



Научно-технологический
университет

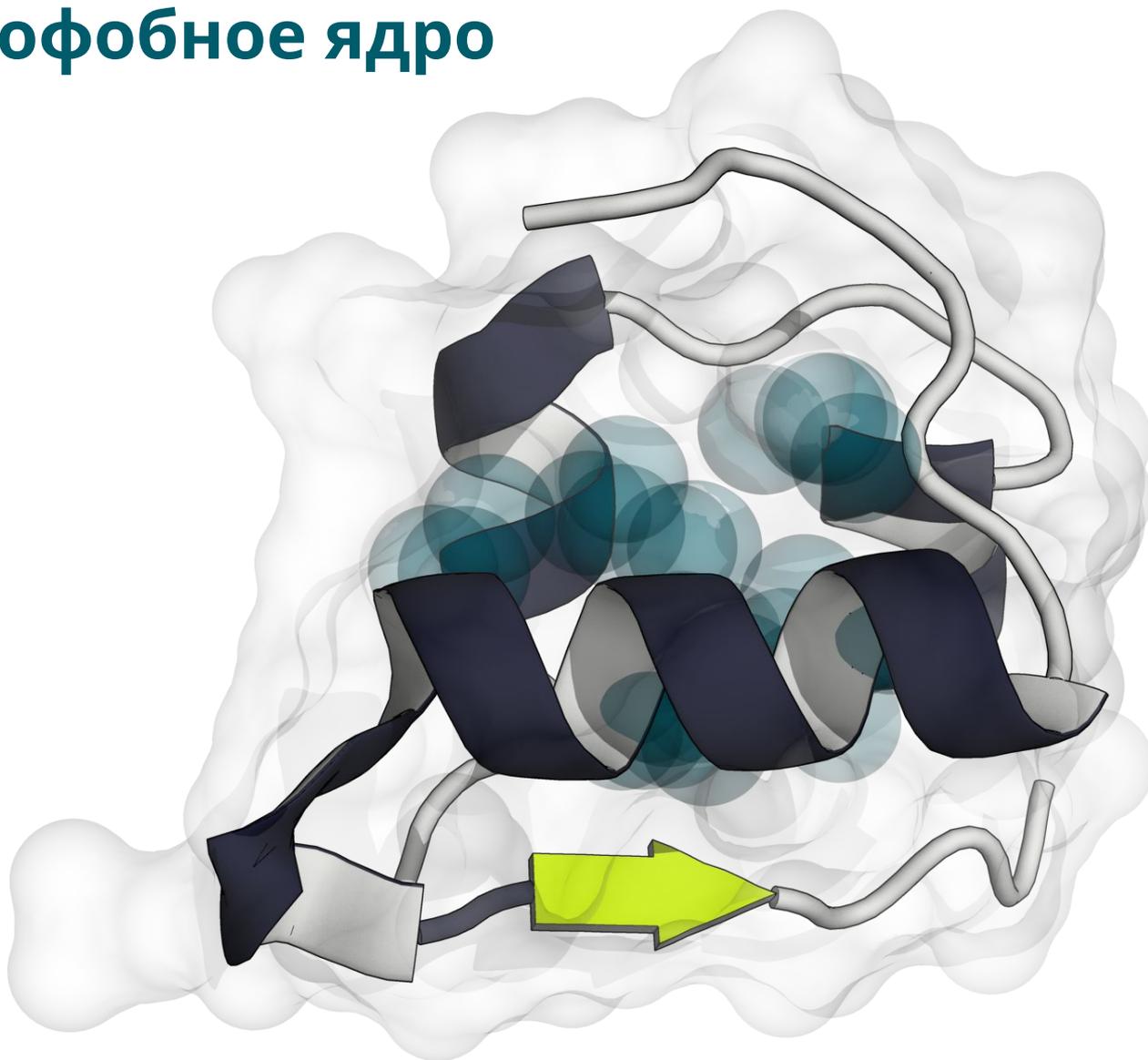
Сириус

Структурная биоинформатика | Лекция 4

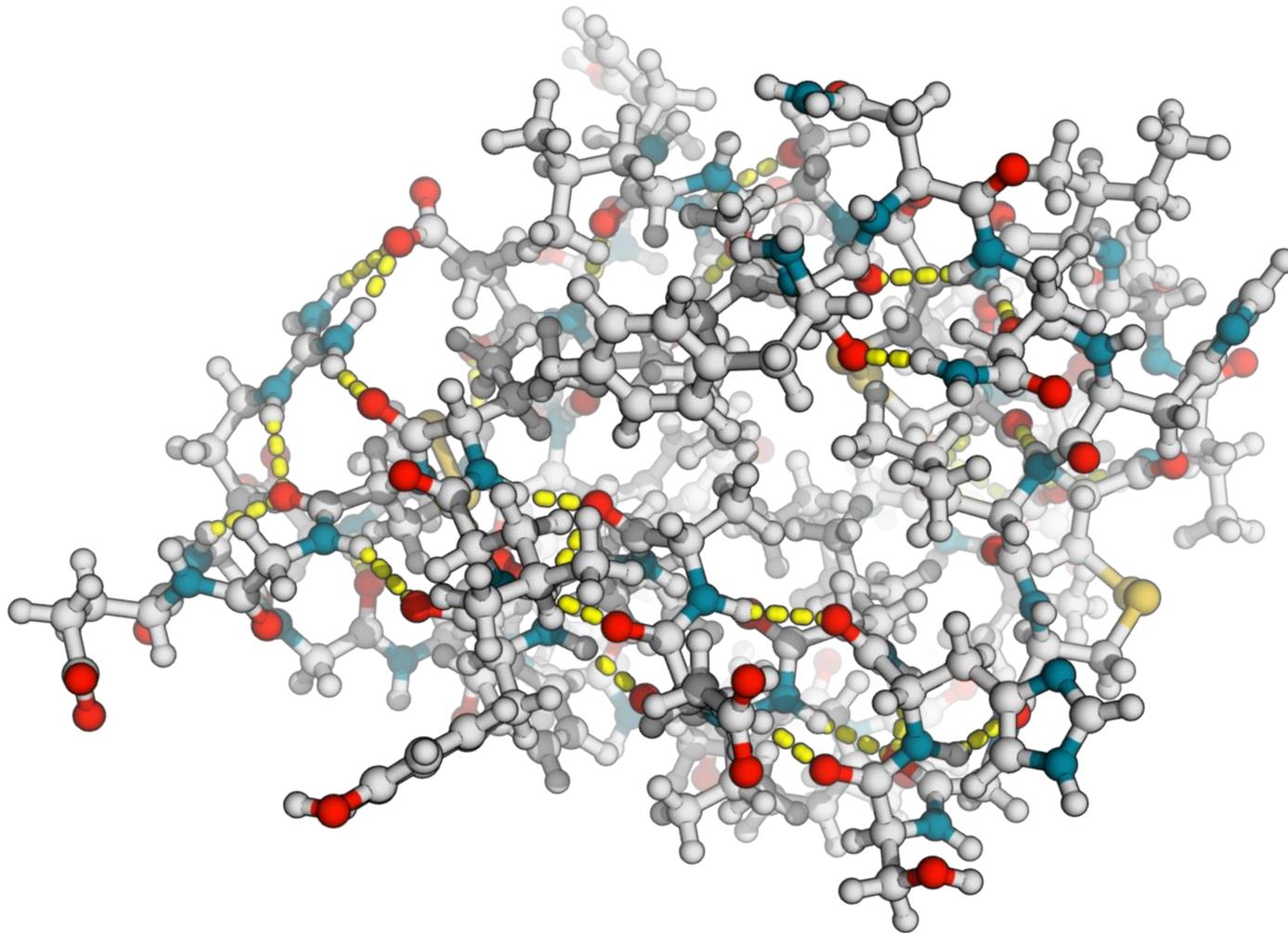
Третичная структура. Пространство укладки

Александр Злобин

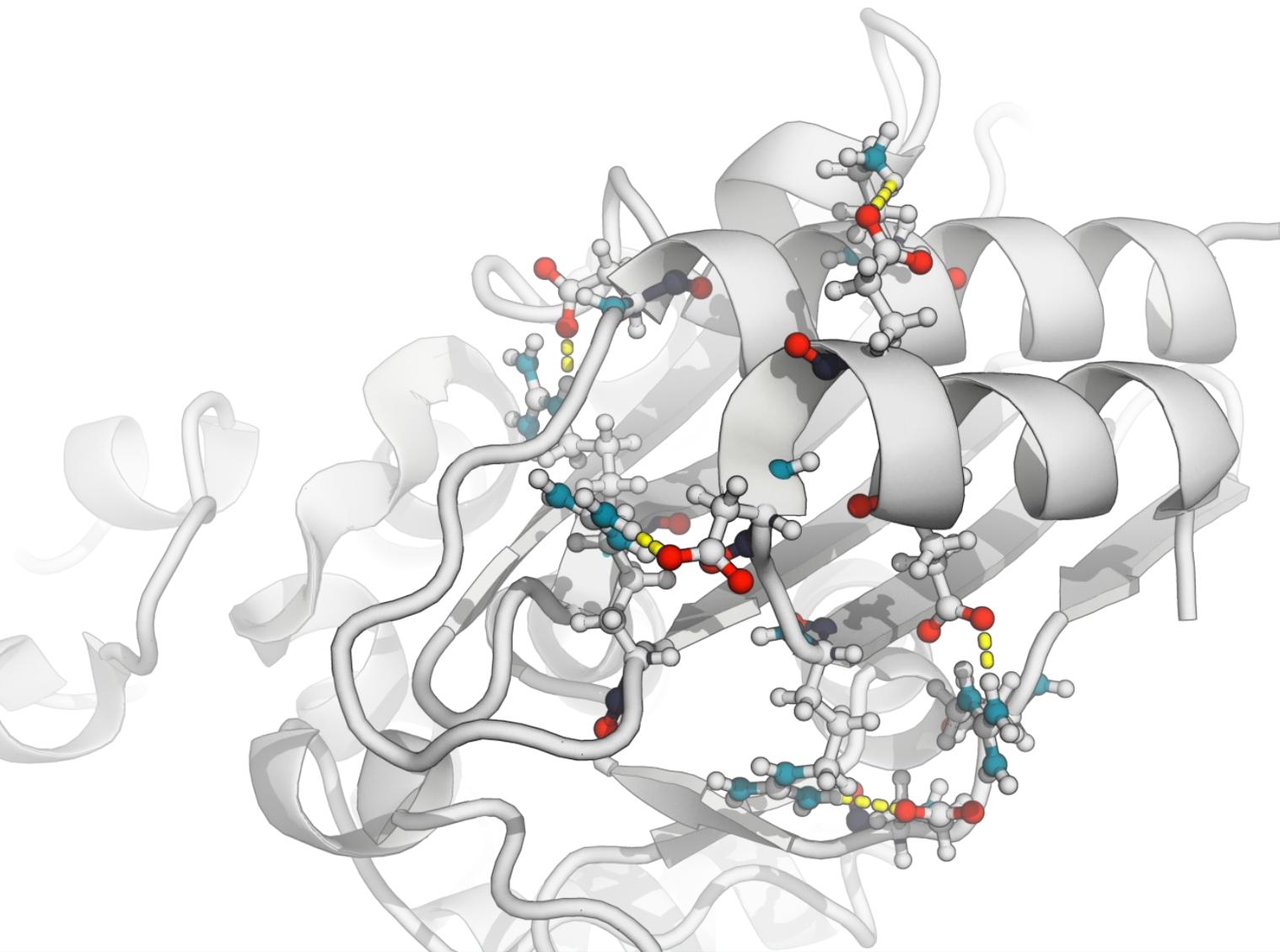
Гидрофобное ядро



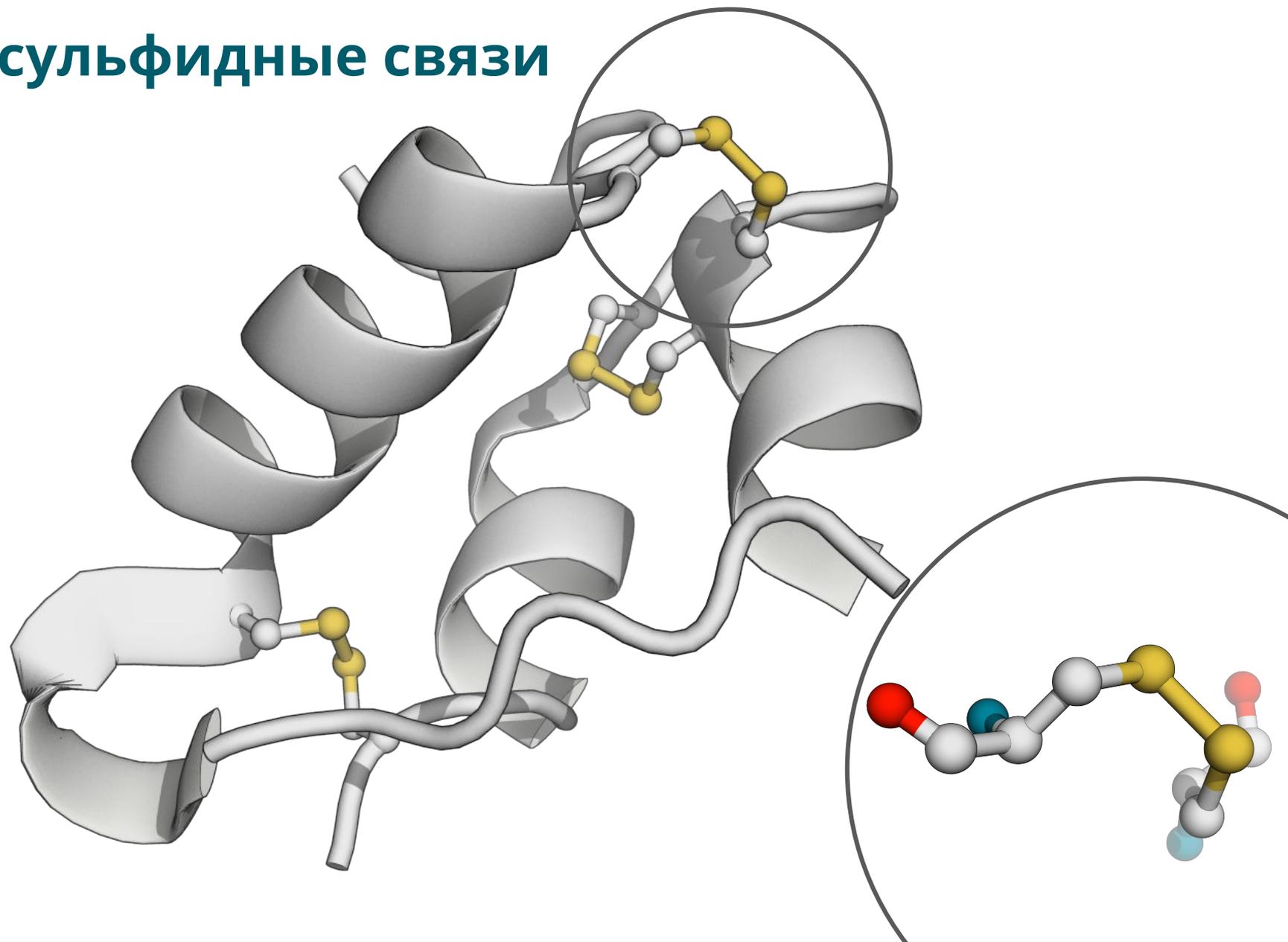
Сеть водородных связей внутри белка



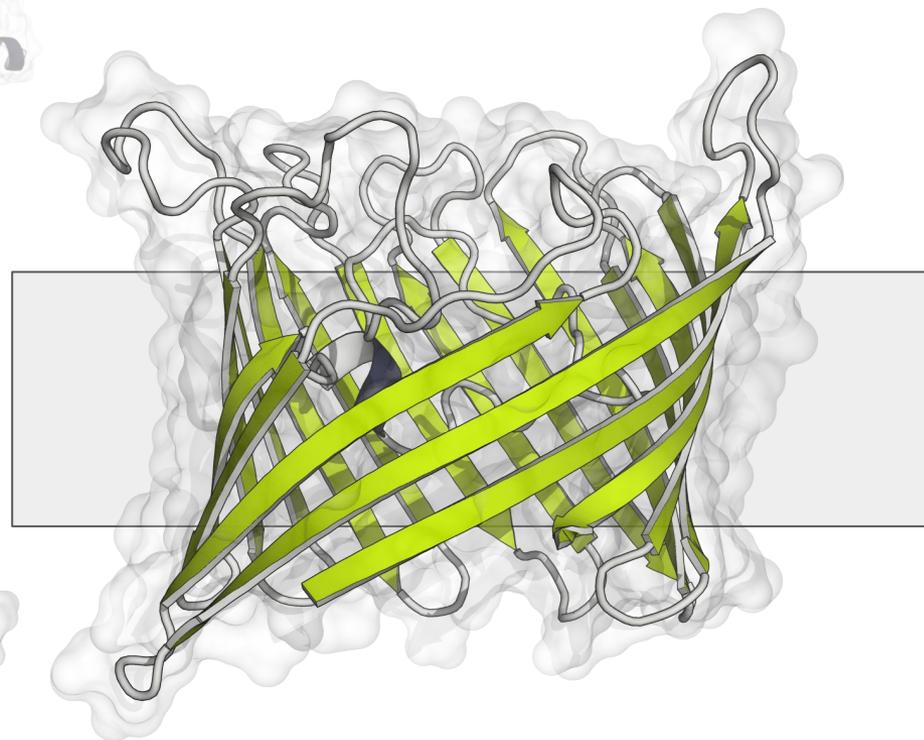
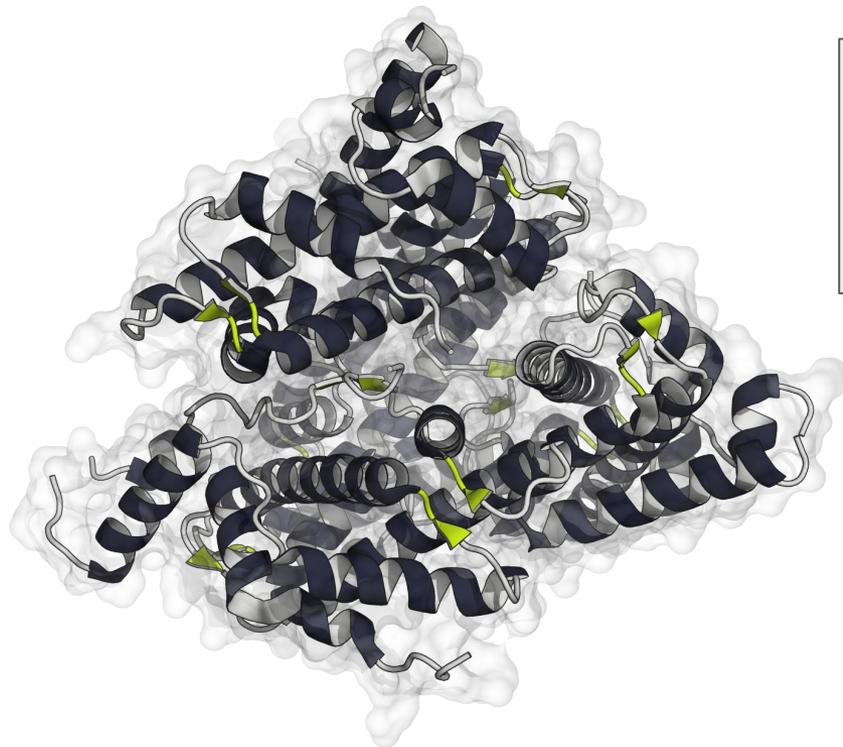
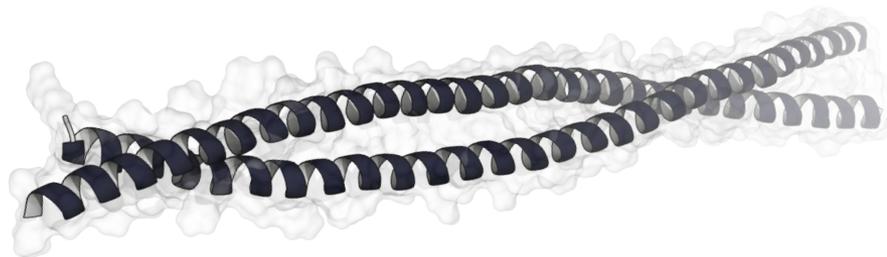
Соляные мостики



