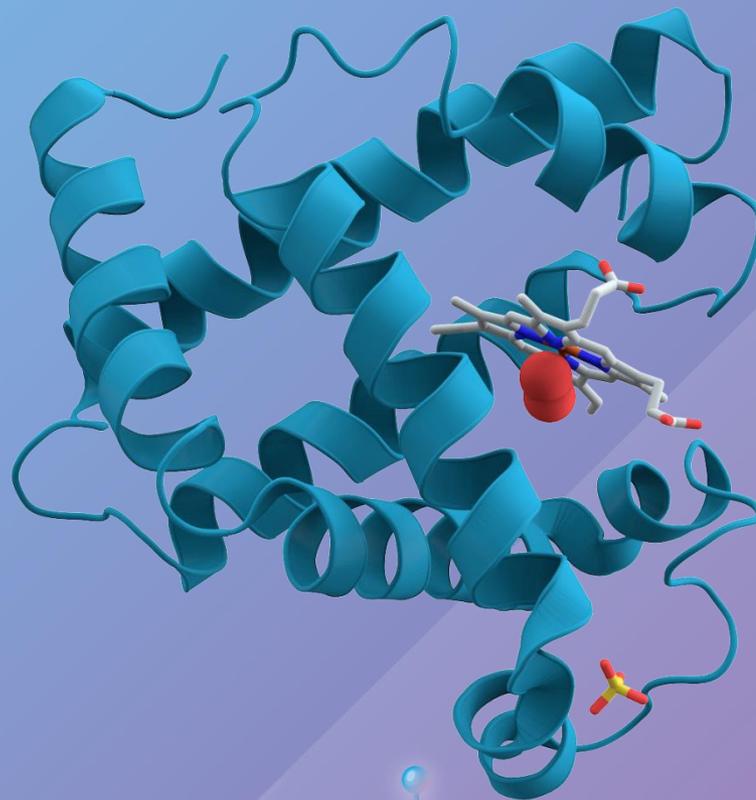


Белки: синтез, структура, фолдинг



АКАДЕМИЯ ХИМИИ

Ягофаров
Михаил
Искандерович

Что такое жизнь?

U've been visited by:
2nd law of
thermodynamics
police

no ticket
today, but
you better
be careful

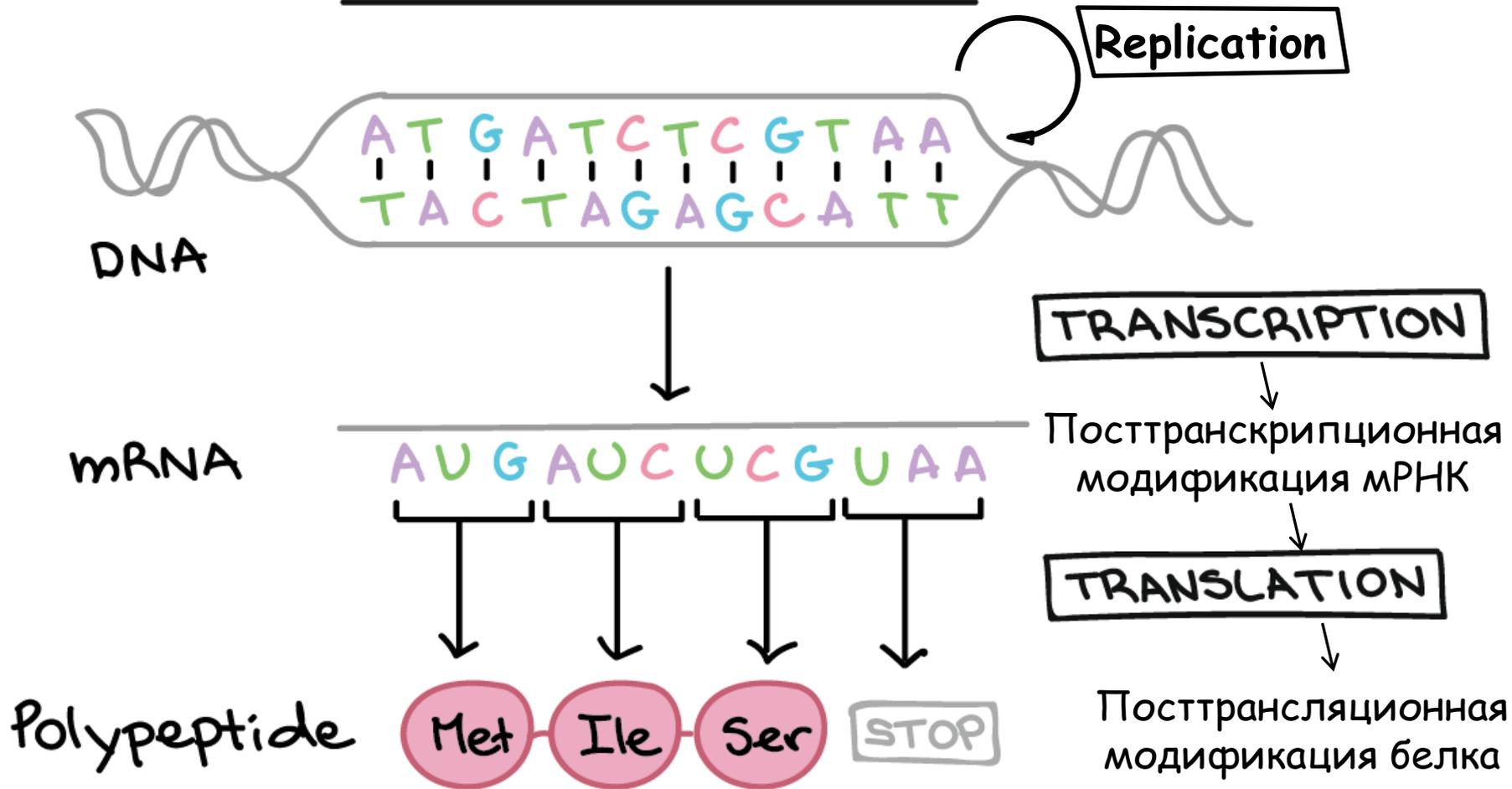
С точки зрения второго начала термодинамики, жизнь — это процесс или система, вектор развития которой противоположен по направлению остальным, «неживым» объектам вселенной, и направлен на уменьшение собственной энтропии.

