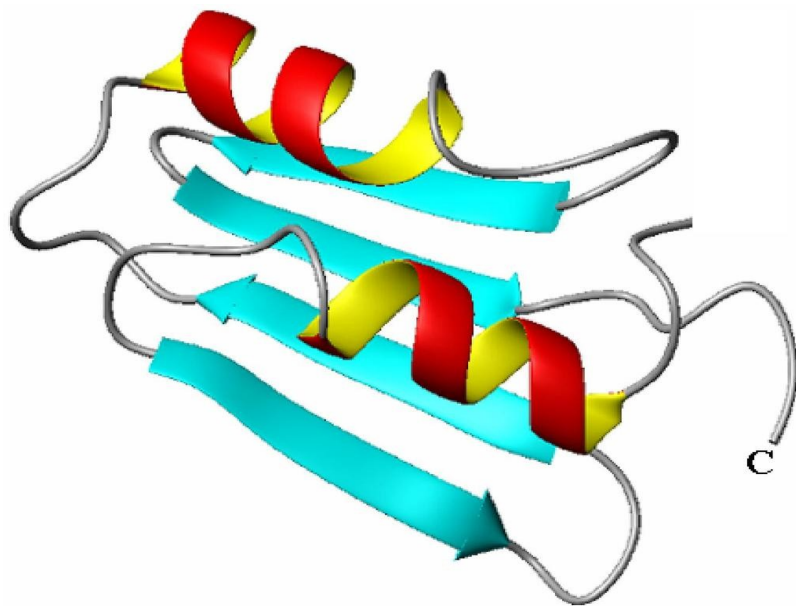


Можно ли сконструировать искусственный белок de novo?

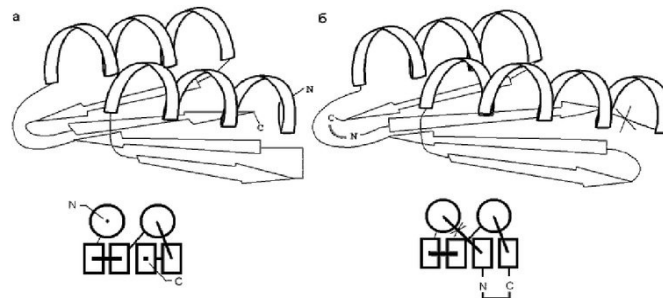
Альбегетин.

Кирпичников МП, Финкельштейн АВ, Птицын ОБ

1991 г.



Альбегетин - белок de novo



Белок с заданной вторичной структурой - **альбегетин** - кооперативно не плавится и находится в состоянии расплавленной глобулы.

Был использован в качестве носителя функциональной активности:

Альбегетин =

альбегетин + фрагмент 131-138

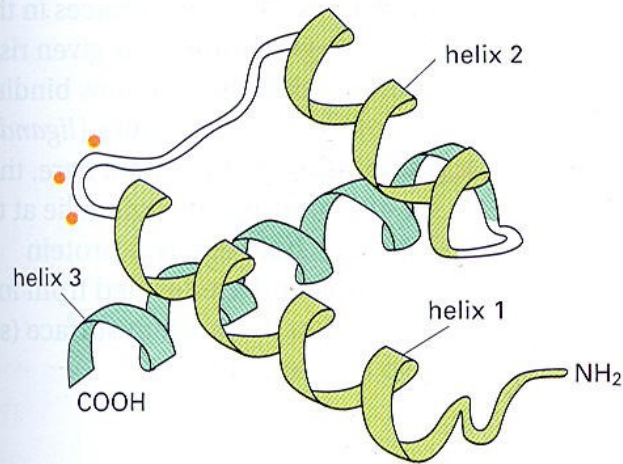
(активирует бласт-трансформацию тимоцитов)
интерферона $\alpha 2$ человека.

Еще один белок со структурой, запланированной для альбегетина, был получен при помощи циркулярной пермутации рибосомального белка S6 - обладает твердой, кооперативно плавящейся пространственной структурой.

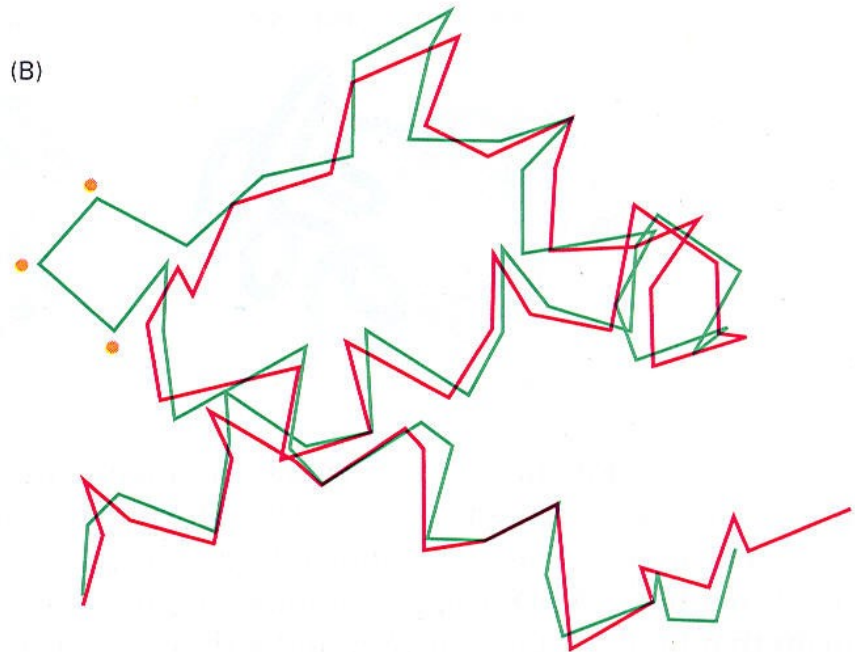
КОНСЕРВАТИВНОСТЬ СТРУКТУРЫ

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

(A)



(B)



(C)