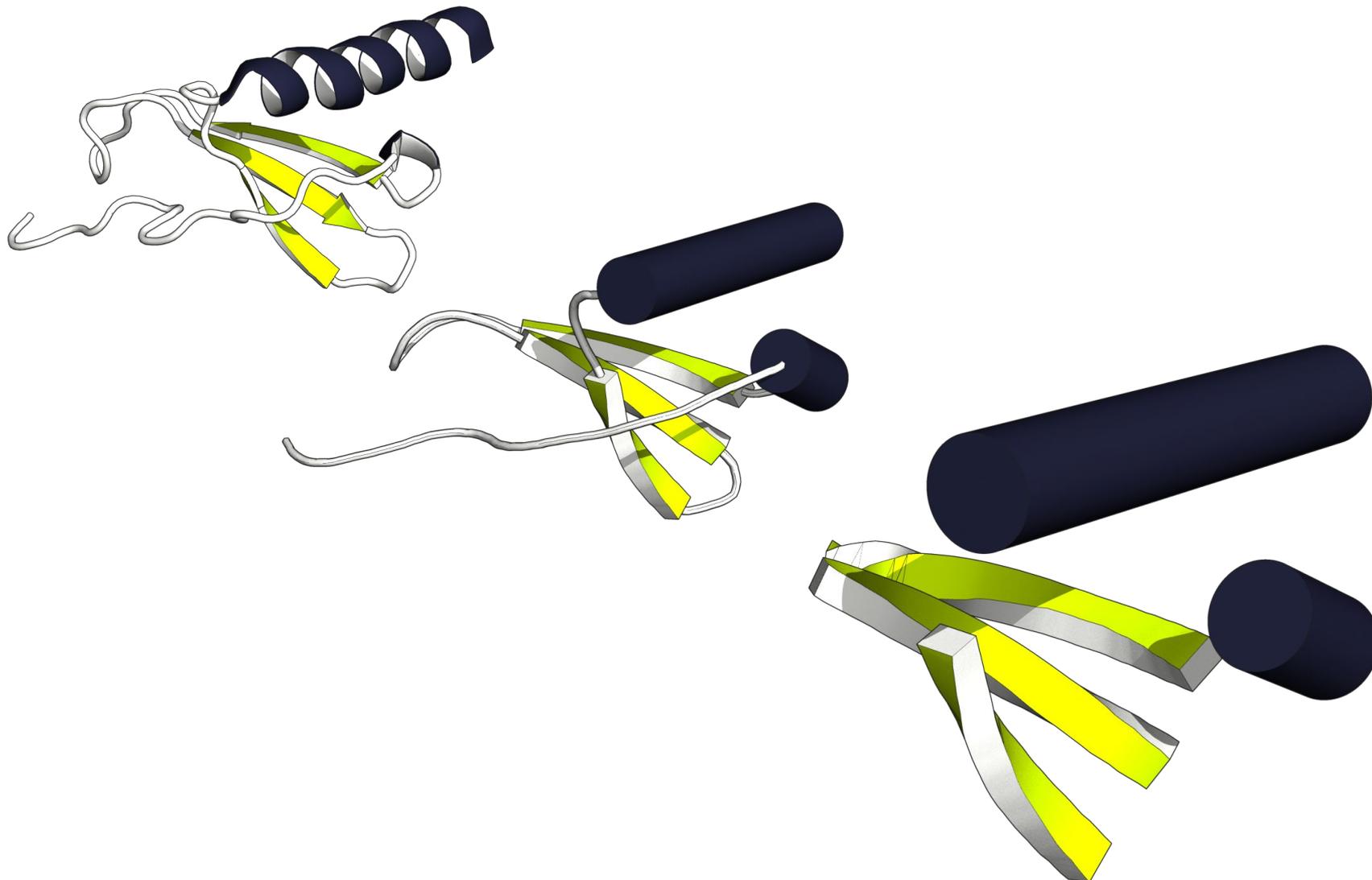
Дисульфидные связи



Классификация третичных структур



Укладка глобулярного белка



Структурная классификация: укладка

Абстрактный термин, подразумевающий композицию и способ взаиморасположения элементов вторичной структуры внутри домена.

Fold

1. Мы знаем много укладок. И что?
2. Почему разные белки свернуты по-разному?
Зачем такой-то белок свернут именно так?
3. Зачем нужна большая часть белка (кроме активного центра)?
4. Почему одни укладки распространены больше других?
5. Как связана укладка с процессом сворачивания (фолдингом)?
6. Как возникают и изменяются укладки в ходе эволюции?
7. и т.д.

Структурные классификации

- SCOP – полуавтоматическая иерархическая классификация, не обновляется с 2009.
- SCOP2 – замена SCOP, under construction
- SCOPe – SCOP extended (оживший SCOP)
- ECOD – независимо оживший SCOP
- CATH – полуавтоматическая иерархическая классификация, обновляется.

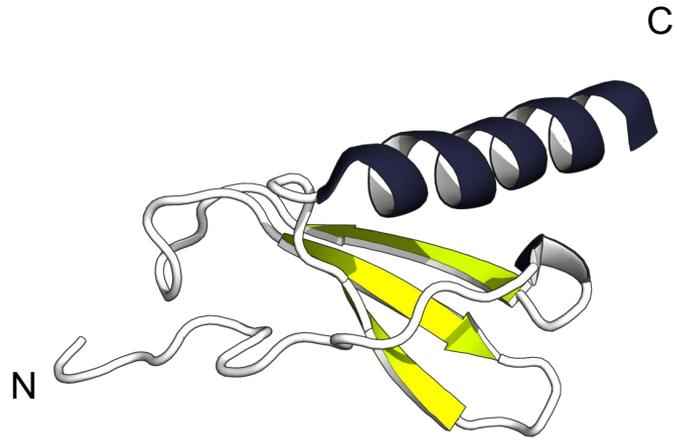
CATH: уровни классификации

Class - structures are classified according to their secondary structure composition (mostly alpha, mostly beta, mixed alpha/beta or few secondary structures).

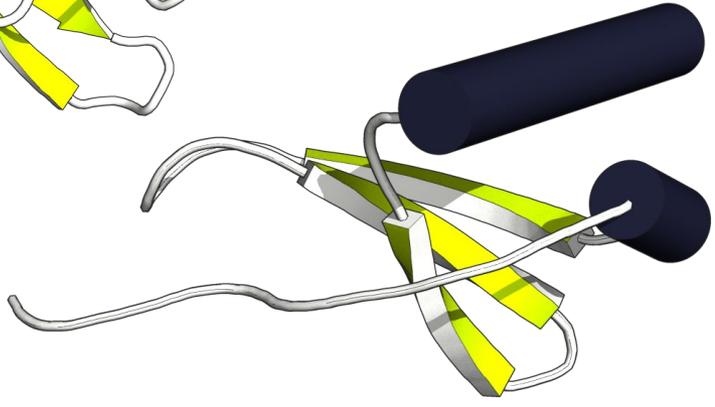
Architecture - structures are classified according to their overall shape as determined by the orientations of the secondary structures in 3D space but ignores the connectivity between them. ~ *Fold*

Topology (fold family) - structures are grouped into fold groups at this level depending on both the overall shape and connectivity of the secondary structures.

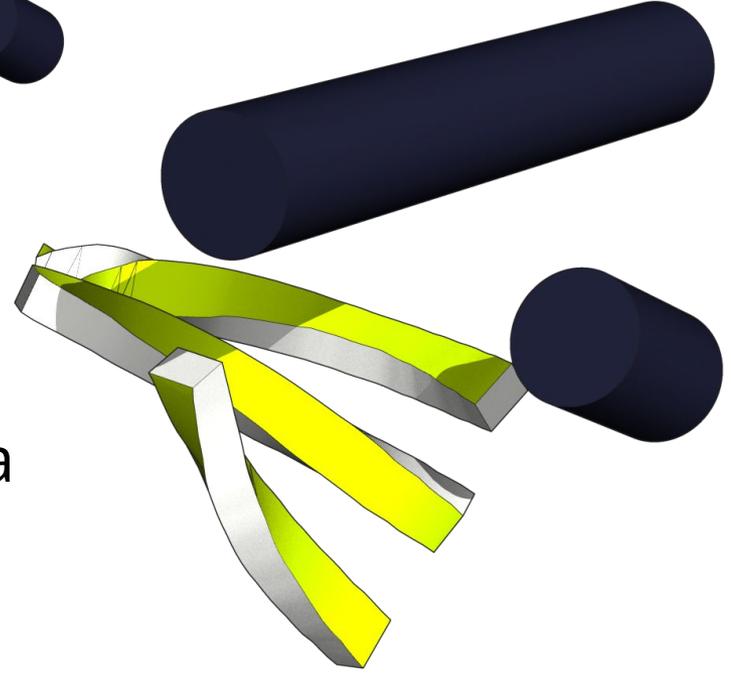
Homologous superfamily - this level groups together protein domains which are thought to share a common ancestor and can therefore be described as homologous.