Отличия живого от неживого: организация, метаболизм, рост, адаптация, реакция на раздражители, воспроизводство

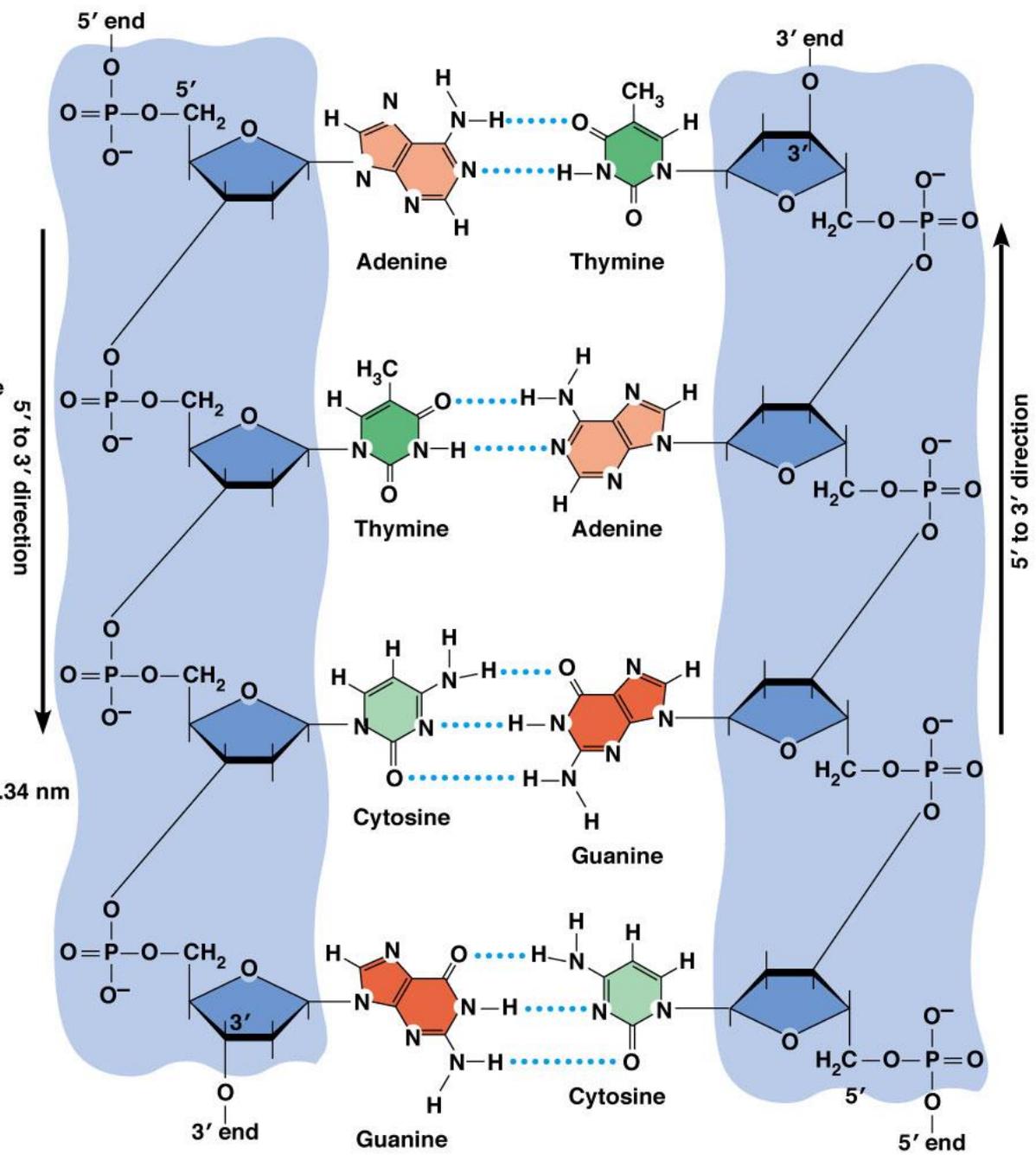
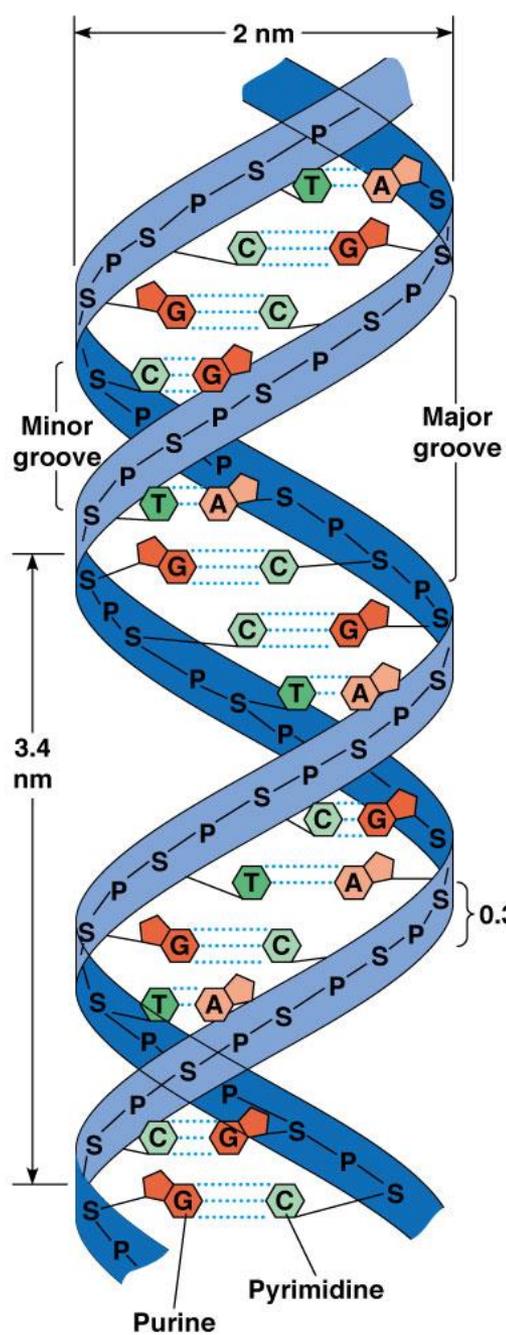
«Жизнь есть способ существования **белковых** тел, существенным моментом которого является постоянный обмен веществ с окружающей их внешней природой, причём с прекращением этого обмена веществ прекращается и жизнь, что приводит к разложению **белка**»