Моделирование по подобию для белков из разных организмов



 **EcoS7 модель**

 **BstS7**

 **TthS7 в рибосоме**

 **TthS7**

Конформация белка -
результат большого числа
слабых взаимодействий

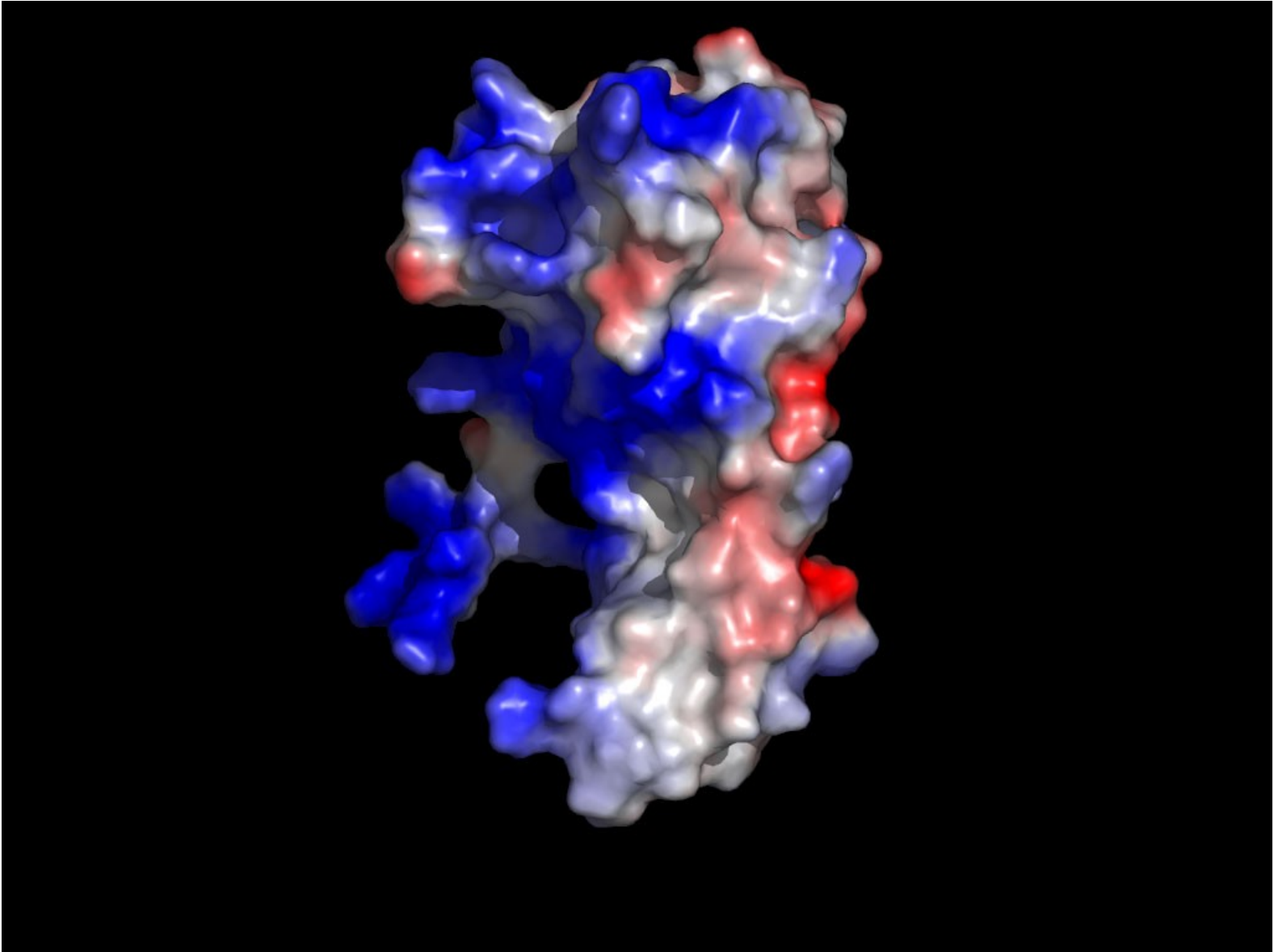
Сложная поверхность белка

Сложный рельеф

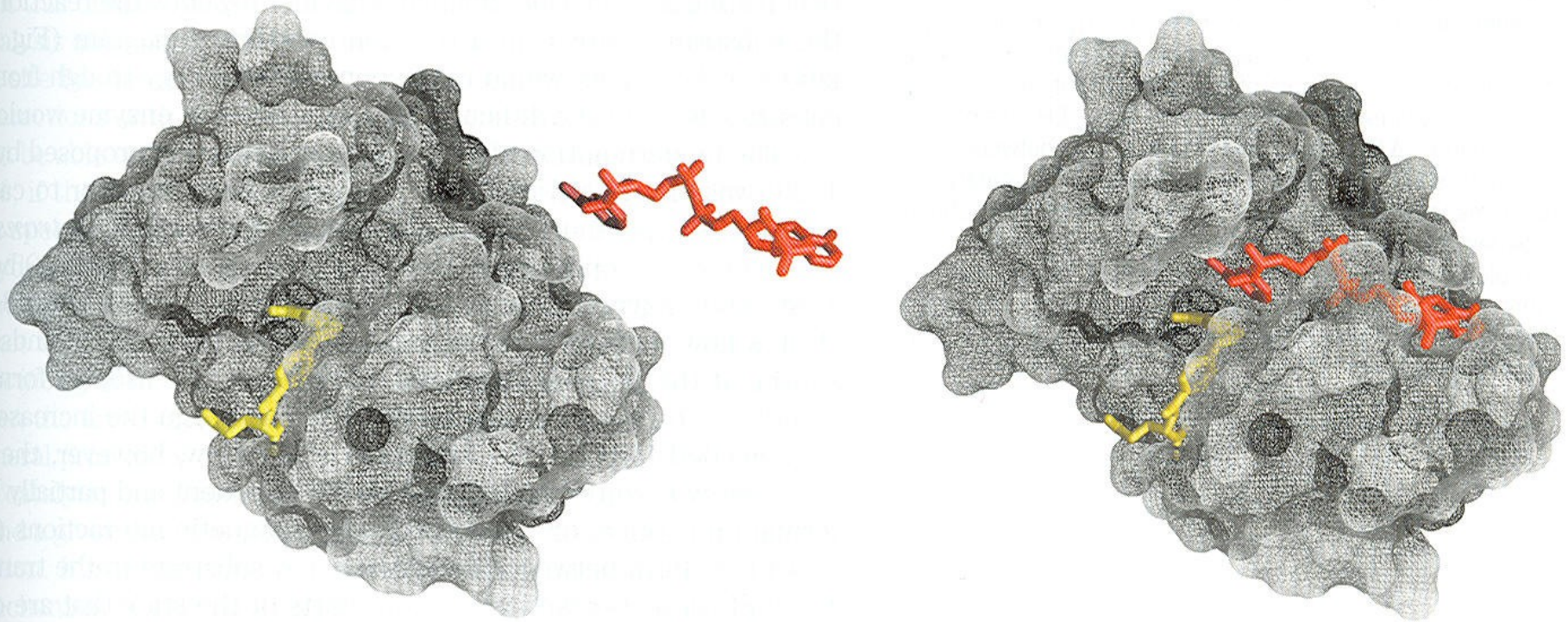
Распределение заряда

Распределение функциональных групп

Поверхность белка и распределение заряда

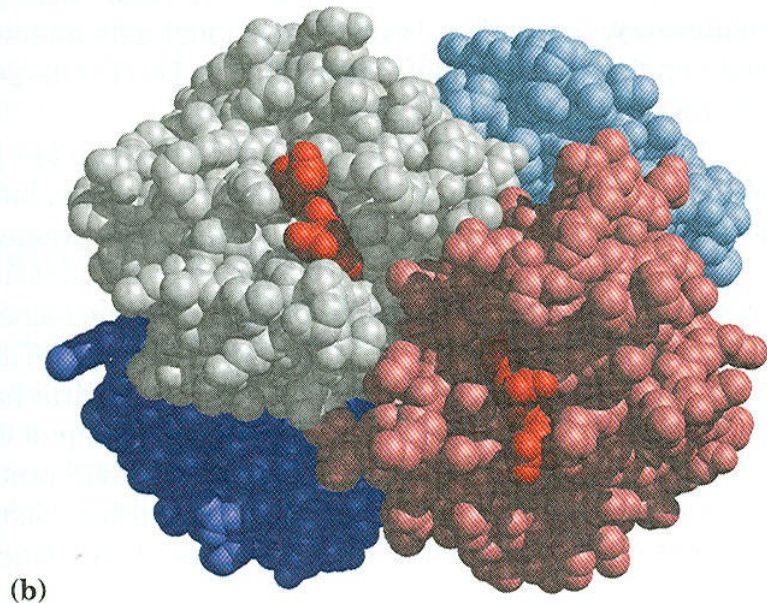
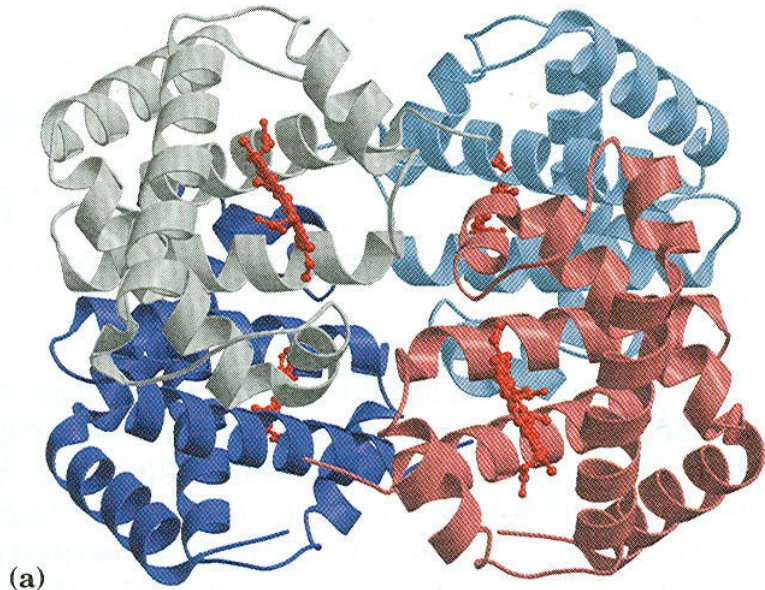