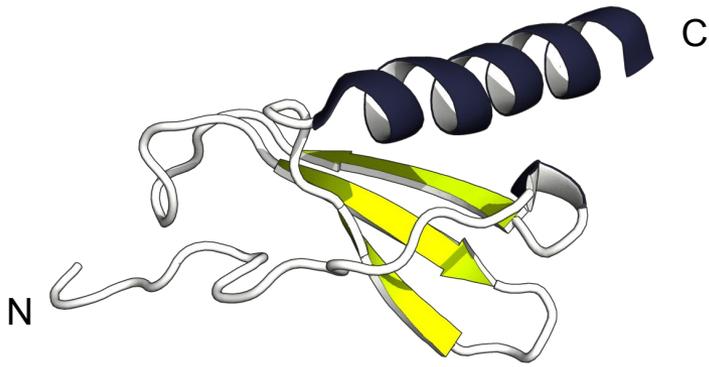


Топология

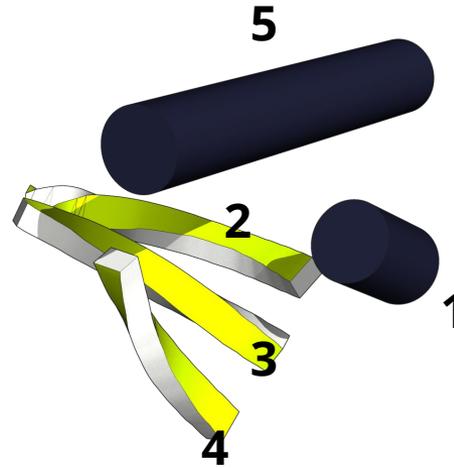


Архитектура





Топология

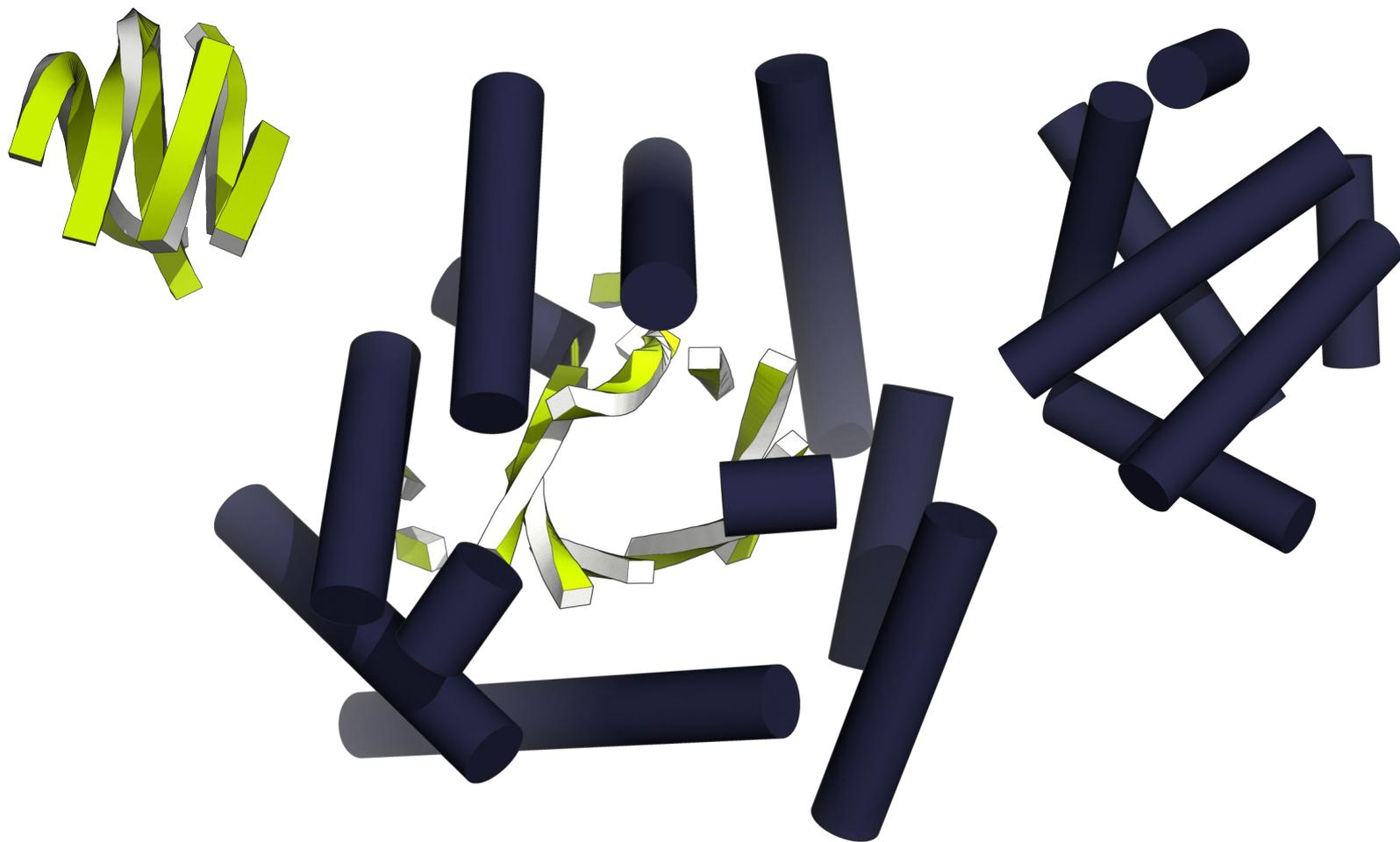


Архитектура

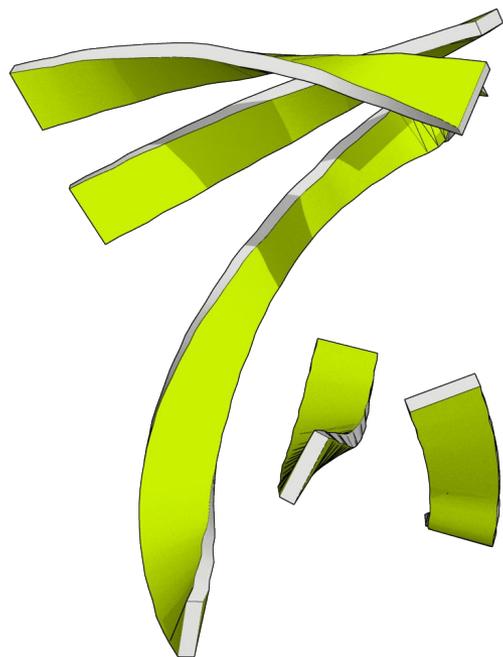
Данная топология: 1-2-3-4-5

Однако мы вполне можем представить себе случай, когда она будет 1-4-3-2-5

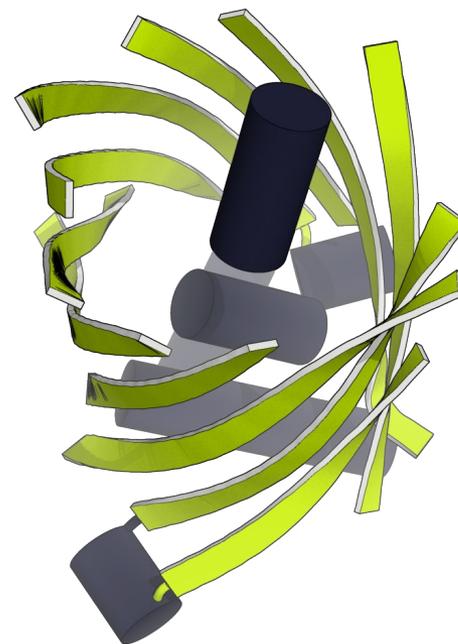
Классификация упадок по архитектуре



Разнообразие фолдов: преимущественно β

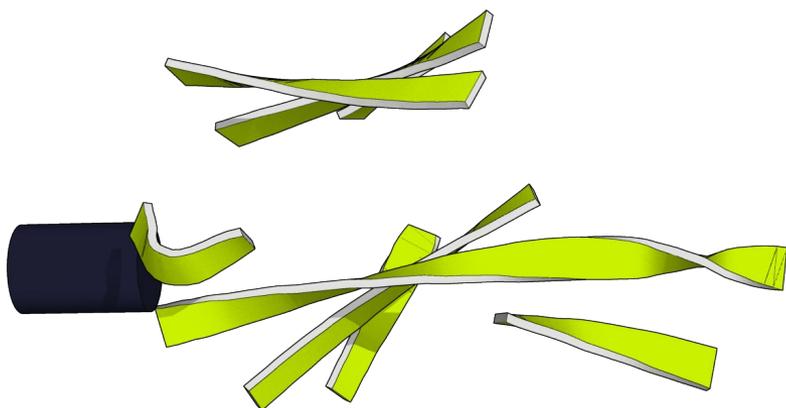


β -сверток
 β -roll

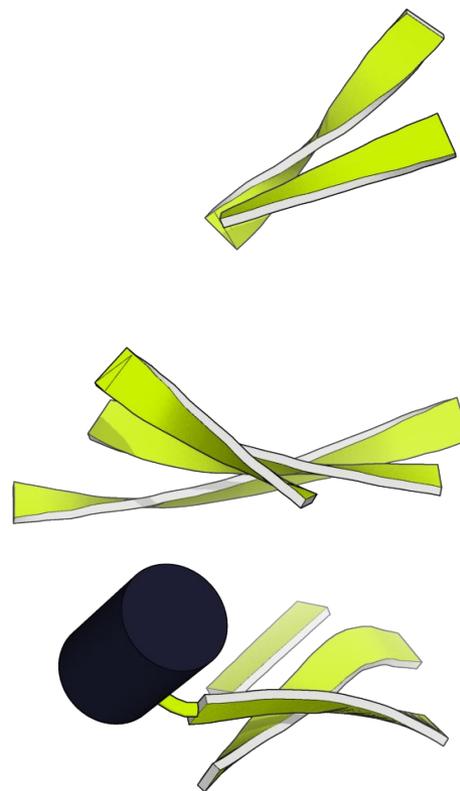


β -бочка
 β -barrel

Разнообразие фолдов: преимущественно β

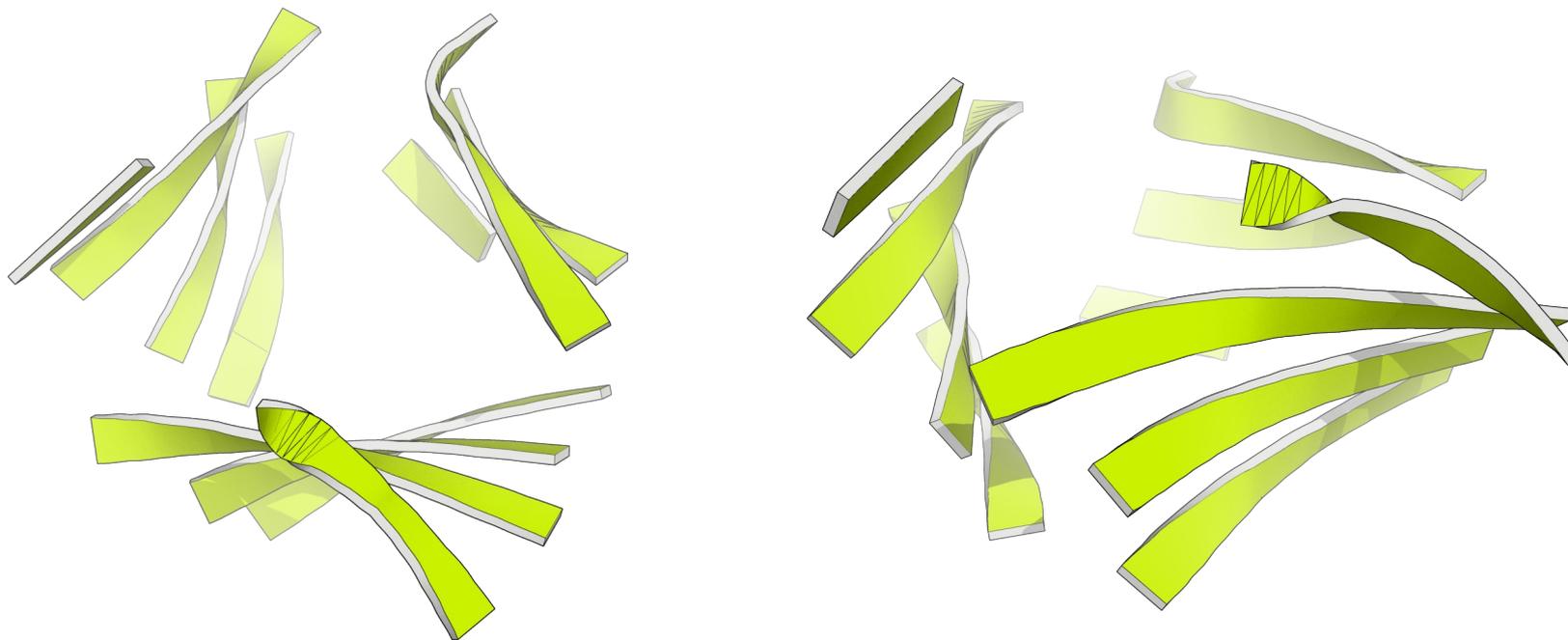


β -сендвич
 β -sandwich



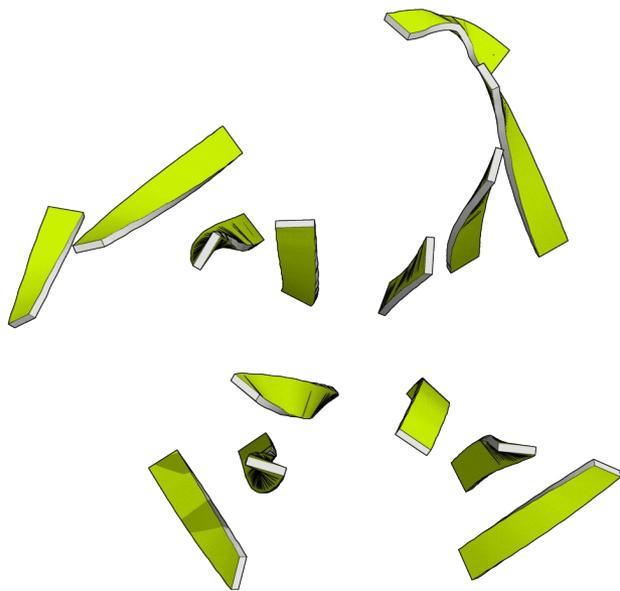
Тройной β -сендвич
3-layer sandwich

Разнообразие фолдов: преимущественно β

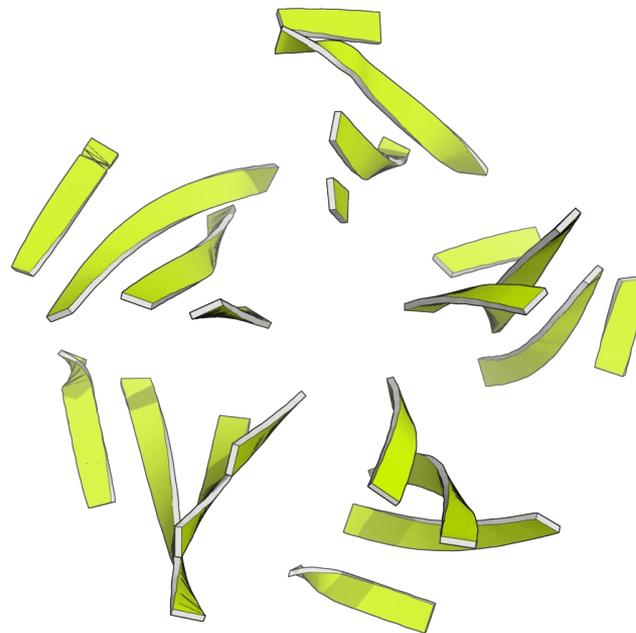


β -призма
 β -prism

Разнообразие фолдов: преимущественно β

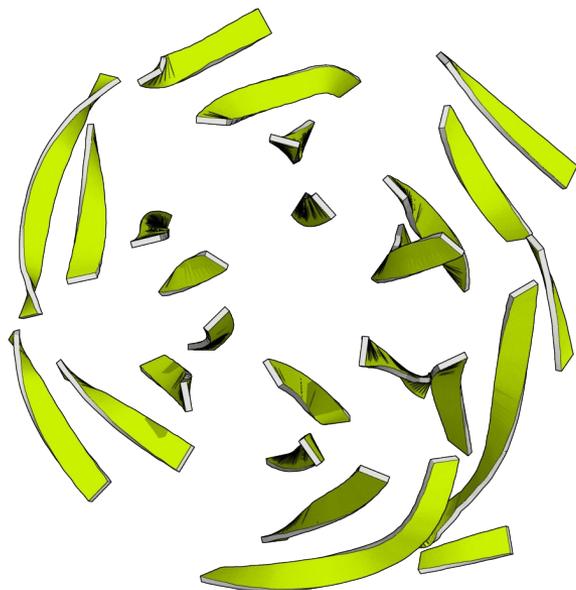


4-пропеллер
4-propeller



5-пропеллер
5-propeller

Разнообразие фолдов: преимущественно β

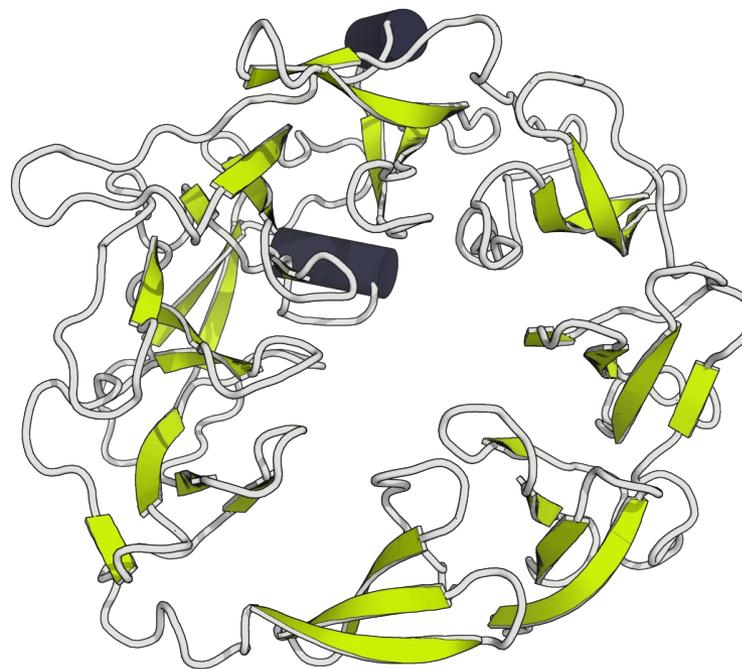
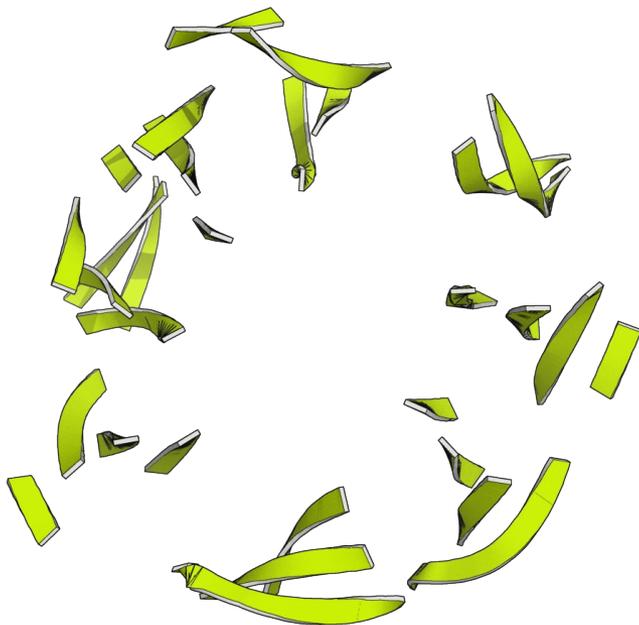


6-пропеллер
6-propeller



7-пропеллер
7-propeller

Разнообразие фолдов: преимущественно β

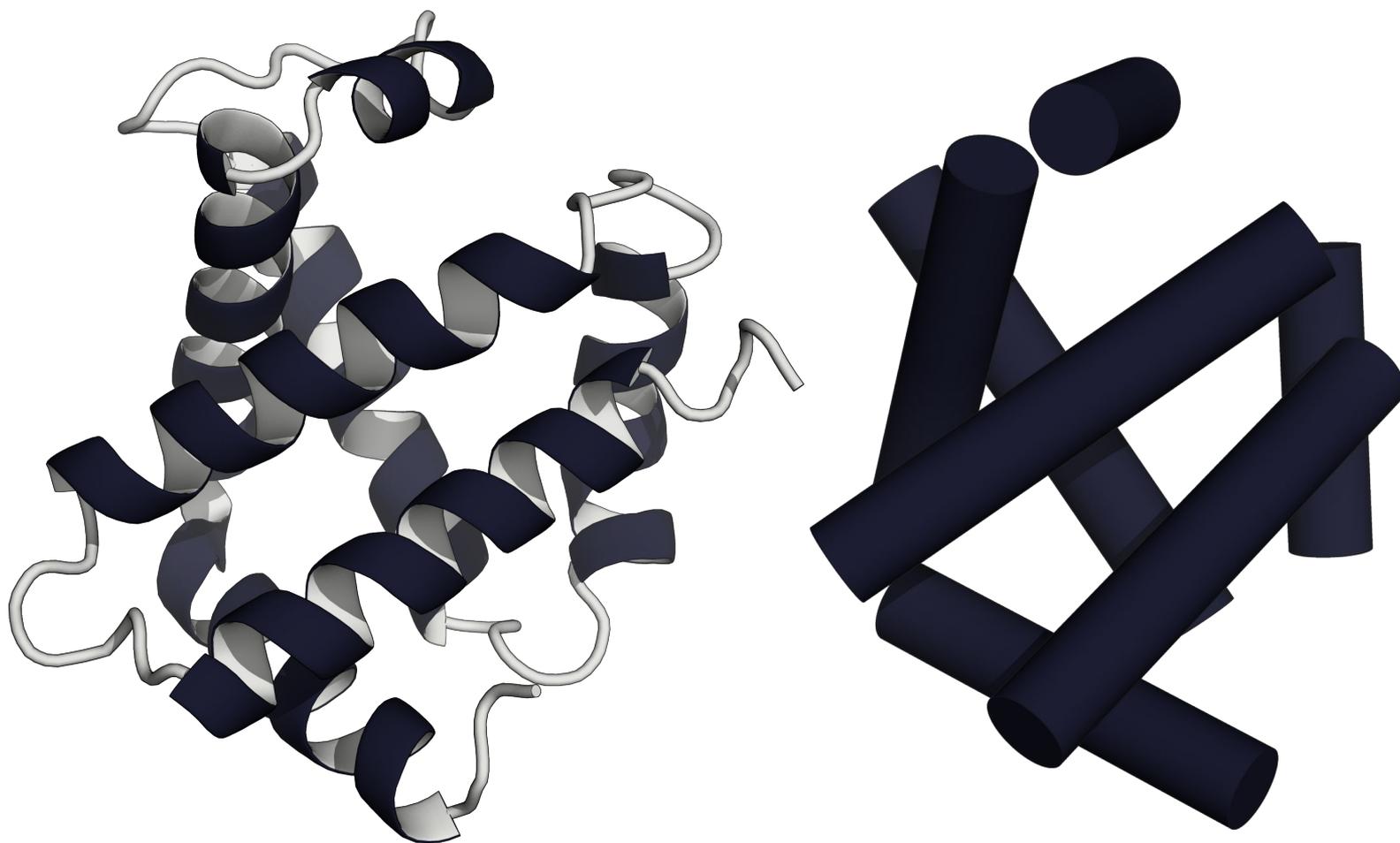


8-пропеллер
8-propeller

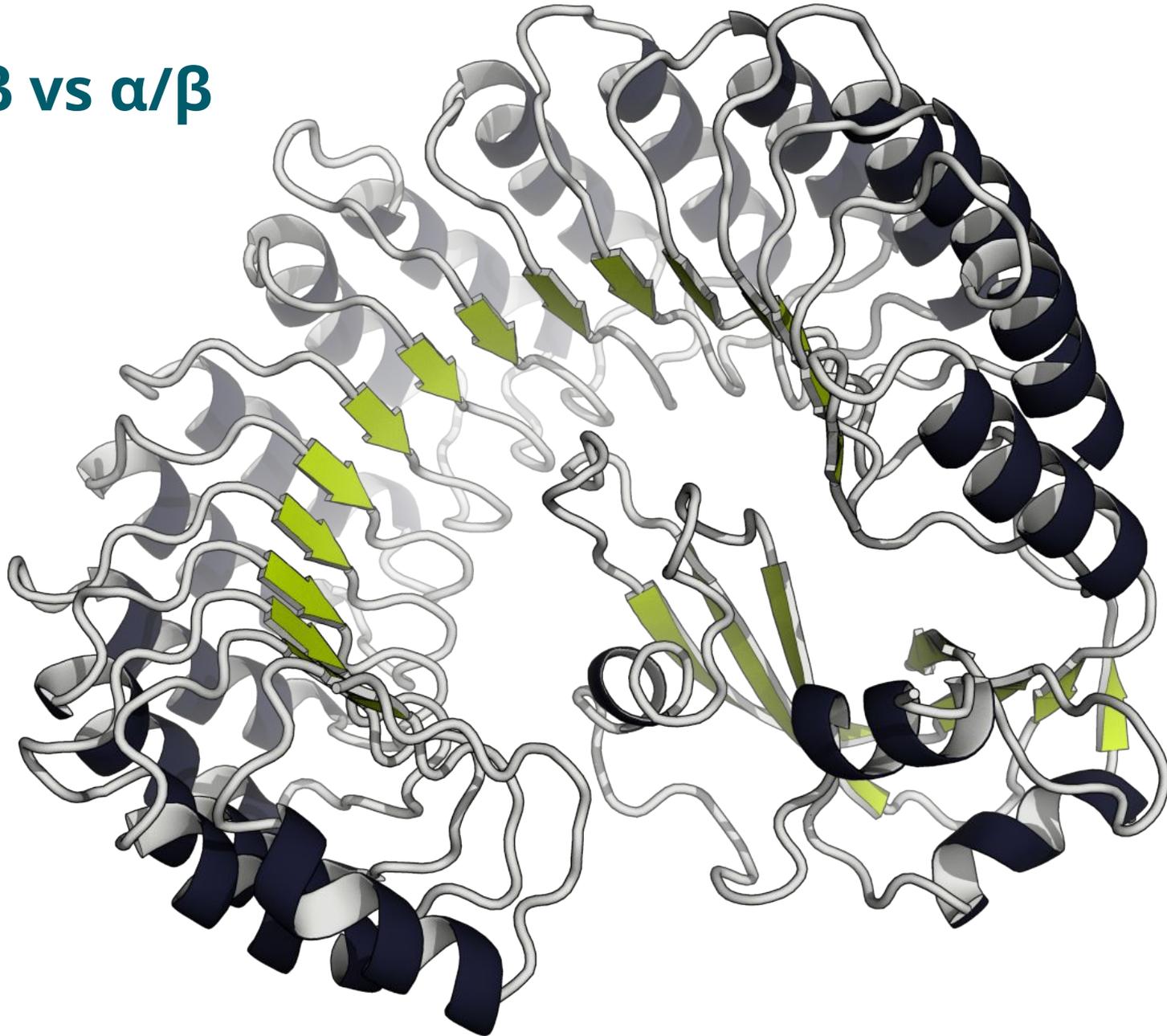
α -архитектуры: α -пучки



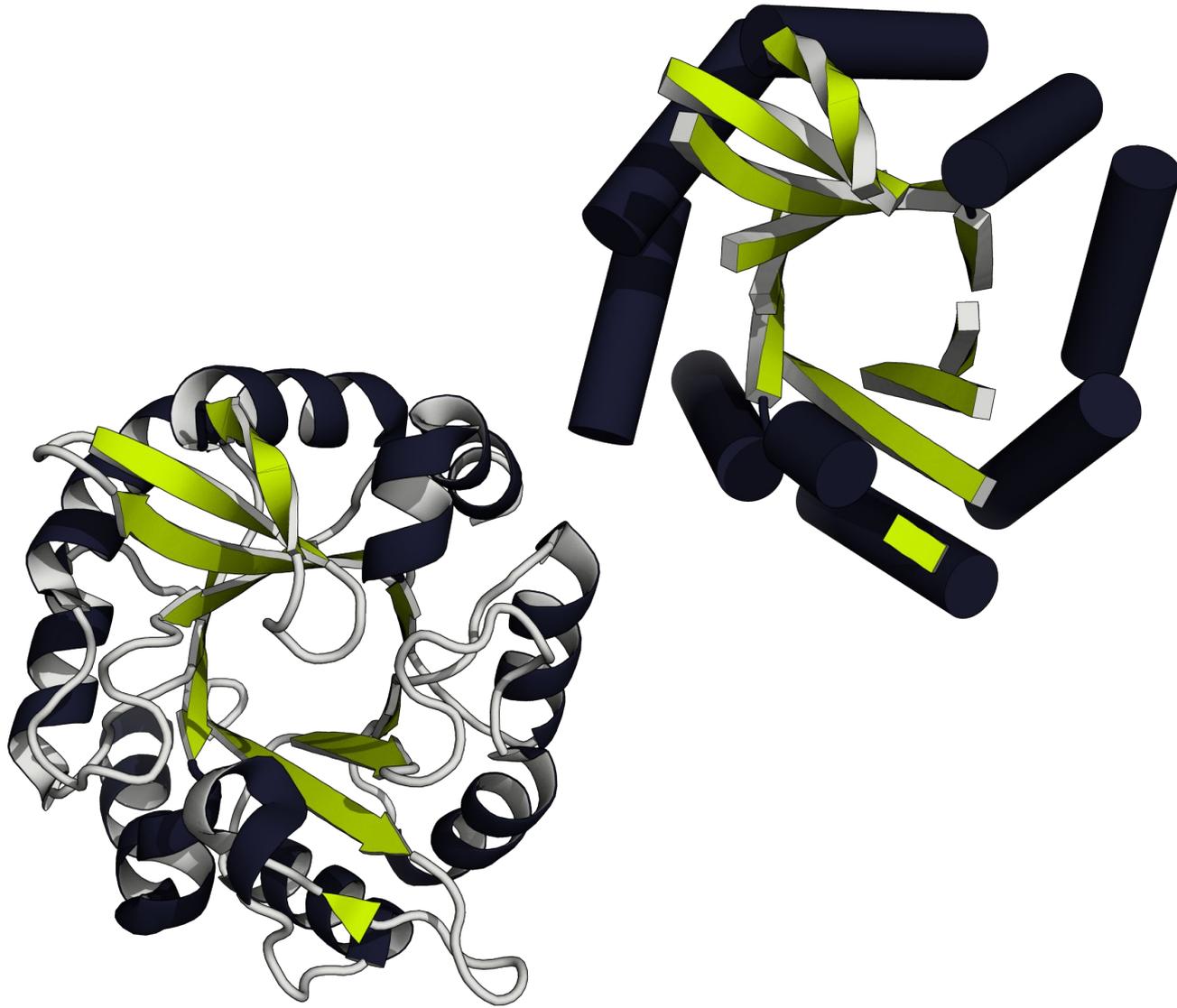
α -архитектуры: α -многогранники



$\alpha+\beta$ vs α/β



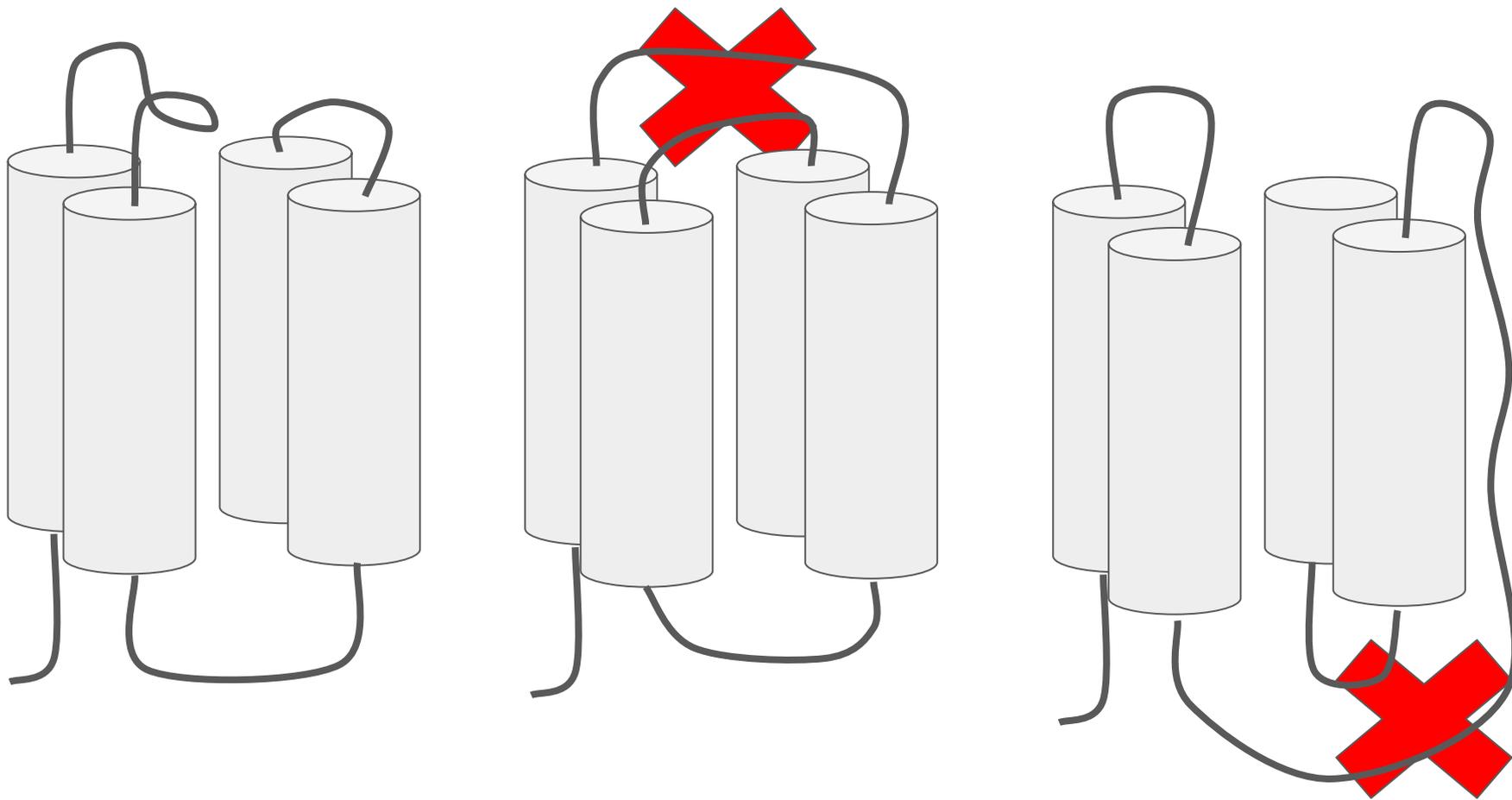
α/β



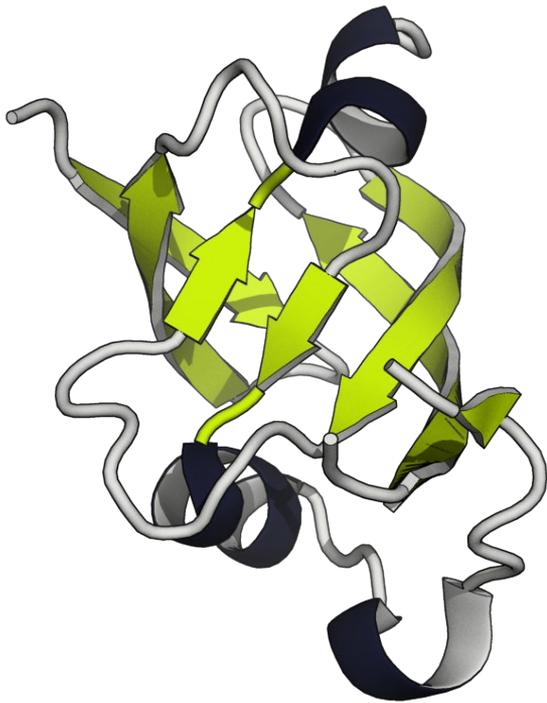
$\alpha+\beta$



Топология белковой цепи



Топология белковой цепи

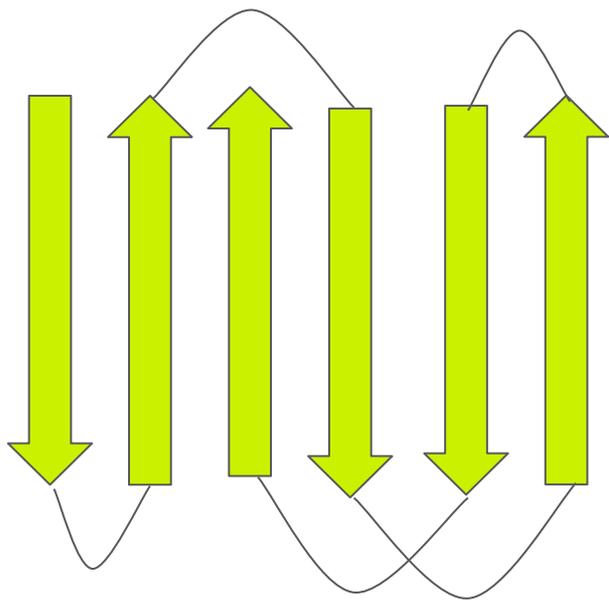


Кислая протеаза



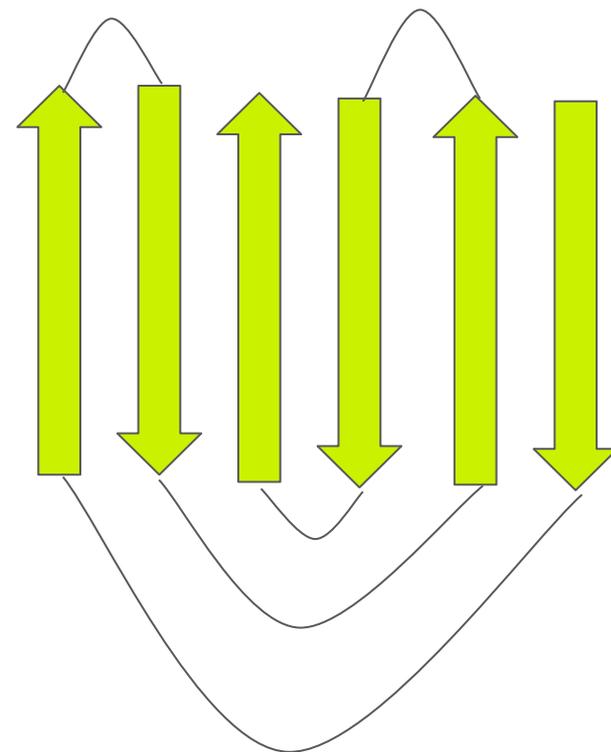
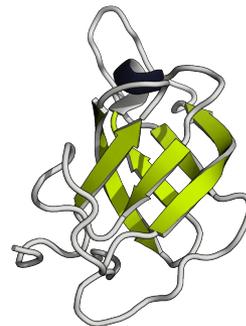
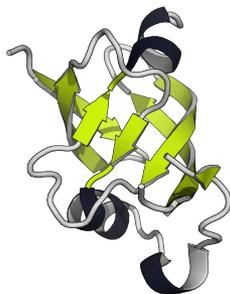
Сериновая протеаза