Сложная поверхность белка
обеспечивает специфичность его
взаимодействия с другими
молекулами



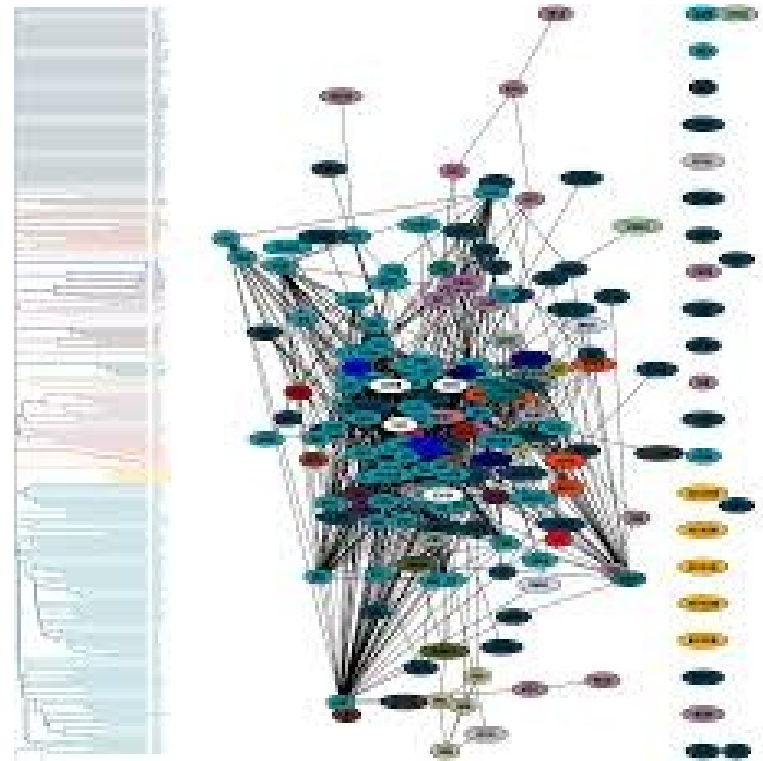
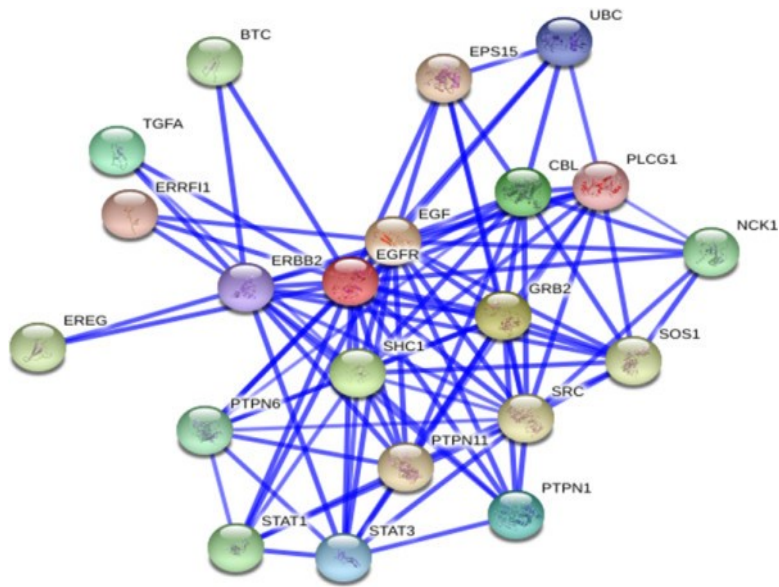
Гипотеза «ключ – замок»

Взаимодействие с другим белком - четвертичная структура белка (стабильный «интерактом»)



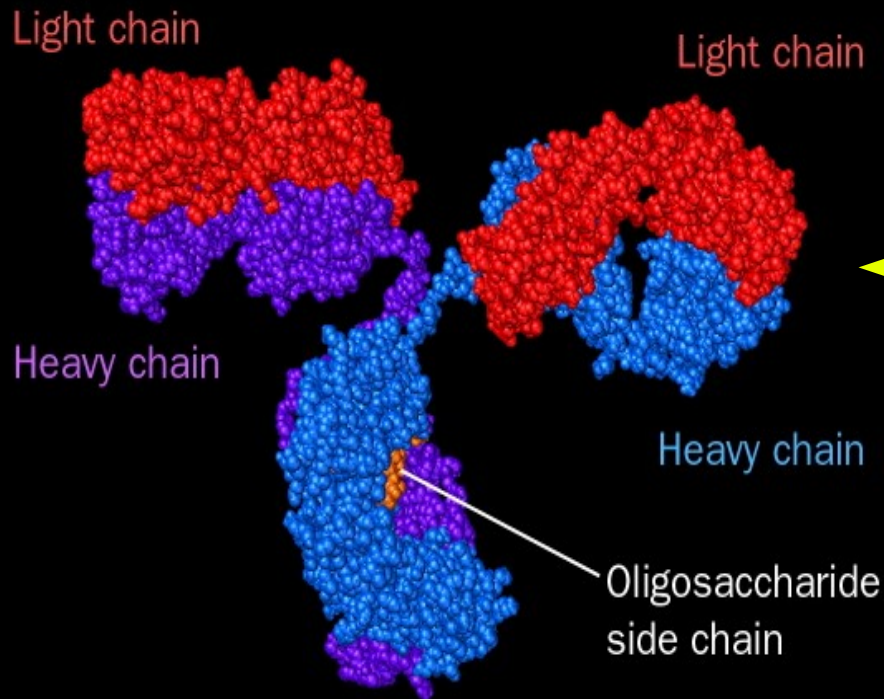
Max Perutz (left)
John Kendrew, 1917–1997 (right)

Динамический интерактом белков на примере EGFR

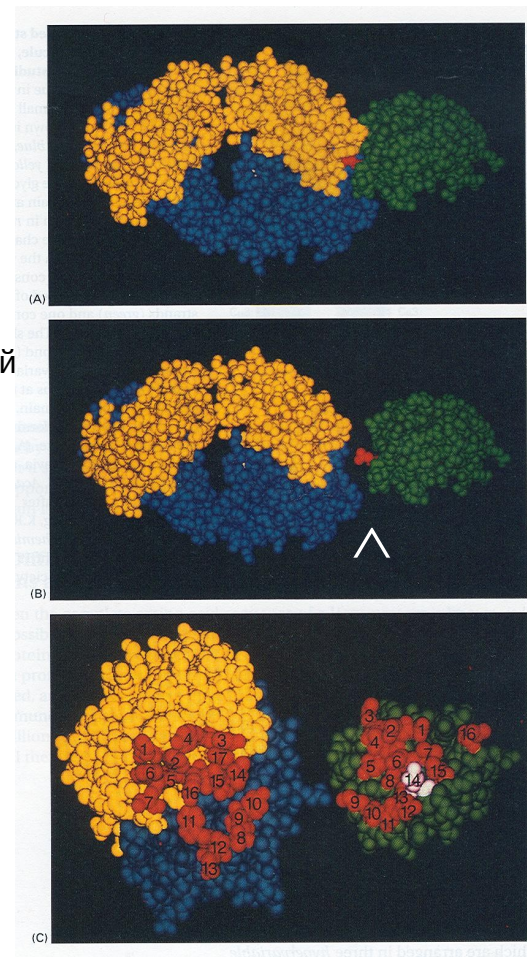


Трёхмерные графы

Супрамолекулярный комплекс антитело - антиген

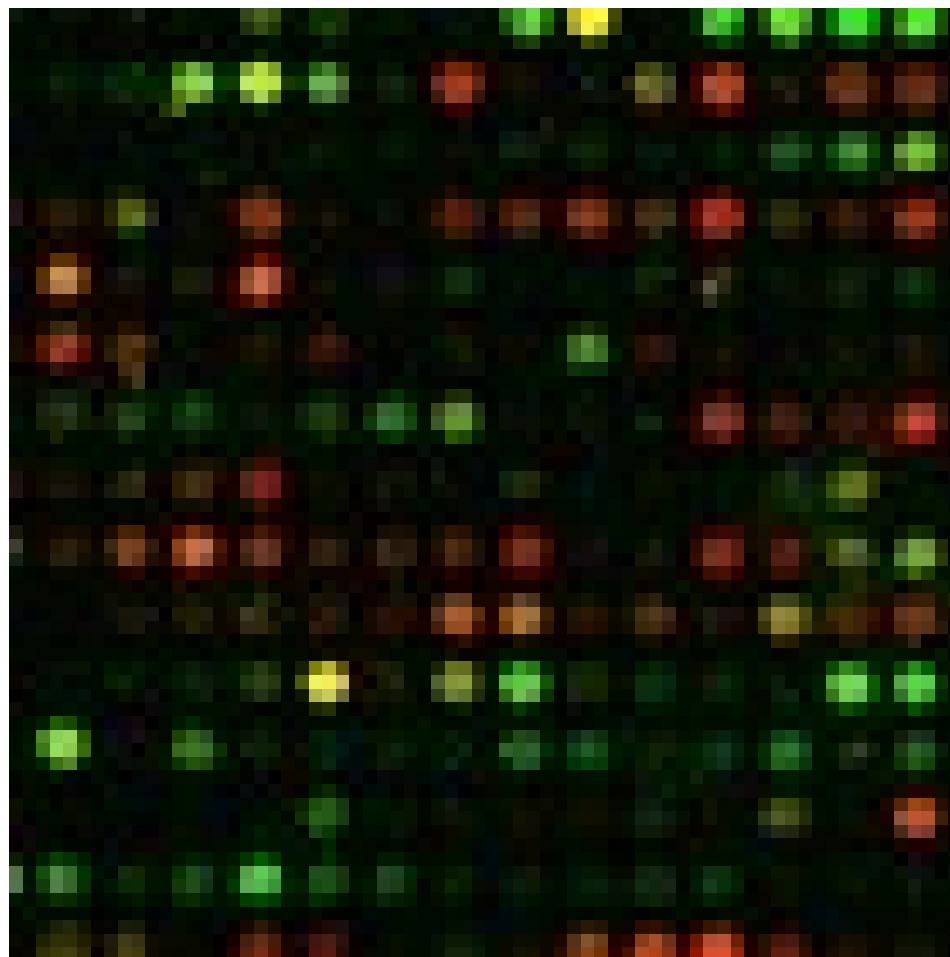


Антиген –
связывающий
участок



Молекулярный узнающий элемент:
специфичный, высокоаффинный

Белковые микрочипы для детекции антигенов



Тест на беременность

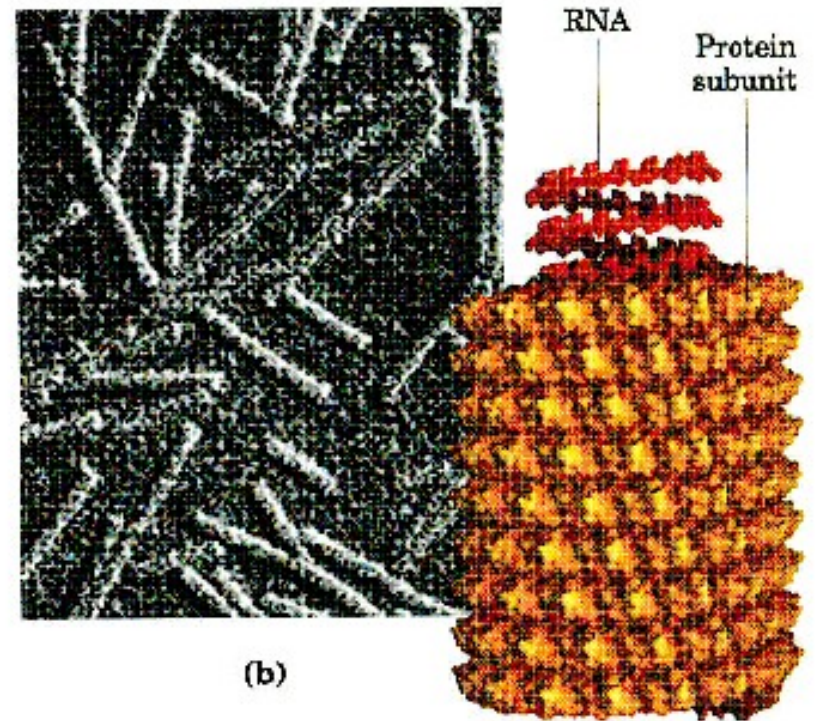


Все тесты на беременность действуют по одному принципу - распознают в моче (тесты для домашнего использования) или крови (лабораторные тесты) гормон под названием хорионный гонадотропин человека (ХГЧ). Он вырабатывается только во время беременности хорионом/плацентой (наружная оболочка зародыша). У не беременной женщины его нет.

Уровень ХГЧ в организме с момента прикрепления плодного яйца к стенке матки увеличивается вдвое примерно каждые 2-3 дня и достигает максимума к 7-12 неделям беременности. Его присутствие в крови и моче сохраняется приблизительно до третьей недели после рождения ребенка.

2 нед

Вирус - это
супрамакромолекулярный
химический комплекс
ОН НЕ ЖИВОЙ



молекулярный комплекс ЭДТА – Mg^{2+}

Белок как динамическая структура



Симуляция динамики белка
на суперкомпьютерах

Белок как молекулярная машина
Теория машин и механизмов



Третичная структура белка (конформация)

Уникальная укладка полипептидной
цепи в трехмерную структуру

определяется структурой бокового радикала,
т.е. первичной структурой белка
(проблема не имеет общего решения)

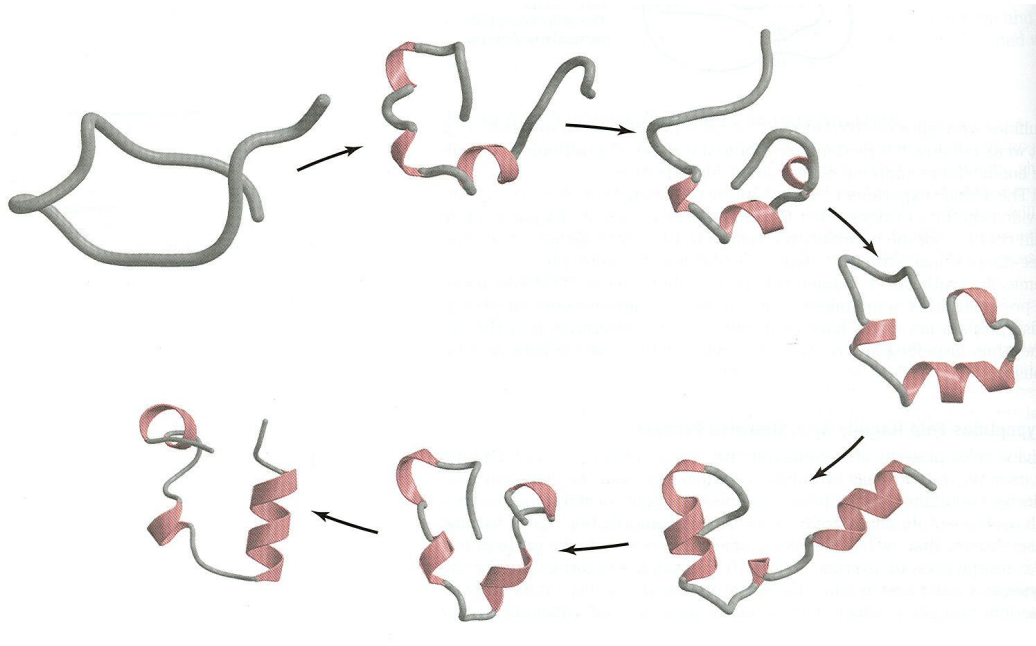
**СПОСОБНОСТЬ К
САМООРГАНИЗАЦИИ**

Способность к самоорганизации

третичной структуры белка

(переход денатурированной формы в нативную)