Топология белковой цепи



126354

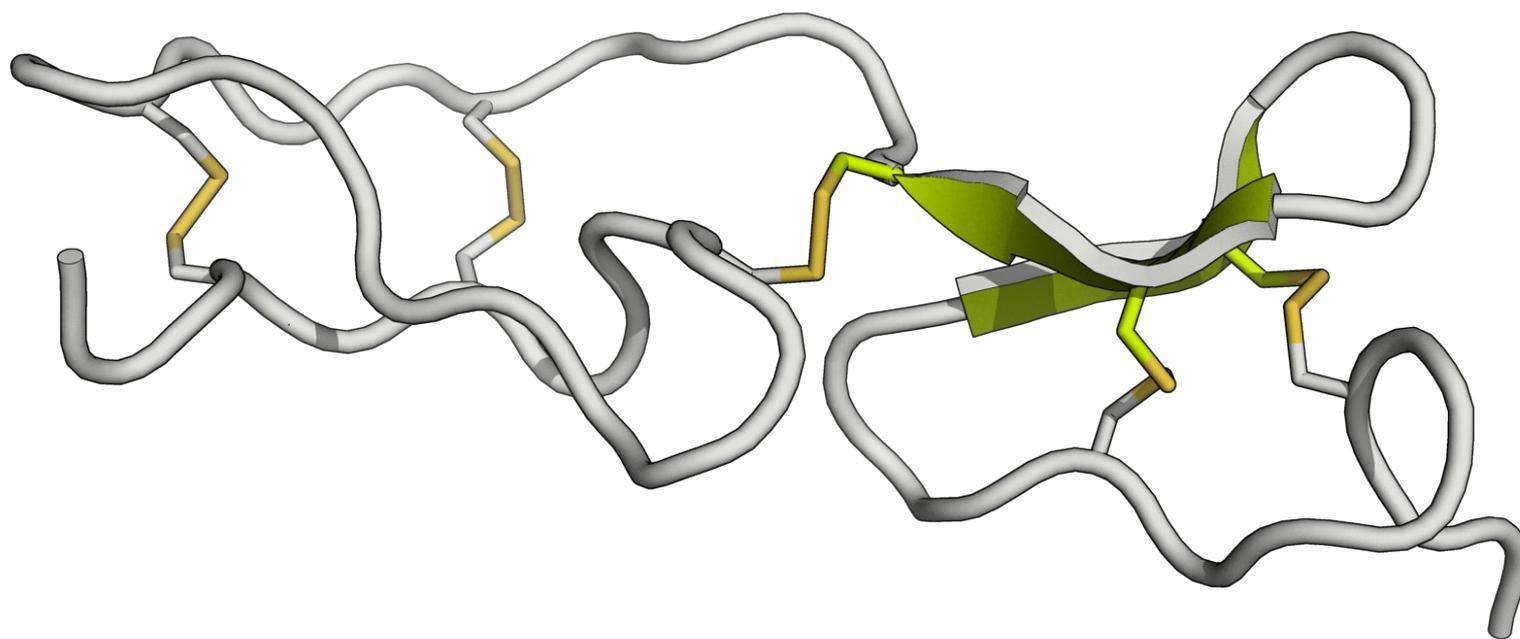
Кислая протеаза



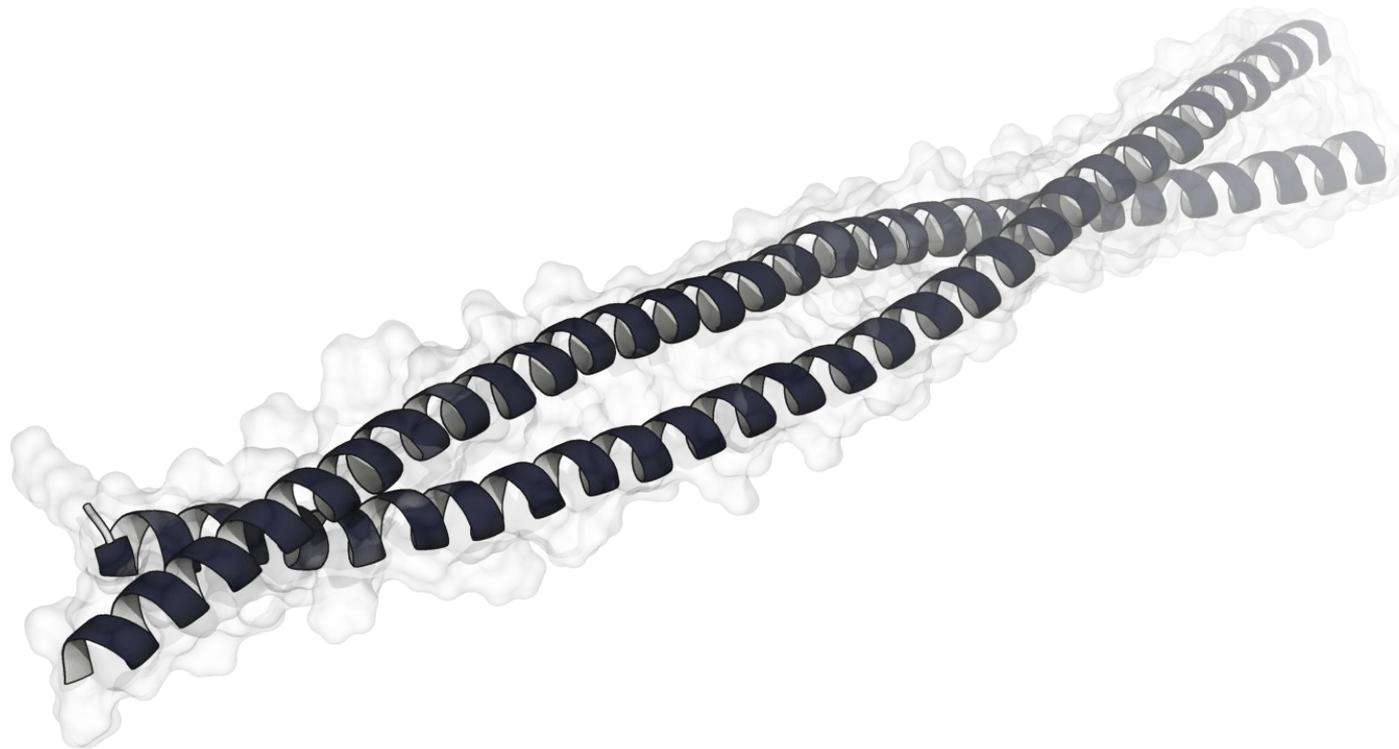
236541

Сериновая протеаза

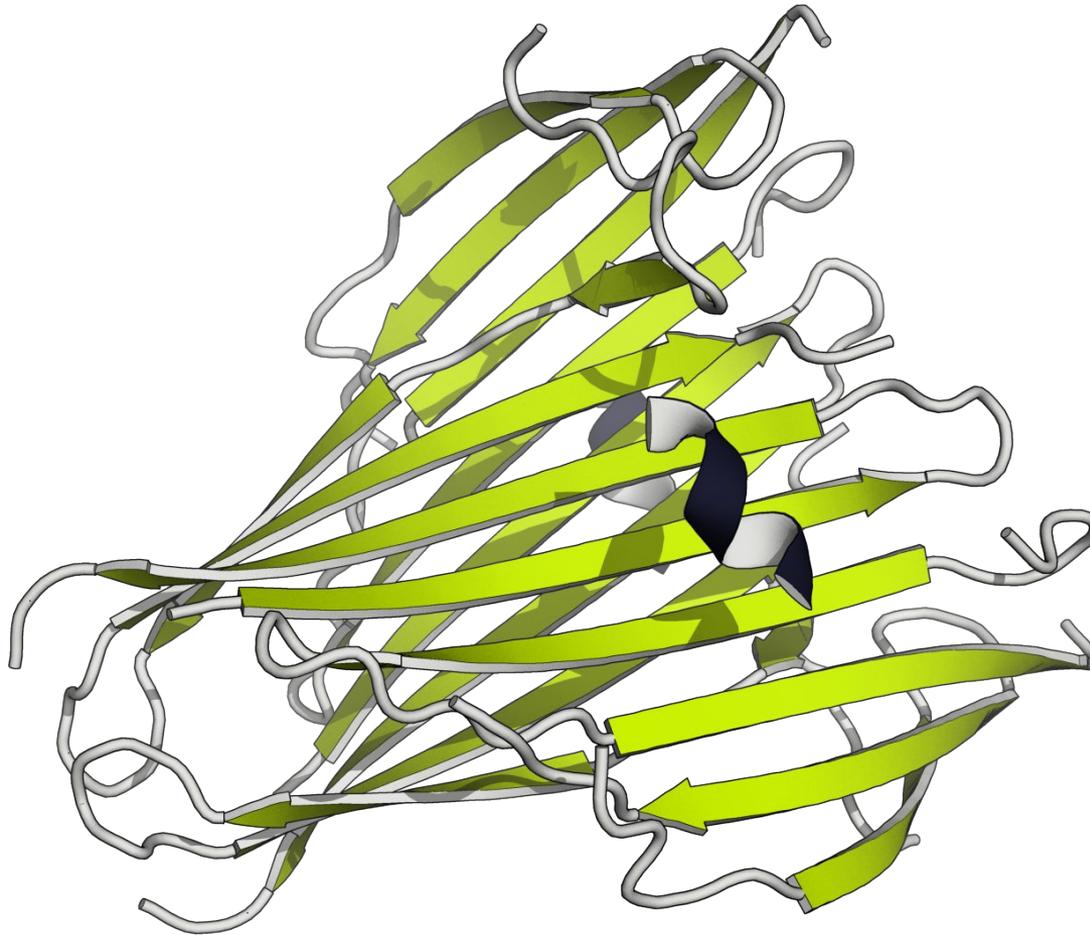
Глобулярные белки с нестандартной укладкой



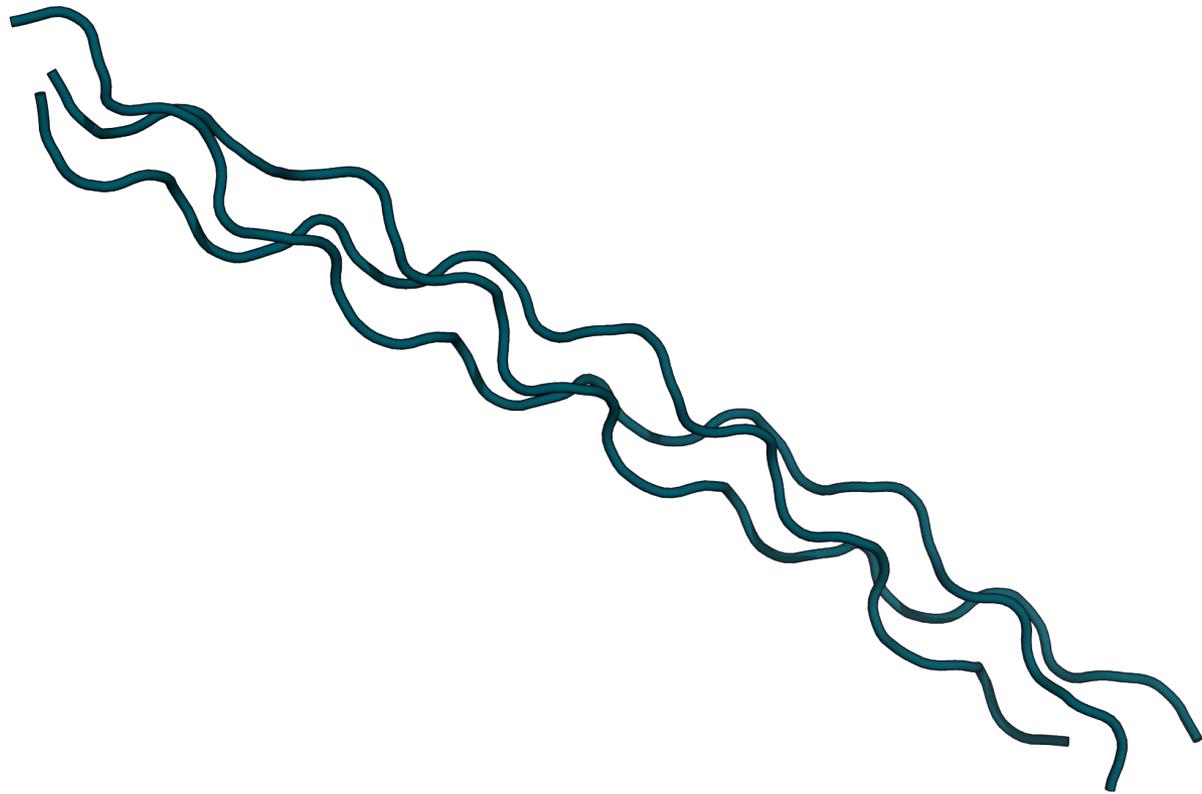
Фибриллярные белки: α -белки



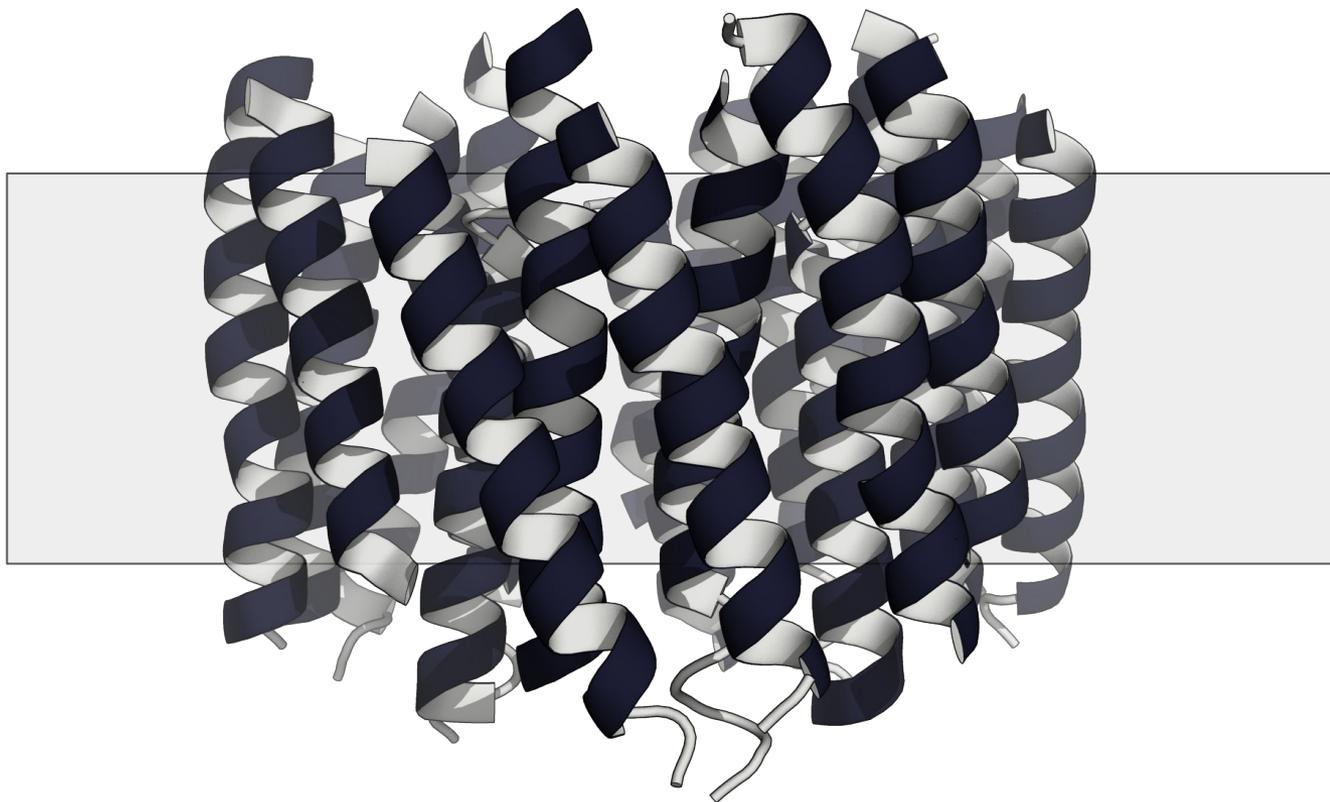
Фибриллярные белки: β -белки



Фибриллярные белки: полипролиновые спирали



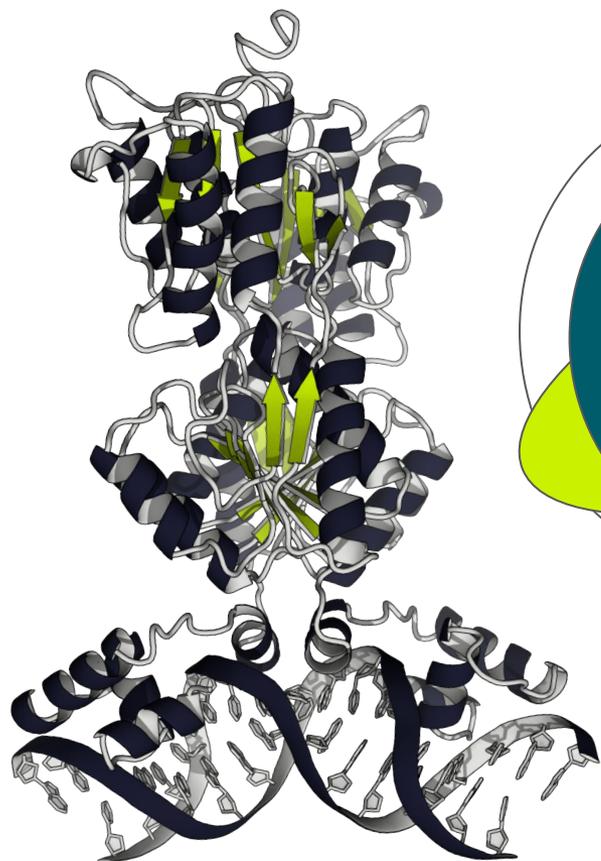
Мембранные белки: α -белки



Мембранные белки: β -белки

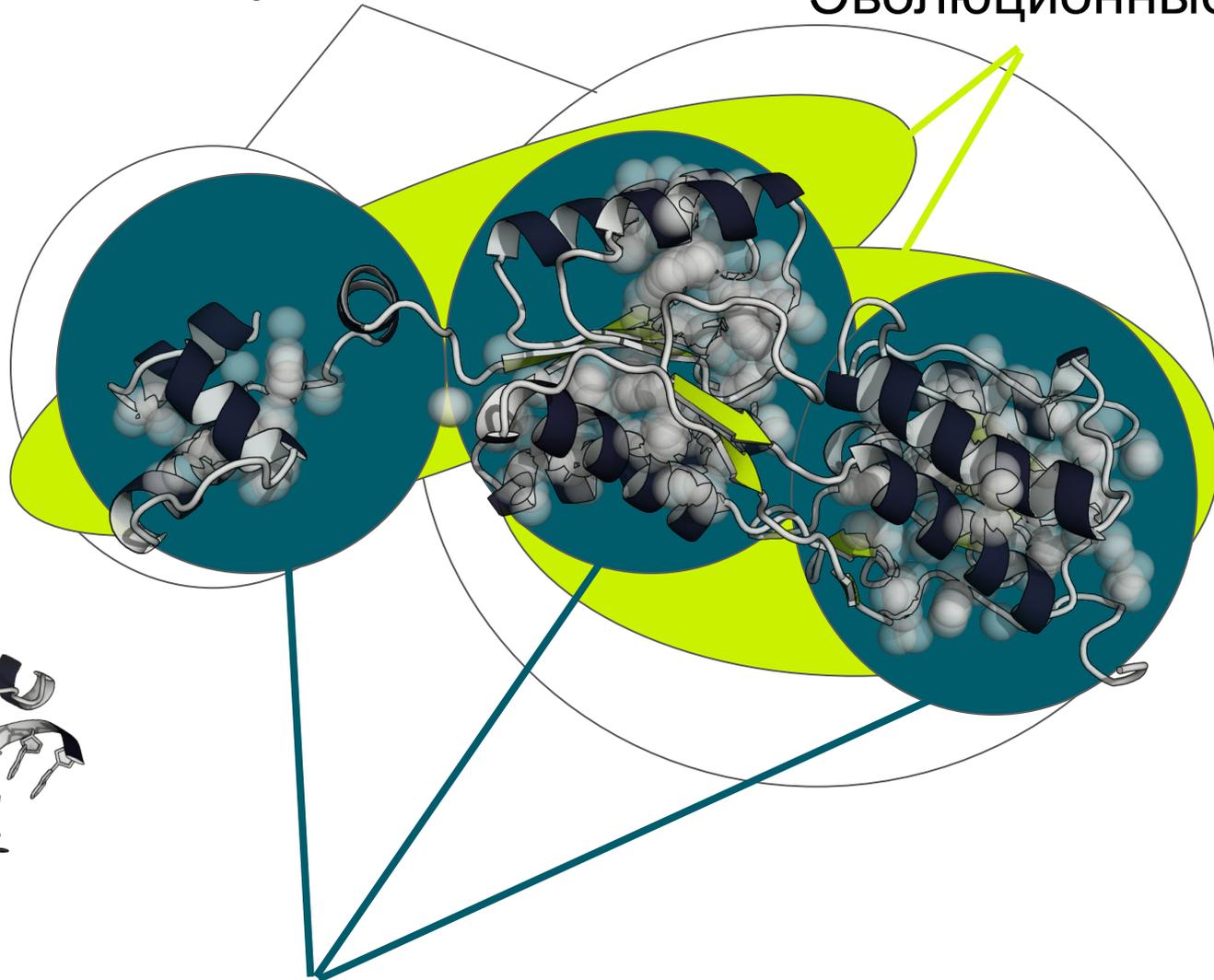


Домены



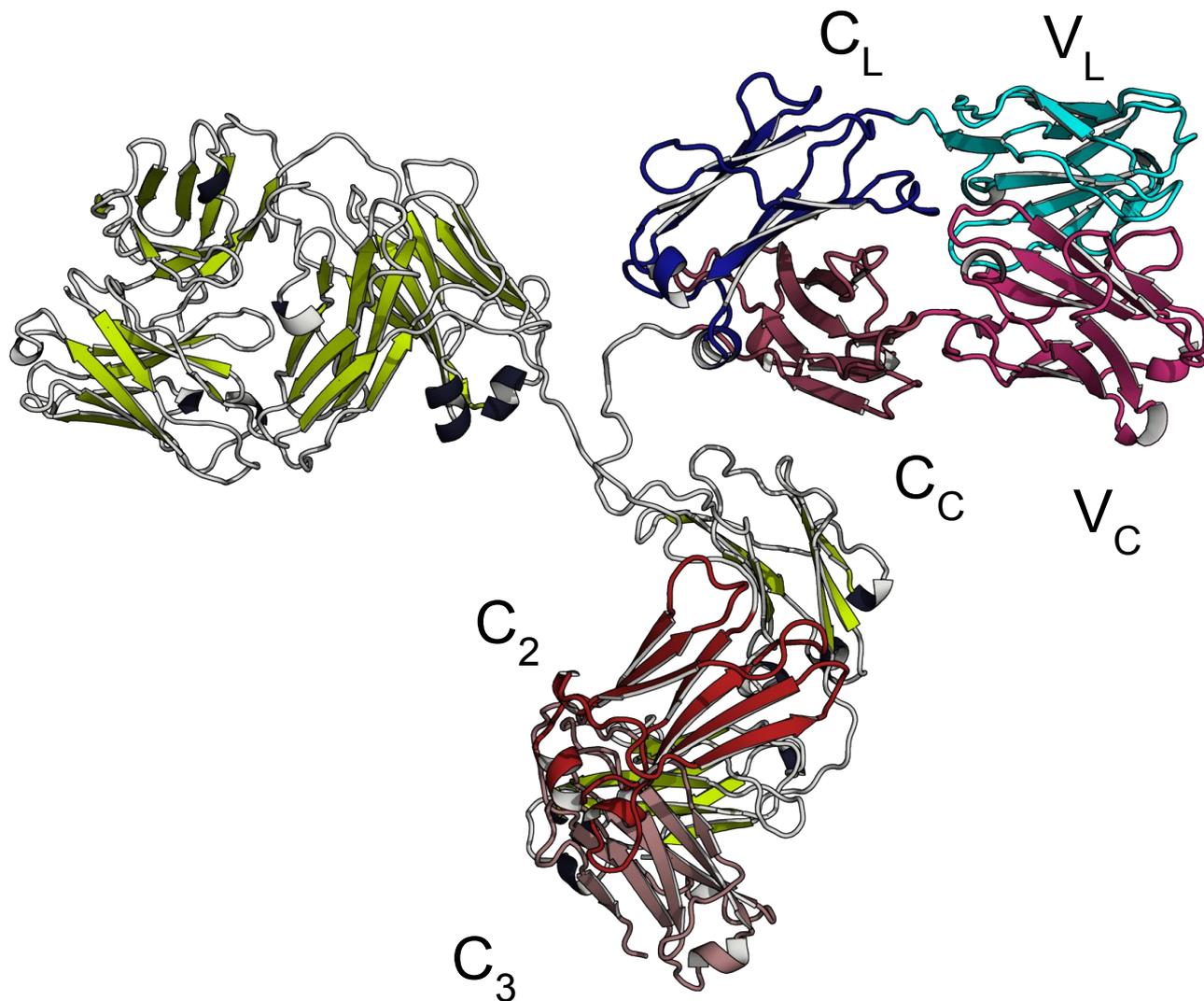
Функциональные

Эволюционные



Структурные

Примеры многодоменных белков



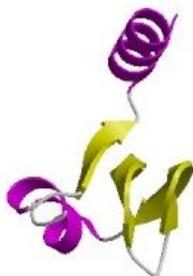
Superfamily Comparison

Select a CATH node...

A 3-Layer(aba) Sandwich

3.40

CATH ID	3.40
Topologies	126
Superfamilies	577
Domains	86984
Example Domain	2hbaA00 [PDB]



Top of CATH Hierarchy (4 Classes)

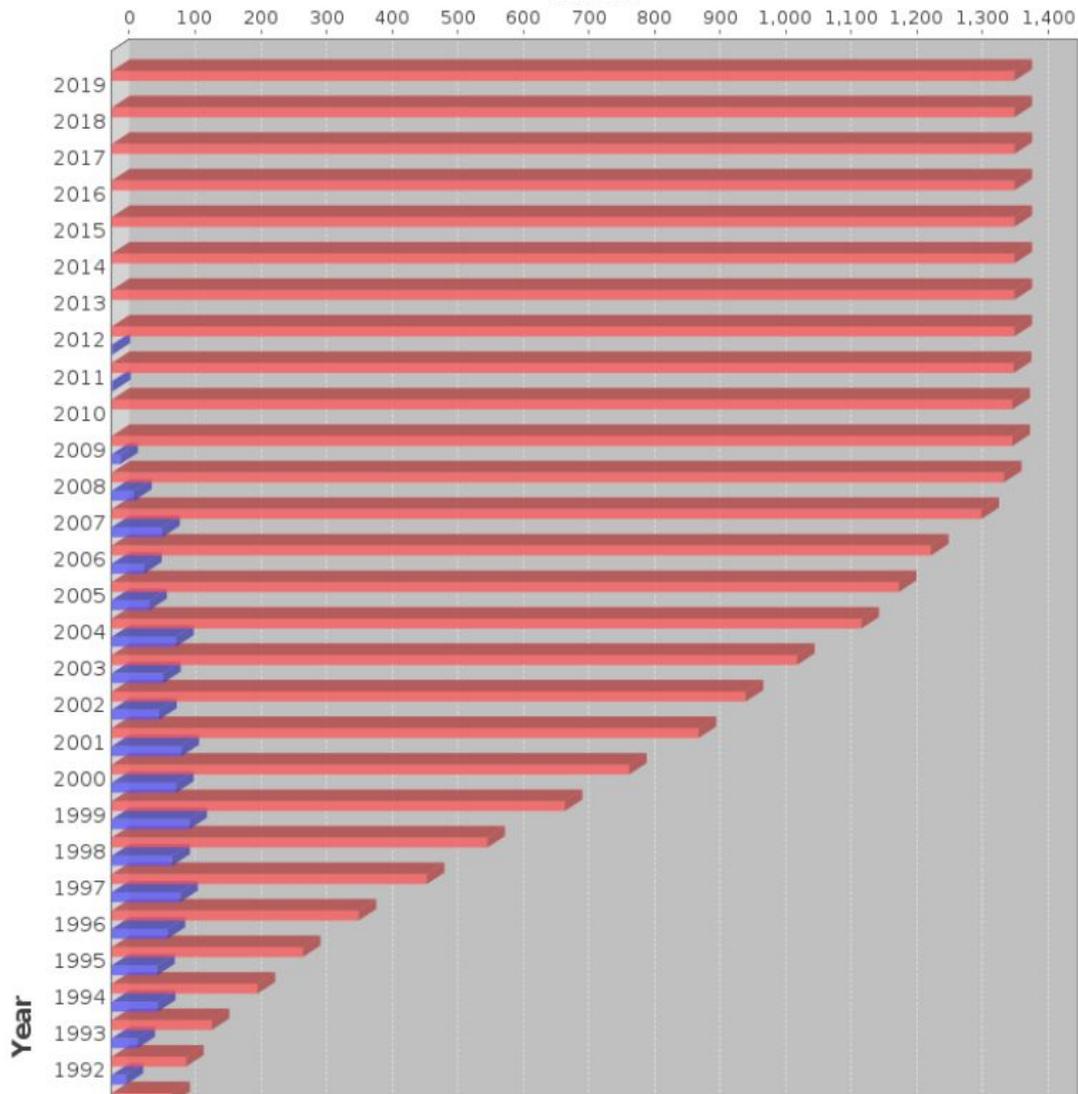
- ▶ **C** 1 Mainly Alpha *5 Architectures, 405 Folds, 2174 Superfamilies, 90302 Domains*
- ▶ **C** 2 Mainly Beta *21 Architectures, 244 Folds, 1395 Superfamilies, 110260 Domains*
- ▶ **C** 3 Alpha Beta *14 Architectures, 634 Folds, 2428 Superfamilies, 229776 Domains*
 - ▶ **A** 3.10 Roll *60 Folds, 248 Superfamilies, 16507 Domains*
 - ▶ **A** 3.15 Super Roll *3 Folds, 7 Superfamilies, 56 Domains*
 - ▶ **A** 3.20 Alpha-Beta Barrel *18 Folds, 63 Superfamilies, 16668 Domains*
 - ▶ **A** 3.30 2-Layer Sandwich *224 Folds, 1178 Superfamilies, 66583 Domains*
 - ▶ **A** 3.40 3-Layer(aba) Sandwich *126 Folds, 577 Superfamilies, 86984 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.5 Ribosomal Protein L9; domain 1 *10 Superfamilies, 292 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.10 DNA Methylphosphotriester Repair Domain *1 Superfamilies, 5 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.20 Severin *2 Superfamilies, 290 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.30 Glutaredoxin *12 Superfamilies, 4013 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.33 Pathogenesis-related Protein p14a *1 Superfamilies, 62 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.35 Fructose Permease *1 Superfamilies, 15 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.47 Peroxisomal Thiolase; Chain A, domain 1 *2 Superfamilies, 1877 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.50 Rossmann fold *298 Superfamilies, 52880 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.80 Lysozyme-like *1 Superfamilies, 257 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.91 Restriction Endonuclease *9 Superfamilies, 265 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.109 NADH Oxidase *3 Superfamilies, 288 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.120 Alpha-D-Glucose-1,6-Bisphosphate; Chain A, domain 3 *1 Superfamilies, 221 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.140 Cytidine Deaminase; domain 2 *7 Superfamilies, 420 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.190 D-Maltodextrin-Binding Protein; domain 2 *18 Superfamilies, 5295 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.198 Delta-endotoxin CytB *1 Superfamilies, 16 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.210 PvuII Endonuclease; Chain A *3 Superfamilies, 35 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.220 Leucine Aminopeptidase, subunit E; domain 1 *3 Superfamilies, 484 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.225 L-fucose-1-phosphate Aldolase *1 Superfamilies, 110 Domains*
 - ▶ **T** 3.40.228 Dimethylsulfoxide Reductase; domain 2 *1 Superfamilies, 104 Domains*



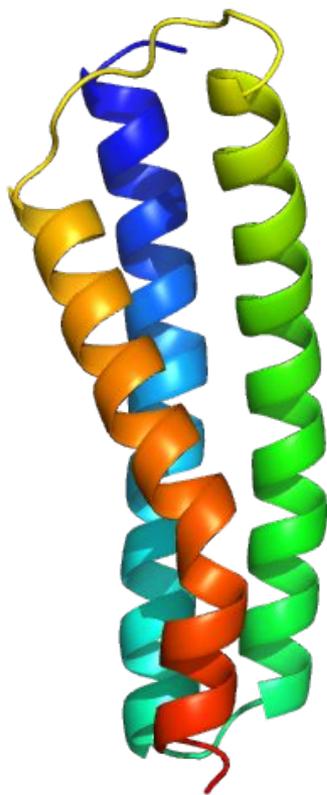
Growth Of Unique Folds (Topologies) Per Year As Defined By CATH (v4.0.0)