D/U



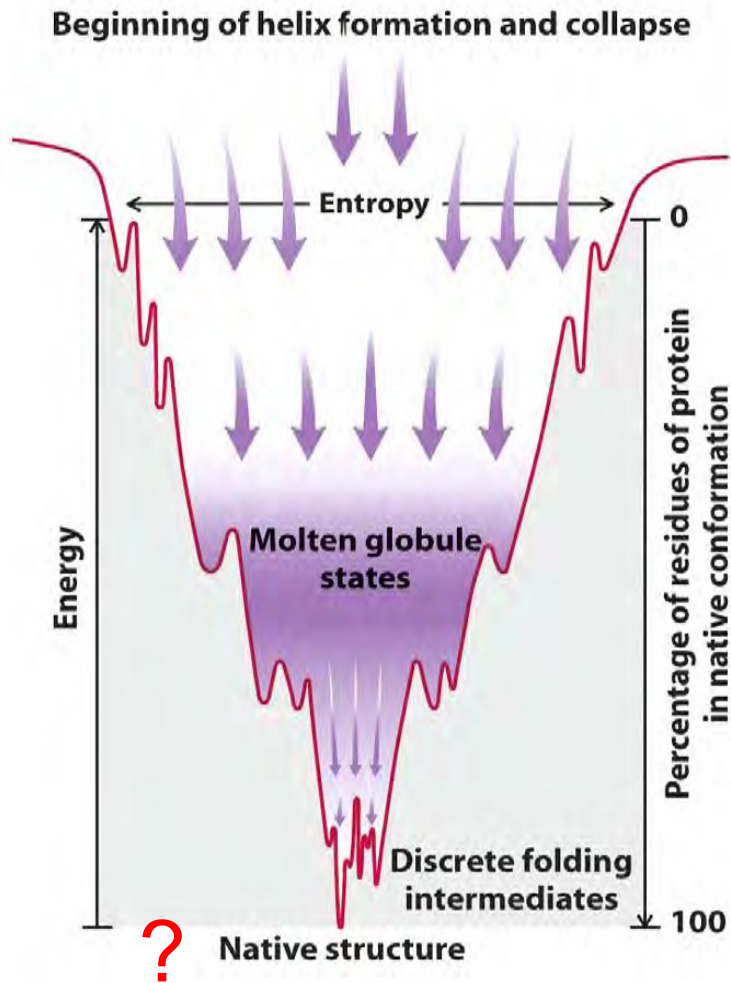
Проблемы фолдинга
в биотехнологии

Биосимиляры

N/F

Эффект Сайруса Левинтала: белок в 100 а.к. имеет 99 связей,
т. е. 198 углов поворота, каждый из которых — 3 стаб. конформации; итого 3×10^{198}
Случайный перебор займет 10^{80} лет, если каждый переход будет 10^{-13} сек (?)
Решение: поверхностные энтропийные и энтальпийные эффекты ($dF = dE - TdS$)
Реальный диапазон от 10^{-3} до 10^{-6} сек

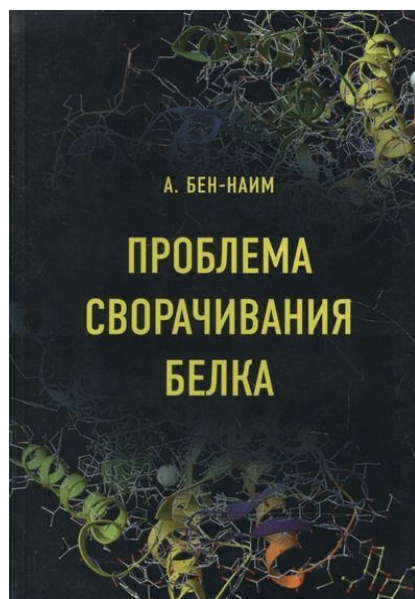
Энергетика самоорганизации третичной структуры белка



D (денатурированное состояние)

N (нативное состояние)

Для углубленного изучения

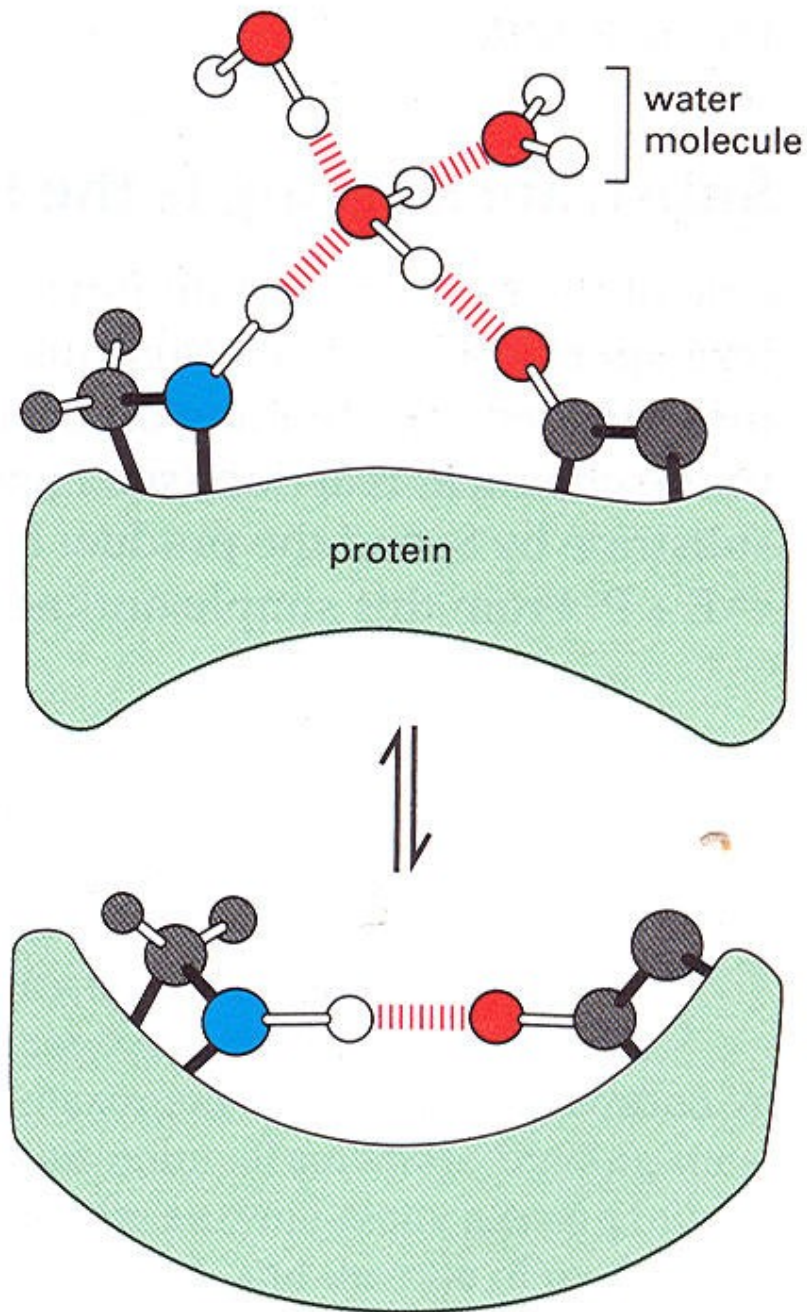


Третичная структура белка (конформация)