number of folds can be viewed by hovering mouse over the bar

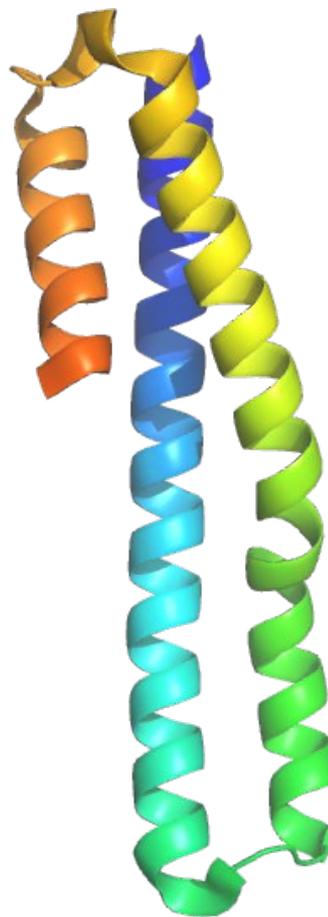
Number



Разные белки - одинаковые укладки

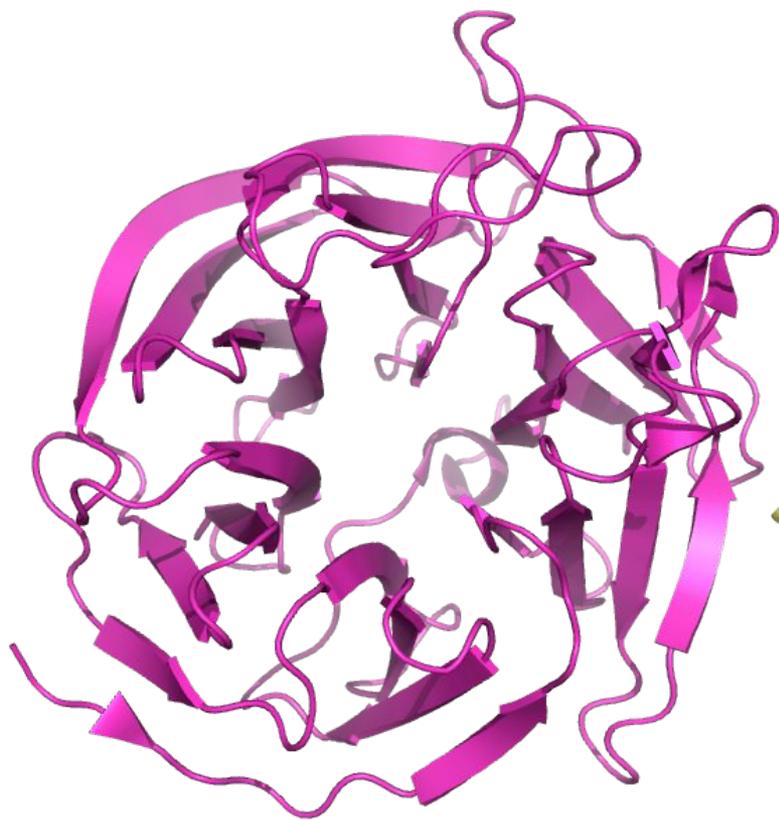


Лактаза бактерии

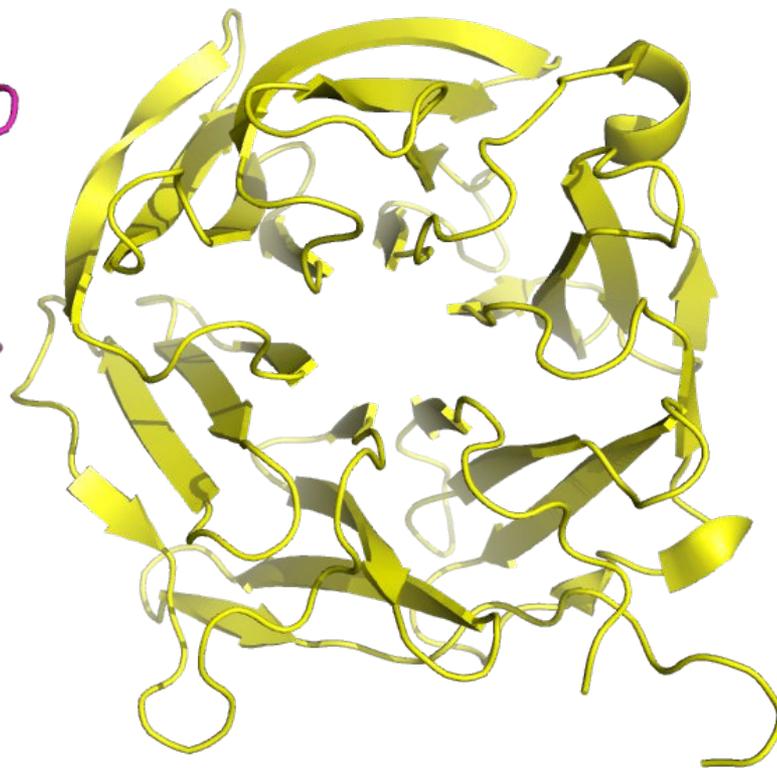


Шаперон человека

Разные белки - одинаковые укладки

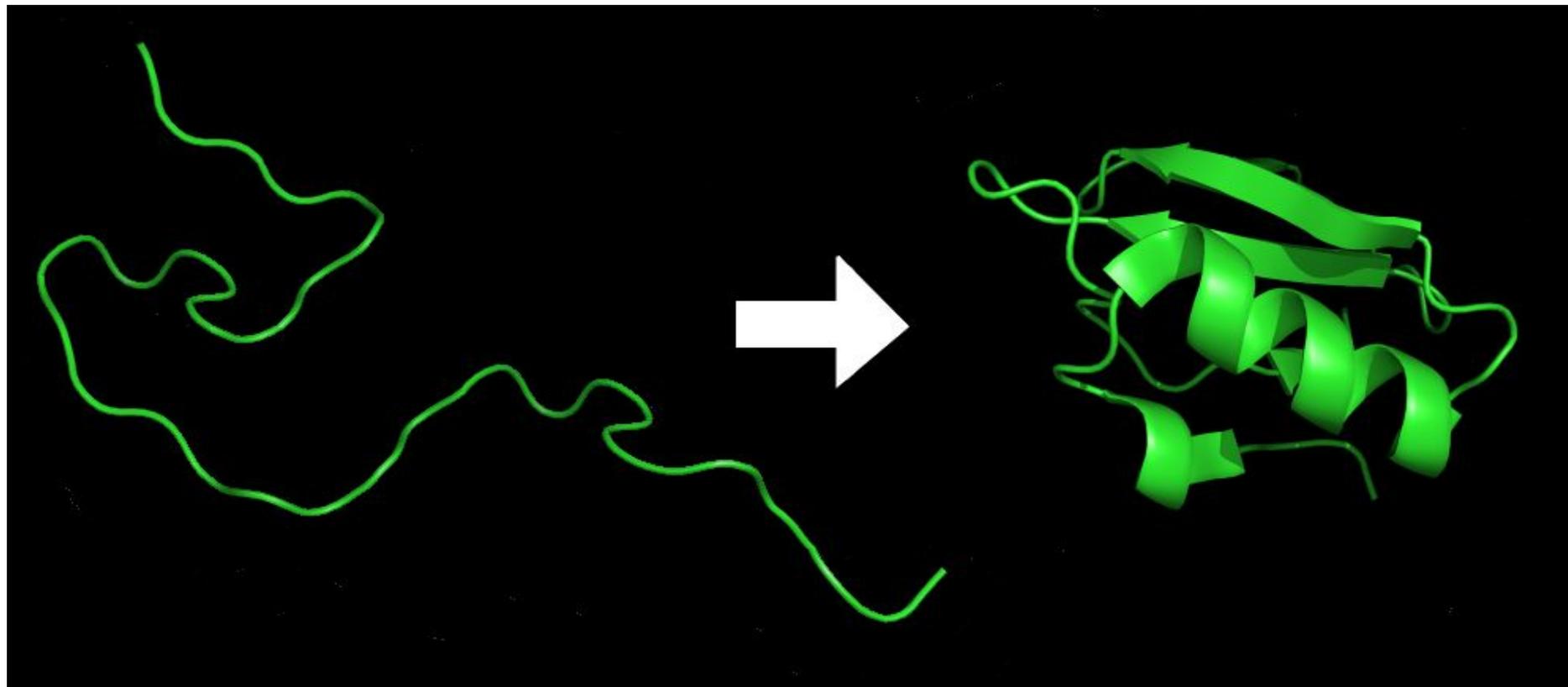


DFP-аза каракатицы

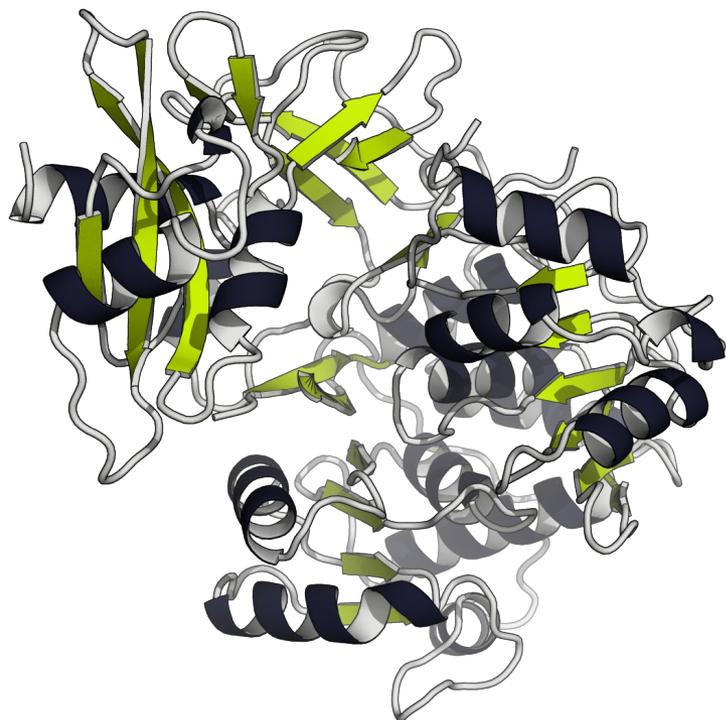


Лектин гриба

Фолдинг - процесс принятия укладки

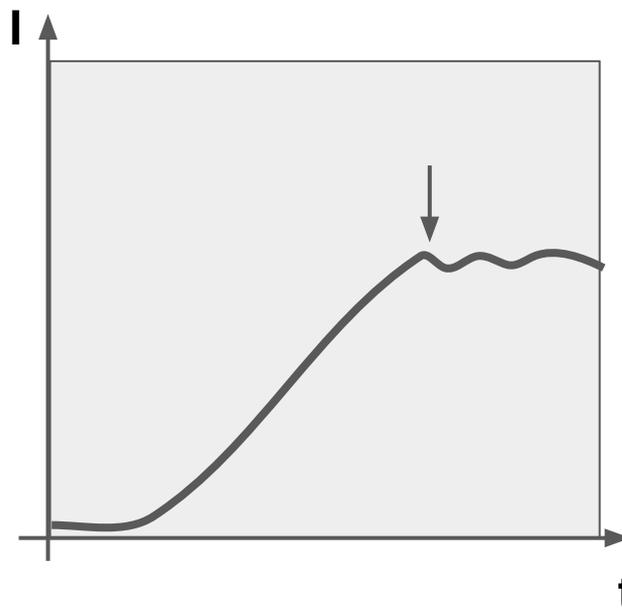


Как быстро сворачиваются белки?

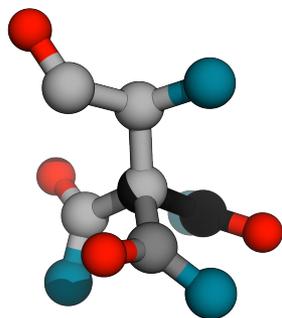


Люцифераза

люциферин + O₂ = окслюциферин + свет

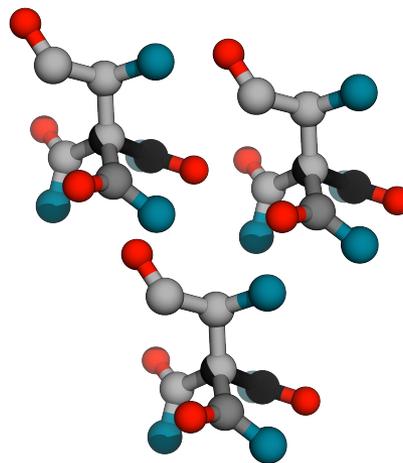
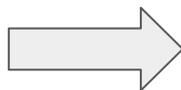