Уникальная укладка полипептидной цепи в трехмерную структуру

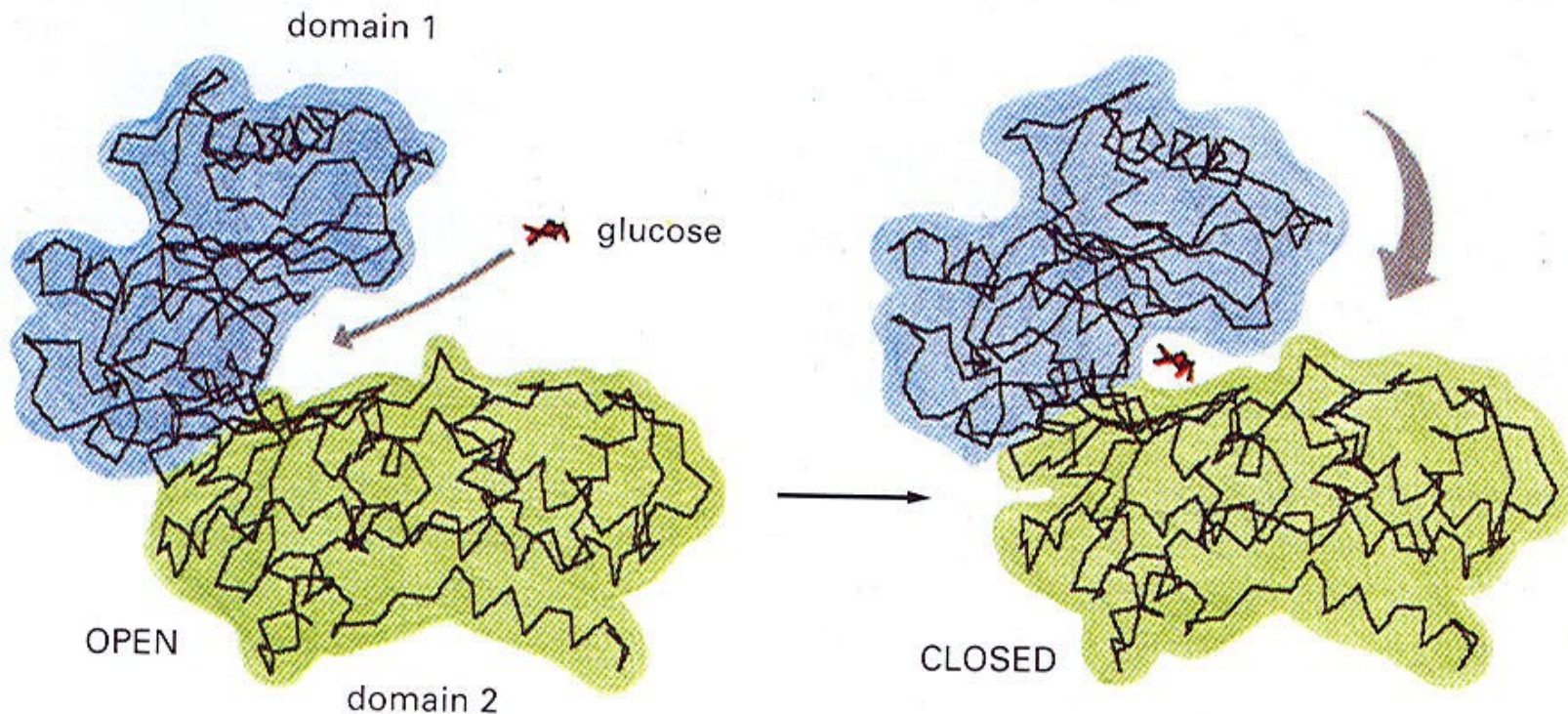
определяется структурой бокового радикала, т.е. первичной структурой белка

КОНФОРМАЦИОННЫЙ ПЕРЕХОД
ПРОИСХОДИТ БЕЗ РАЗРЫВА
ПЕПТИДНОЙ СВЯЗИ



Стабильная
конформация
белка
поддерживается
балансом
слабых сил
между
боковыми
радикалами
аминокислот

Связывании лиганда изменяет баланс слабых сил и белок изменяет конформацию

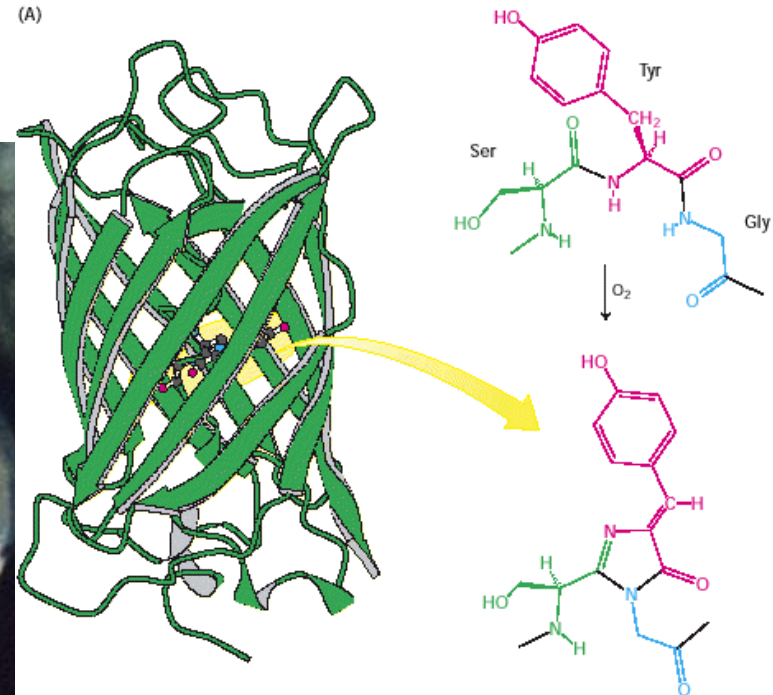
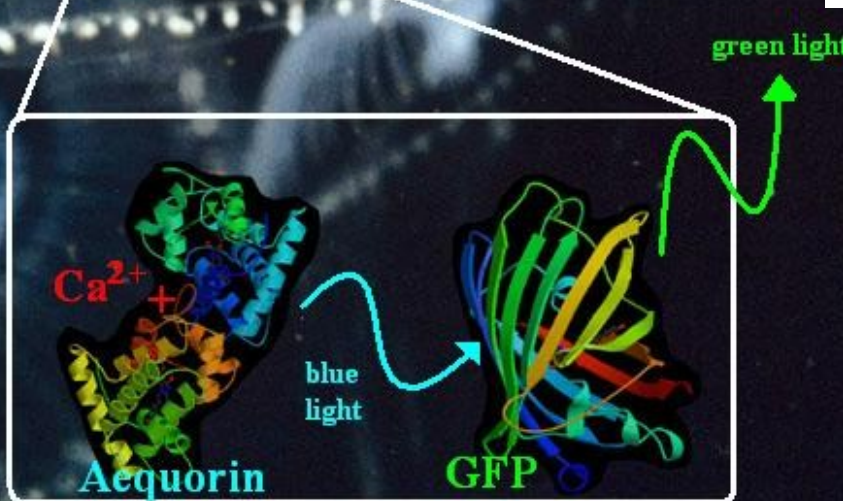
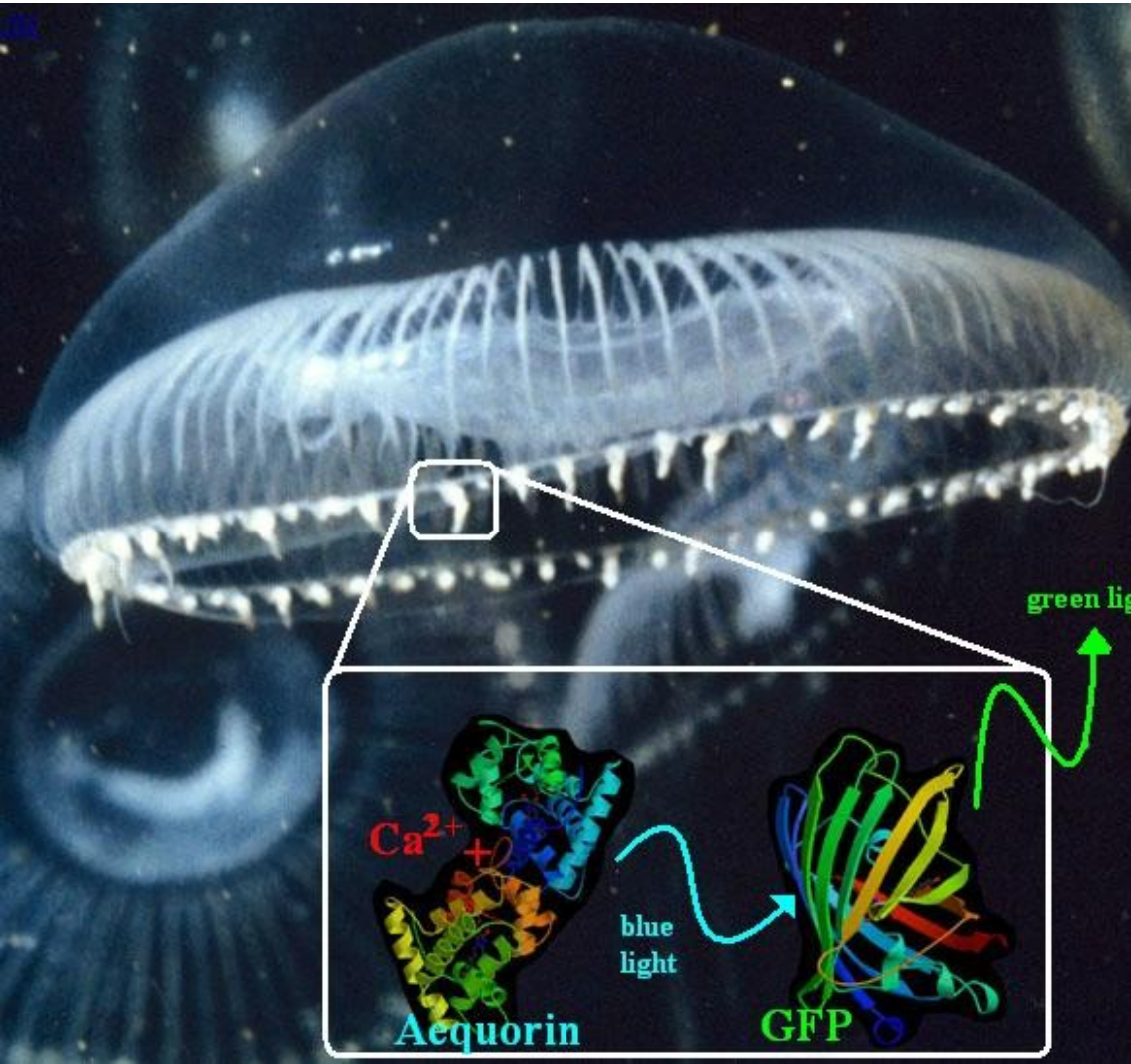


При связывании лиганда (особенно заряженного)
белок меняет конформацию



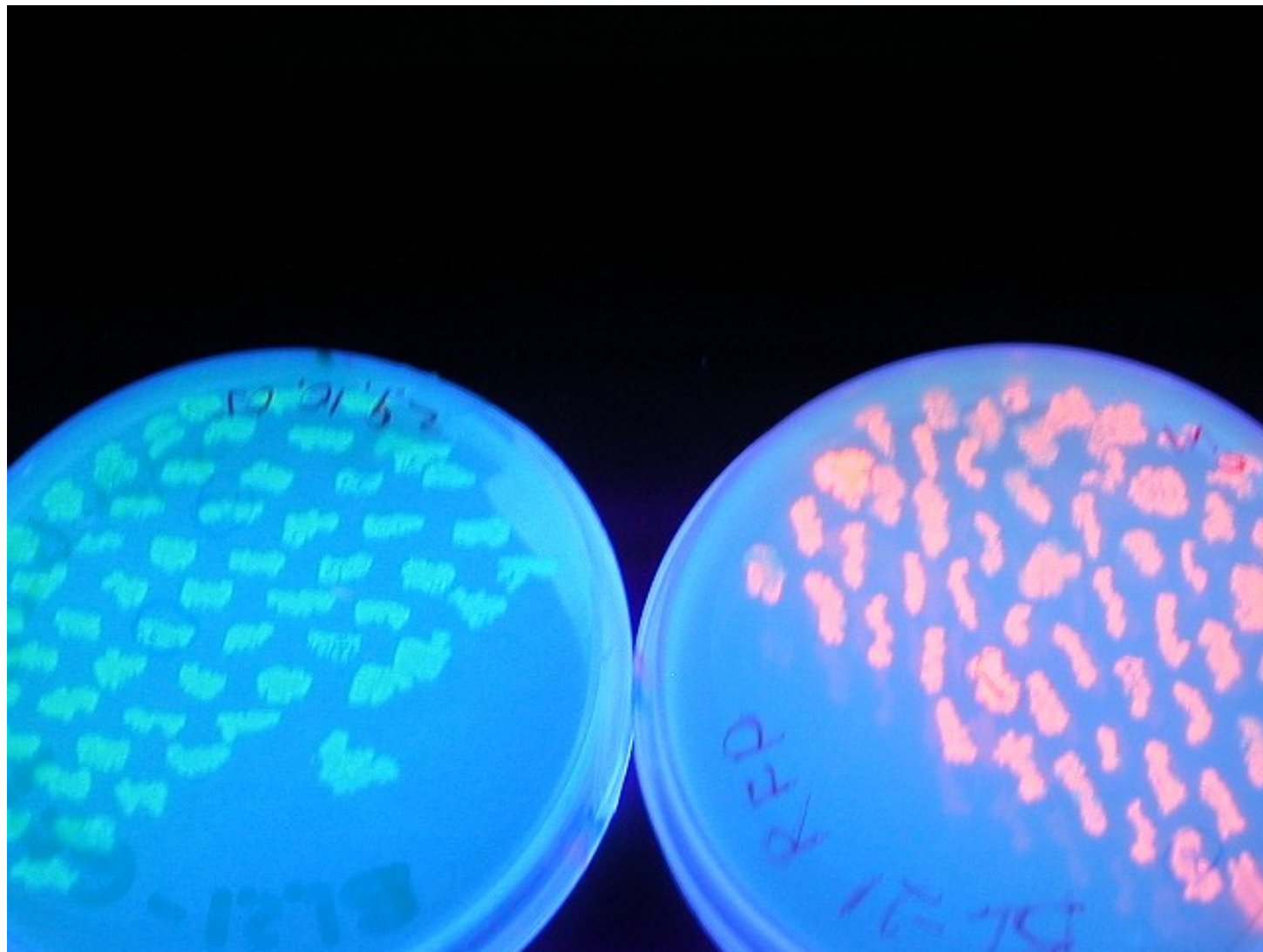
И чем значительнее нарушение баланса (напр., появление заряда),
тем сильнее меняется конформация