Парадокс Левинтала



1 АК ~ 10 конформаций

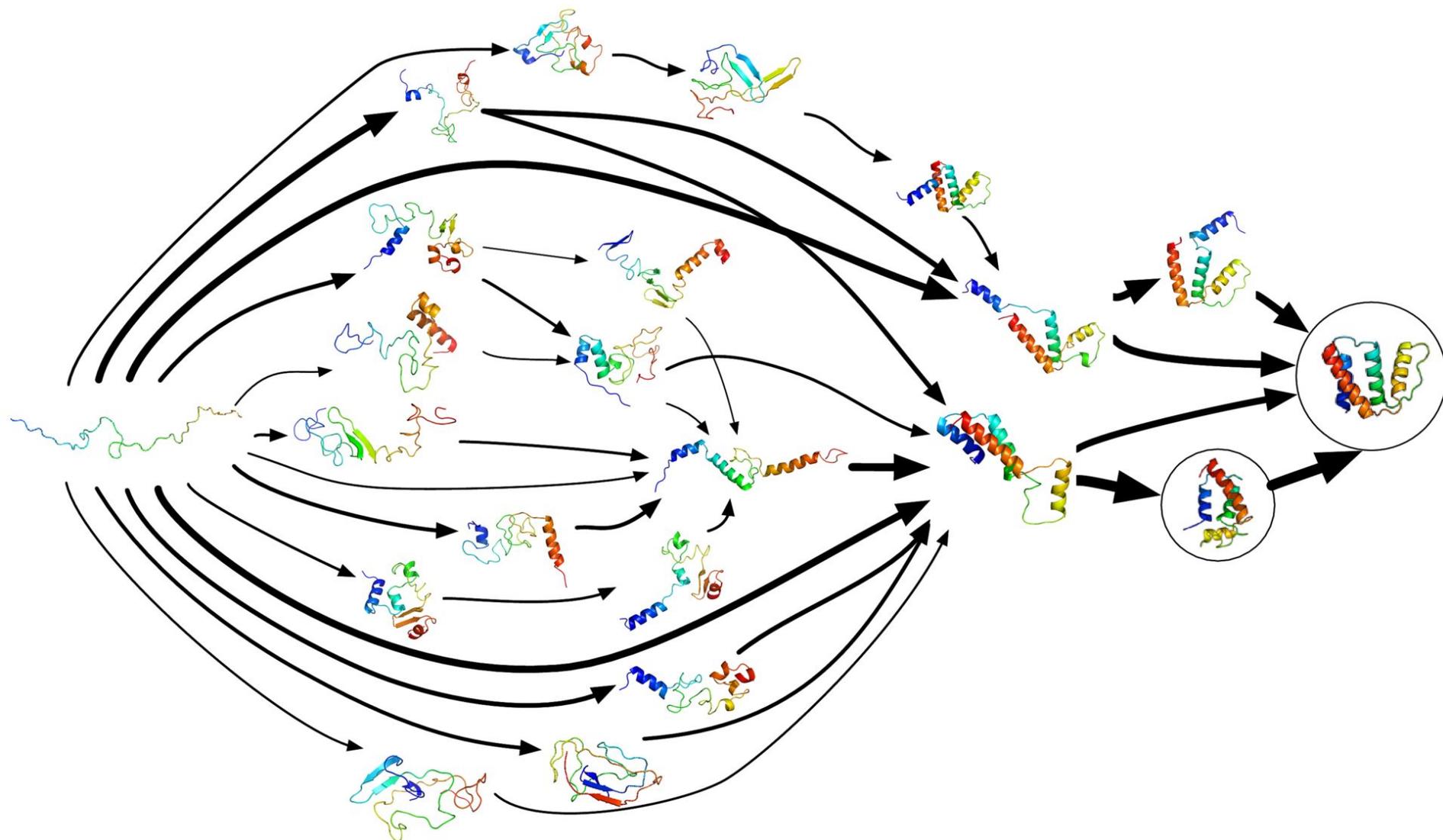
1 конформационный
переход ~ 10^{-13} с



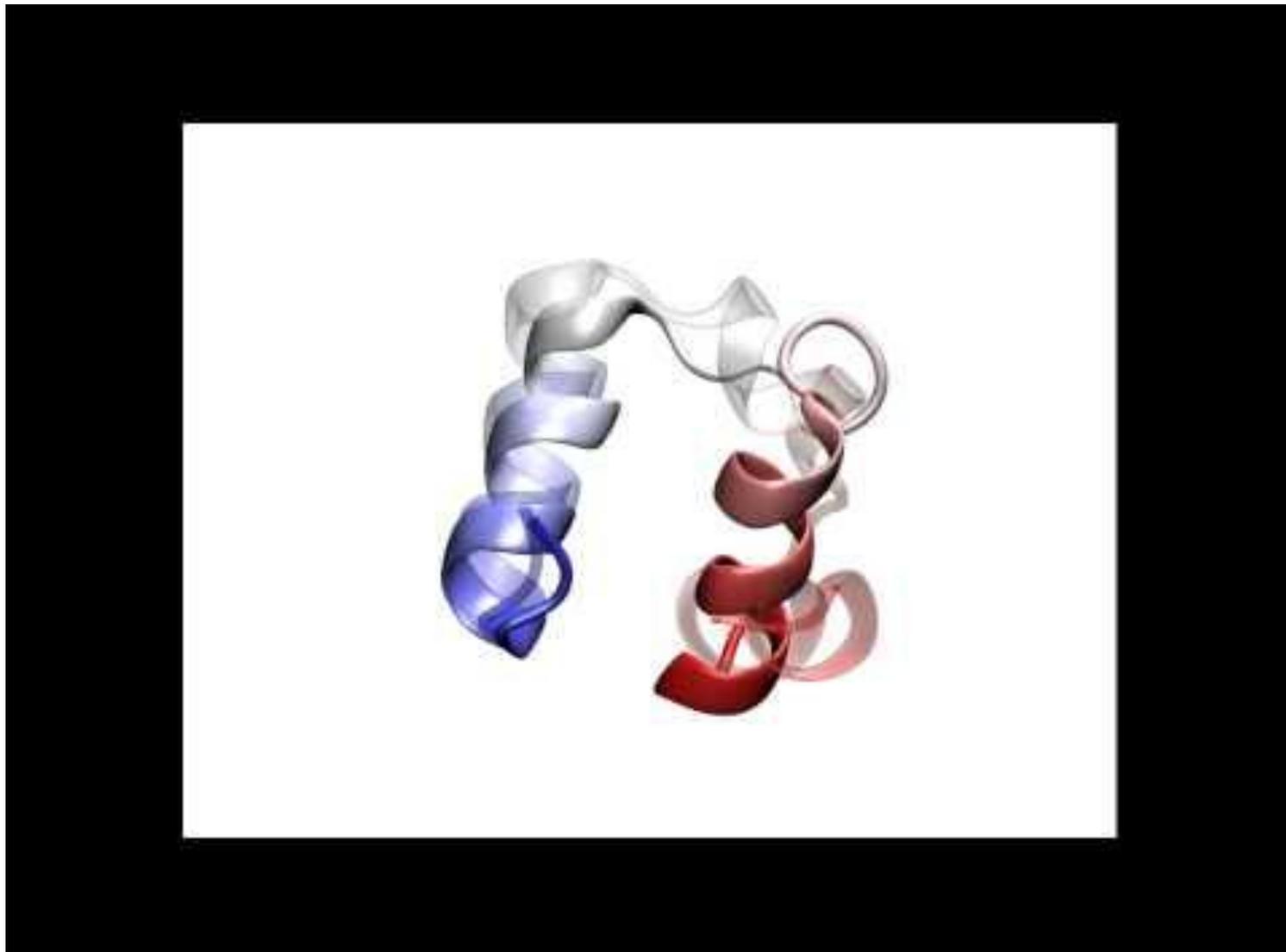
100 АК ~ 10^{100} конформаций

Поиск лучшей конформации
~ 10^{80} лет

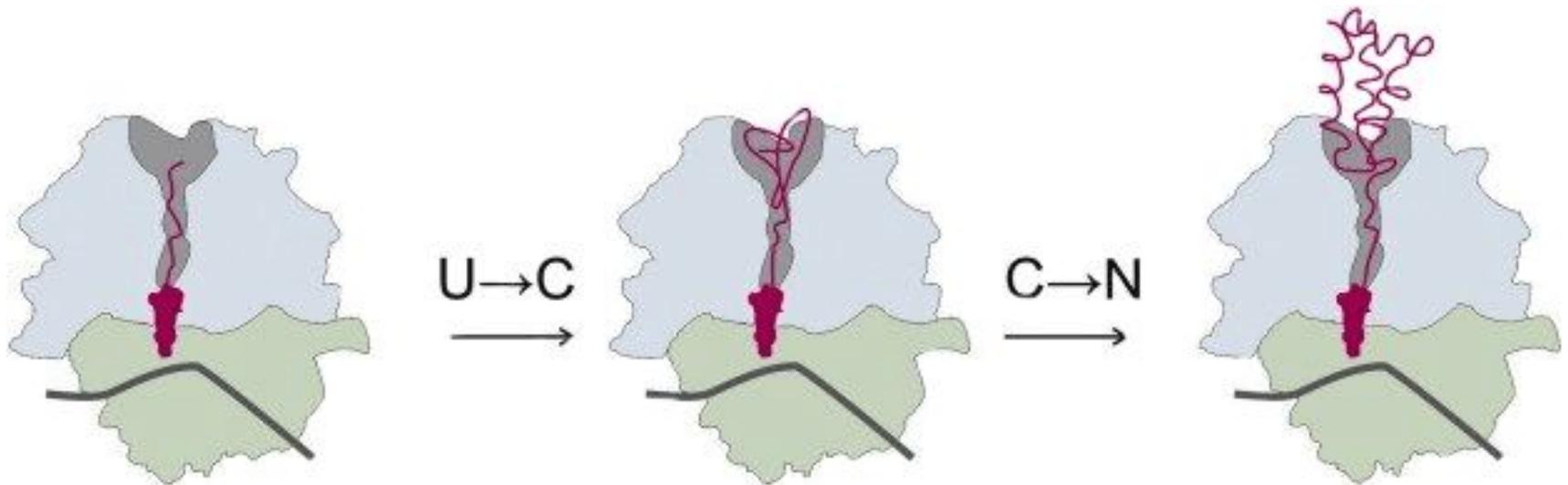
Путь фолдинга



Путь фолдинга



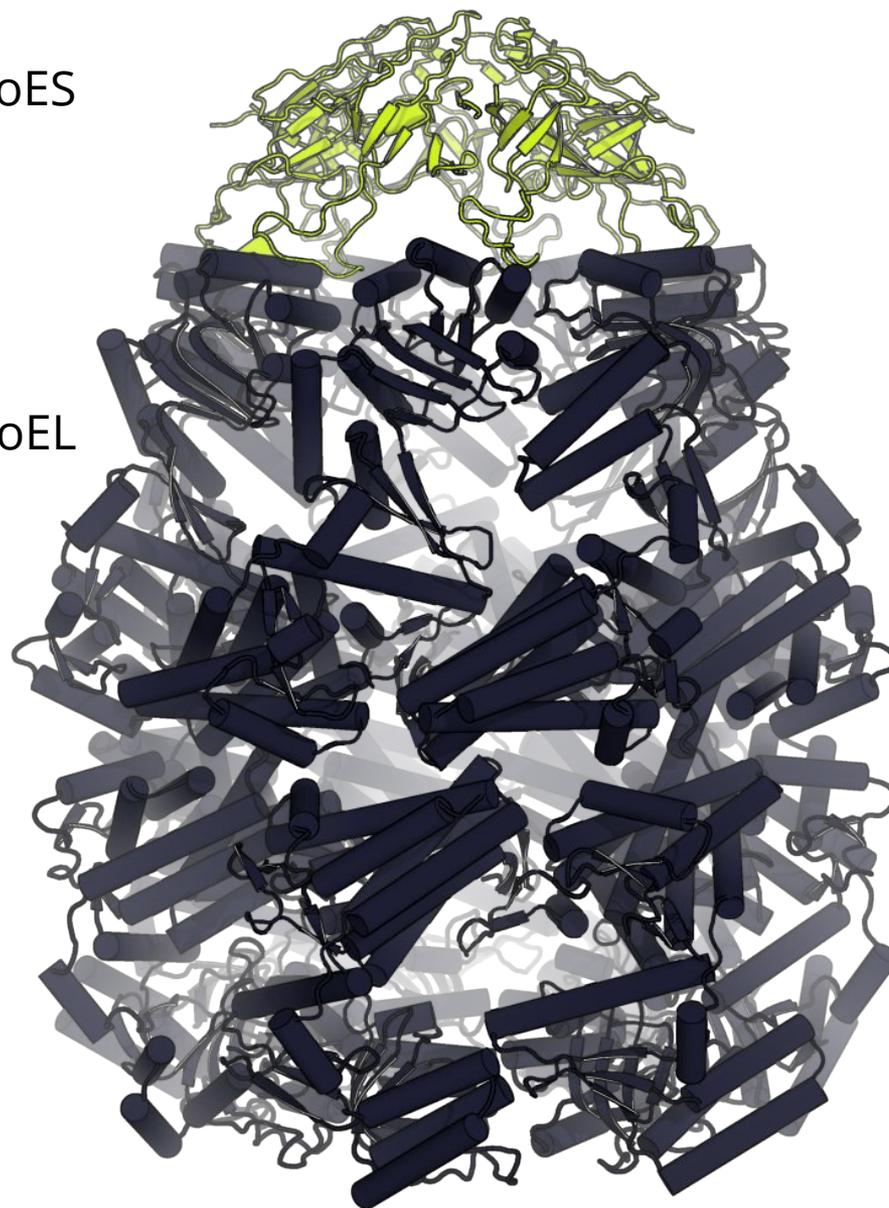
Трансляция и фолдинг



Шапероны

GroES

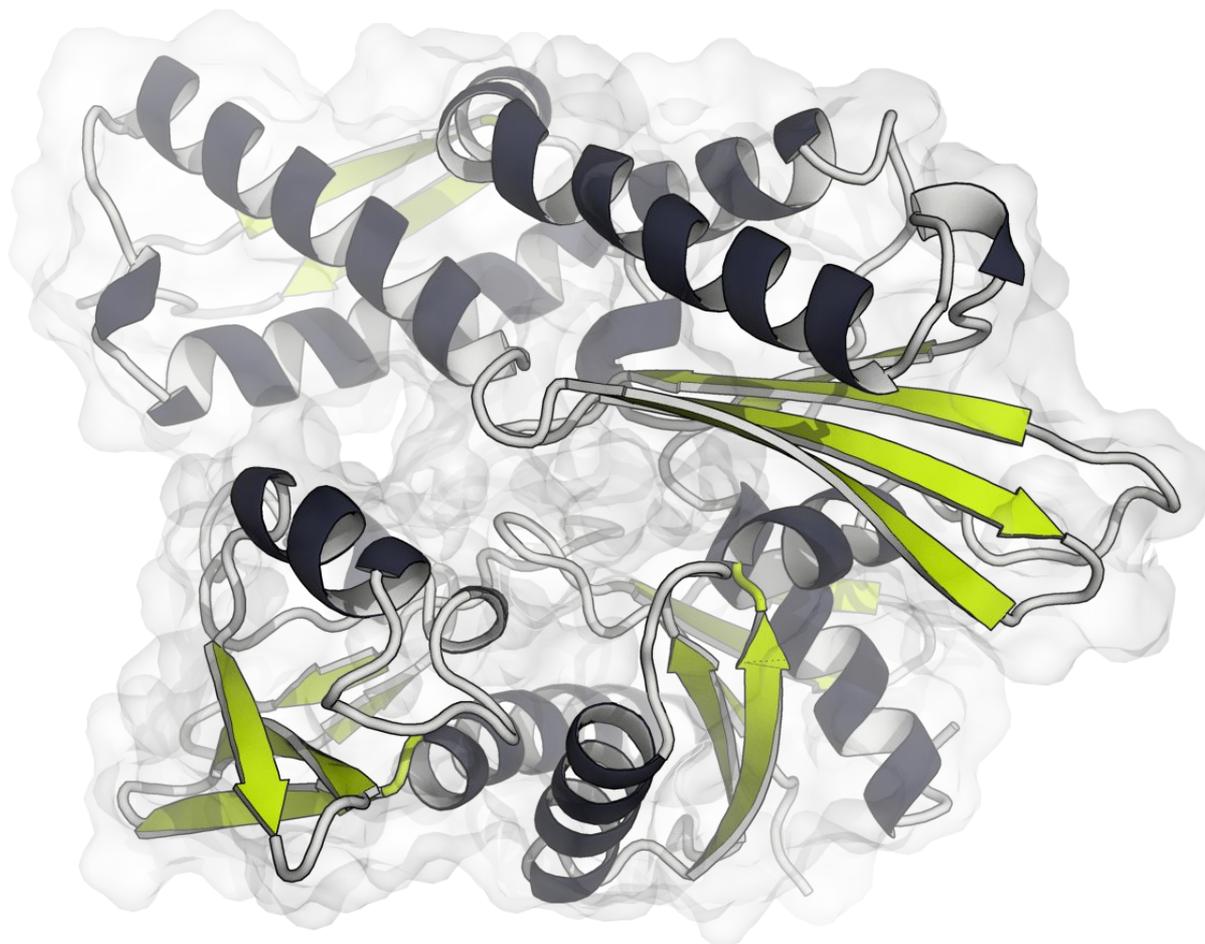
GroEL



GroEL/GroES

Создание изолированной гидрофобной среды для полного фолдинга целой молекулы белка.

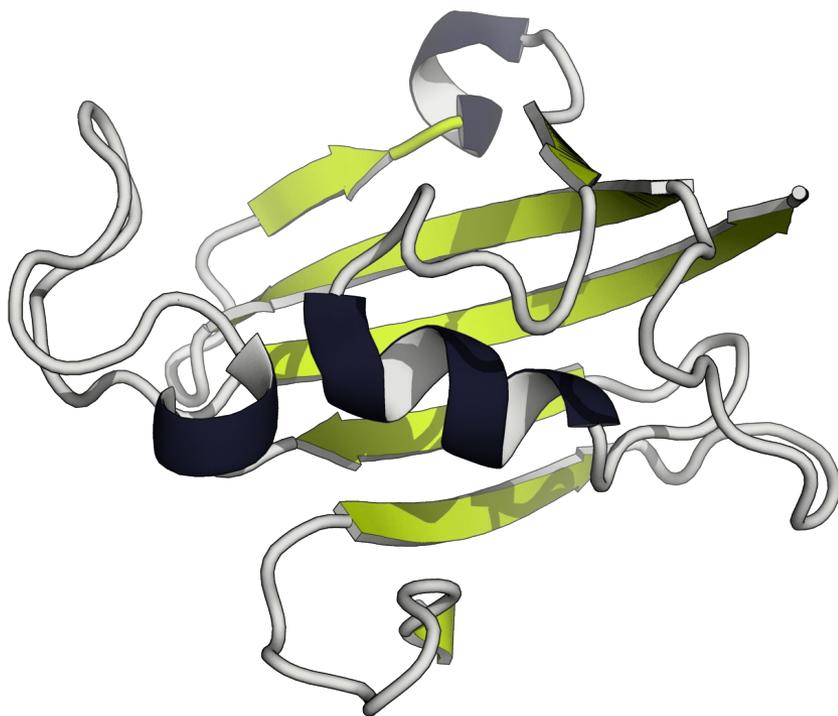
Шапероны



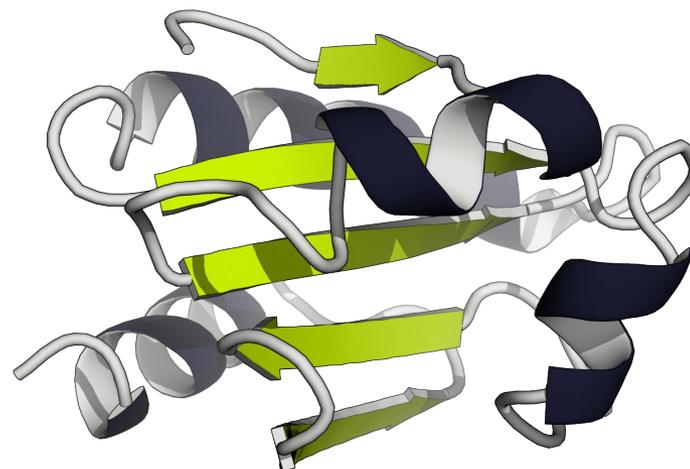
Hsp70

Защита
свежесинтезированных
петель белка от агрегации
до окончания его синтеза.

Другие ферменты

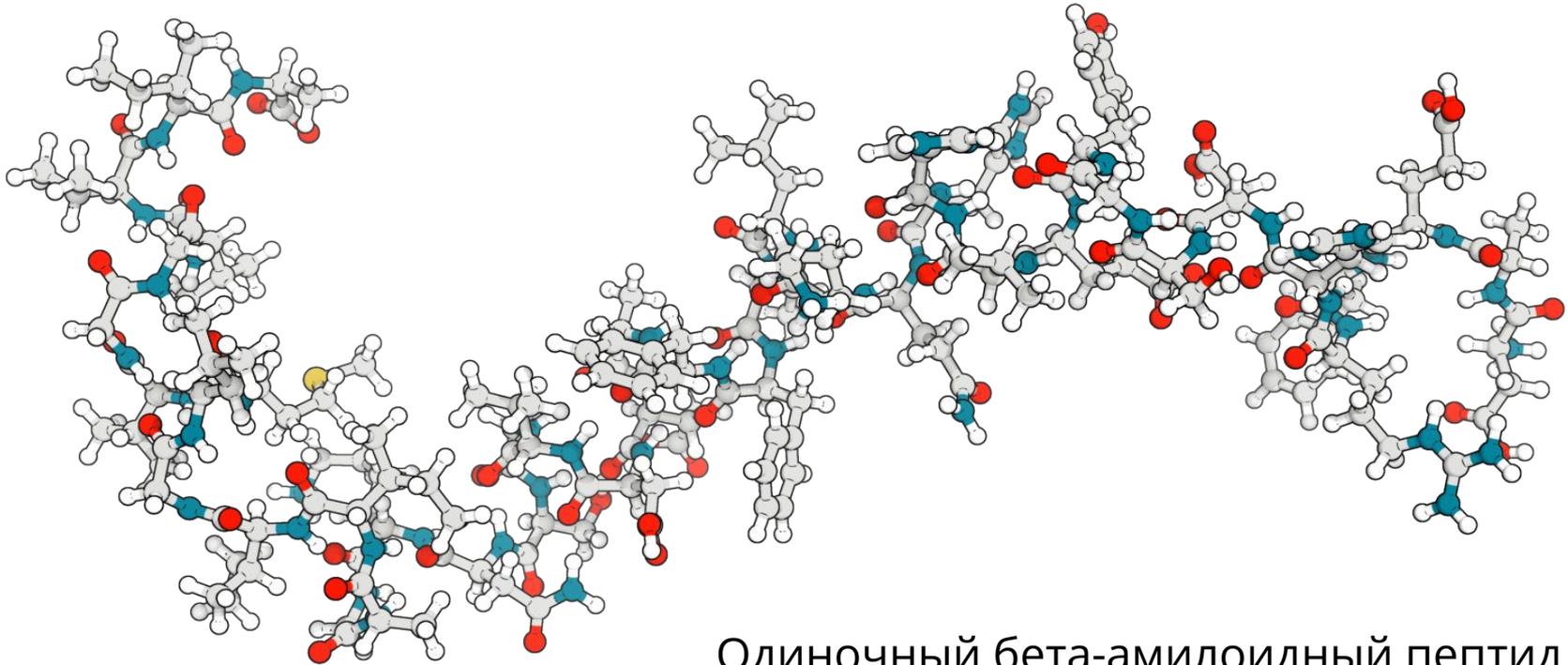


Пролил-изомераза А



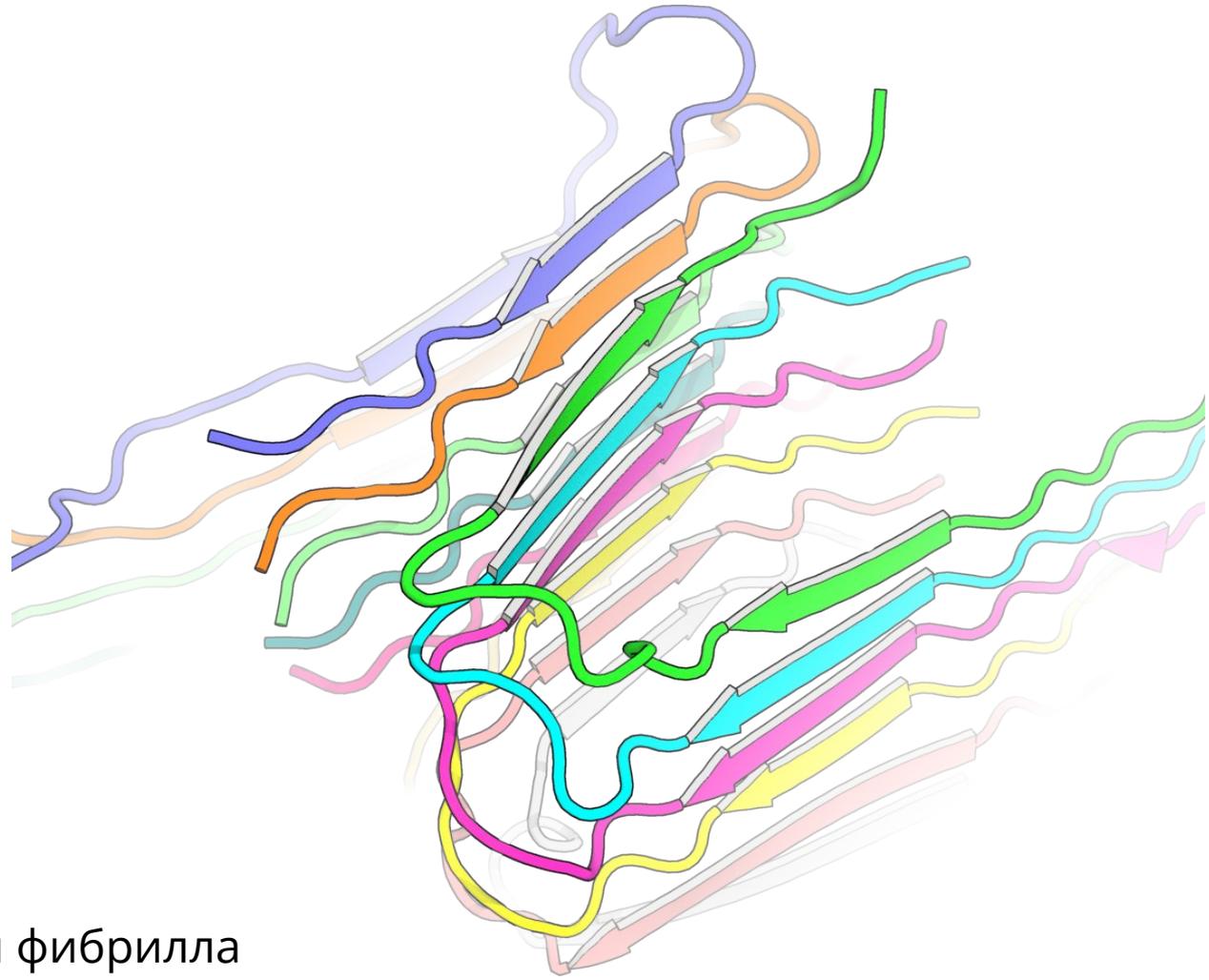
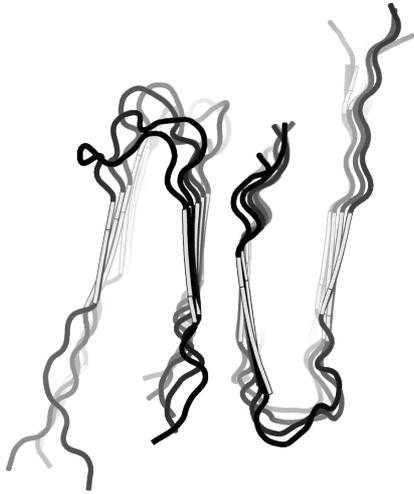
Тиоредоксин

Амилоиды



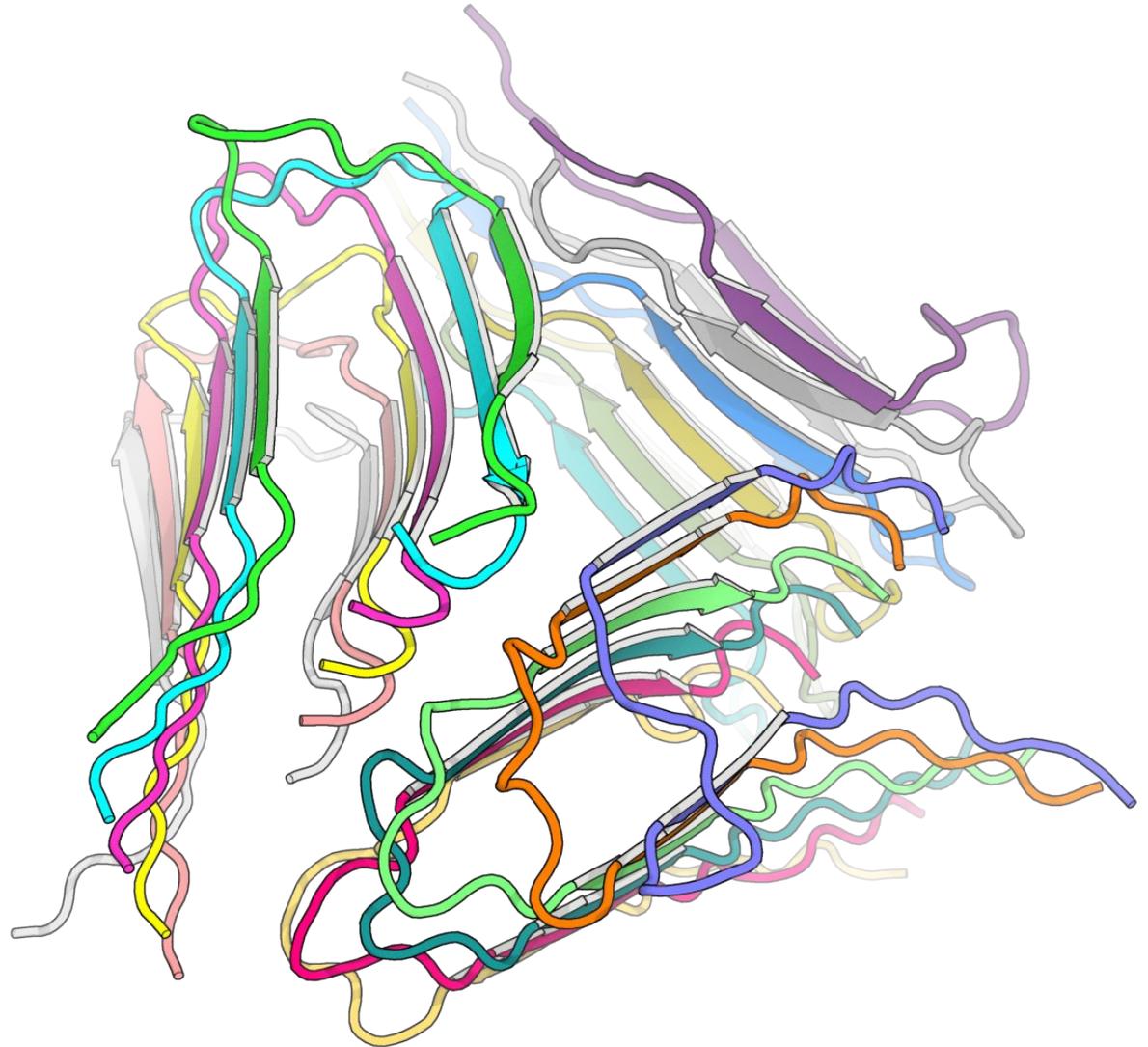
Одиночный бета-амилоидный пептид

Амилоиды



2-fold бета-амилоидная фибрилла

Амилоиды



3-fold бета-амилоидная
фибрилла

Предсказание укладки белка

CASP8 target 512-D1
all models
(3dsm)