Флуоресцентные белки из медузы

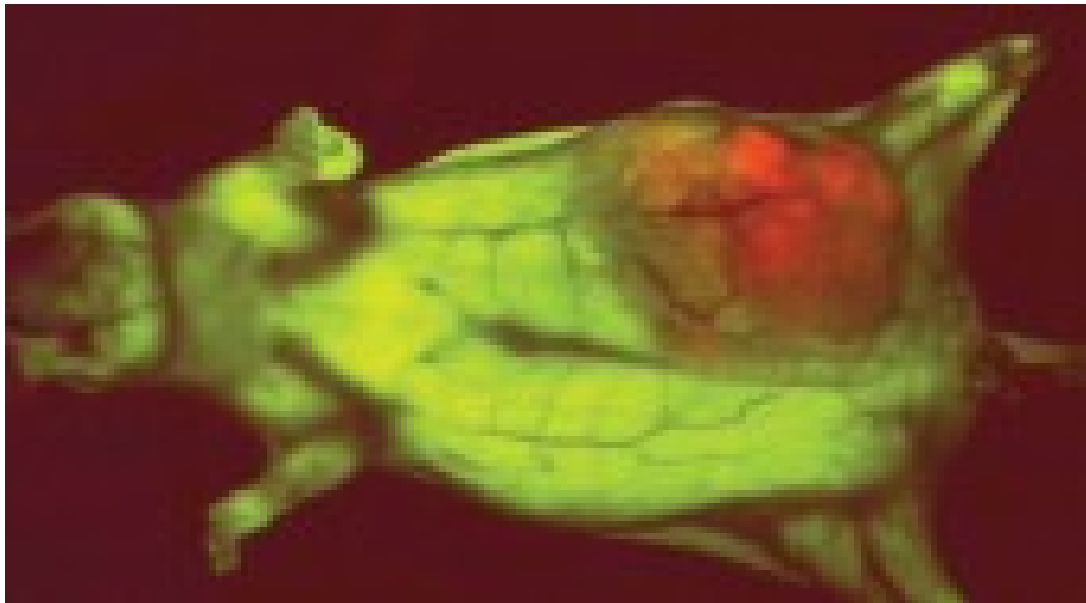
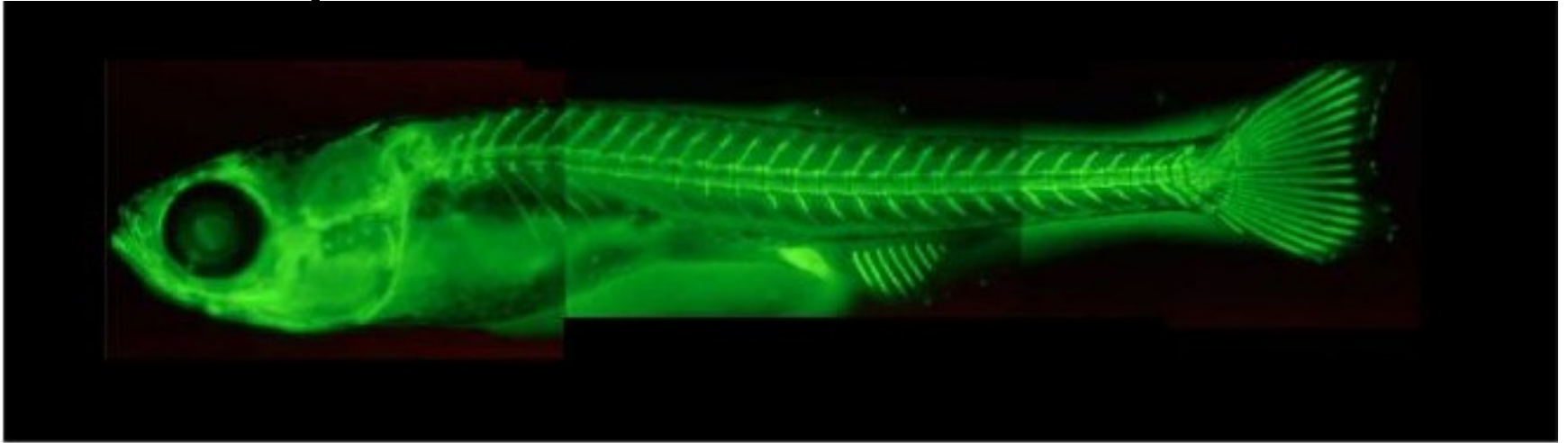


Нобелевская
премия 2008 г.

Гены флуоресцентных белков медузы «работают» в бактериях



Гены флуоресцентных белков медузы «работают» в животных



экспрессия
химеры
из белка клетки
(раковый белок)
и
флуоресцентного белка

Визуализация индивидуальных молекул белка в одной клетке

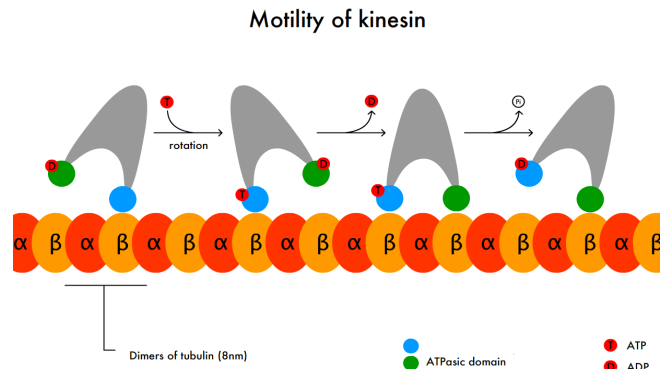
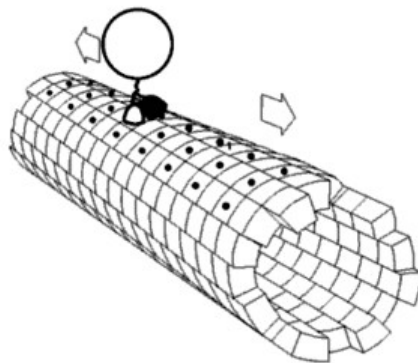
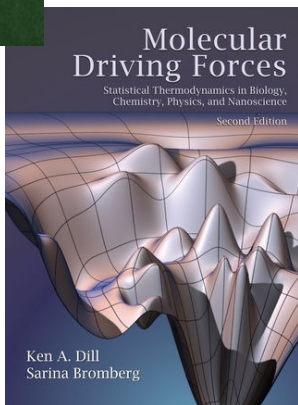
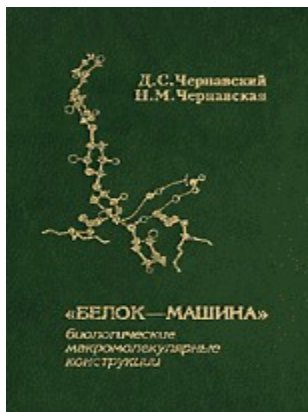
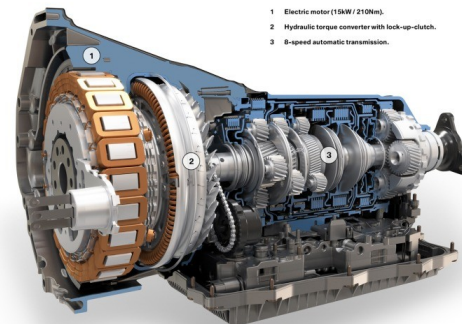
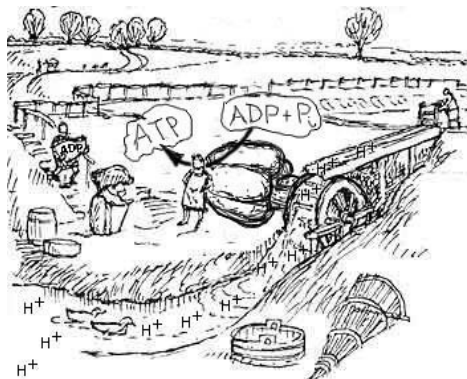
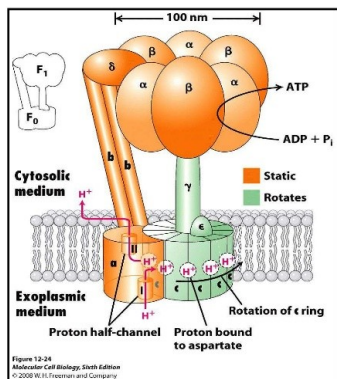


Визуализация изменения конформации индивидуальных молекул белка



Белок как
наномотор

Белок как наномотор



Организация и принципы работы молекулярных машин отличаются от таковых для макромашин