Ф. Энгельс

THE CENTRAL DOGMA



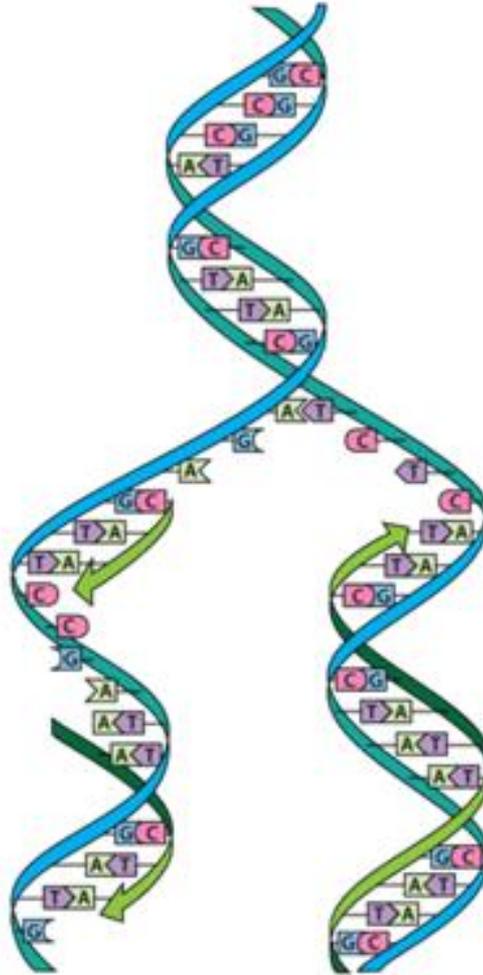
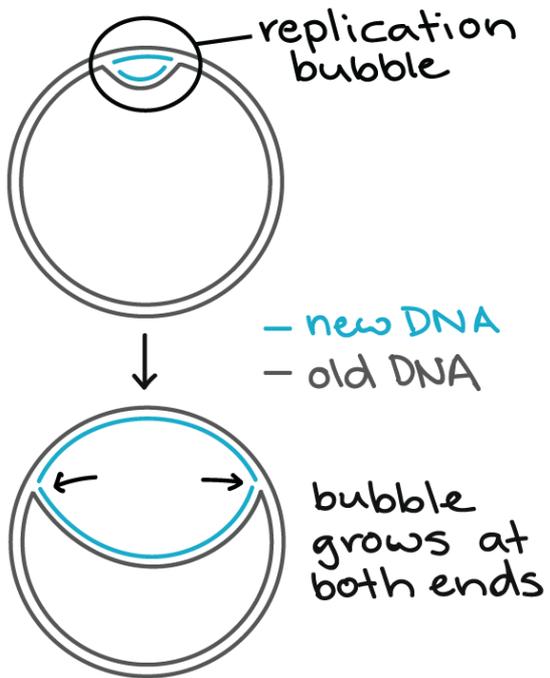
В некоторых организмах возможны обратная транскрипция, репликация РНК, прямая трансляция ДНК



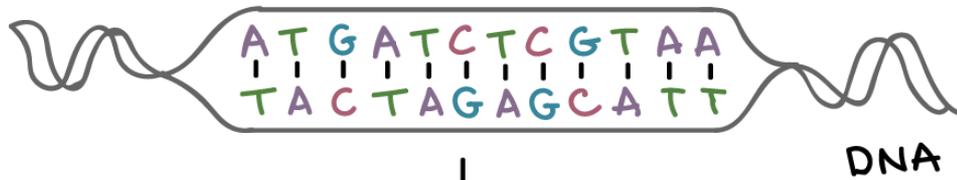
(a) Double helix

(b) Antiparallel orientation of strands

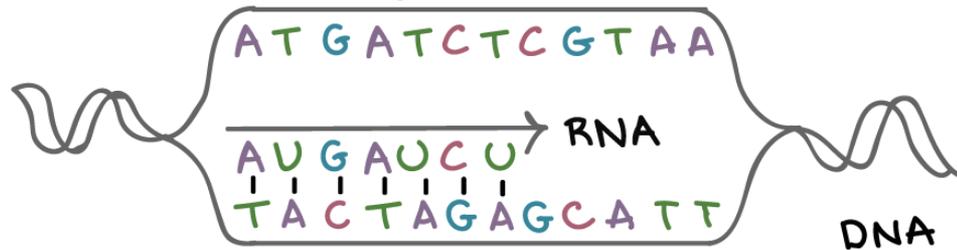
Репликация



Транскрипция



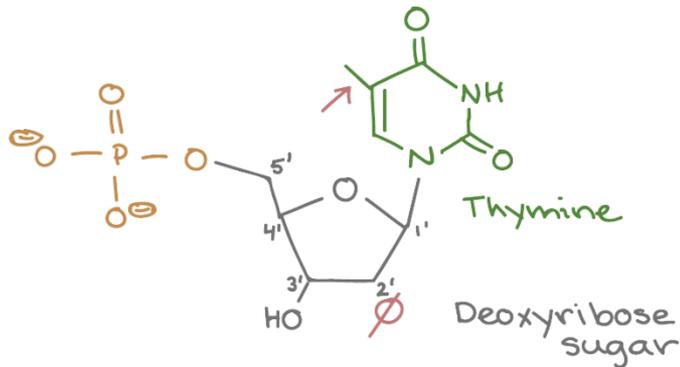
Coding strand



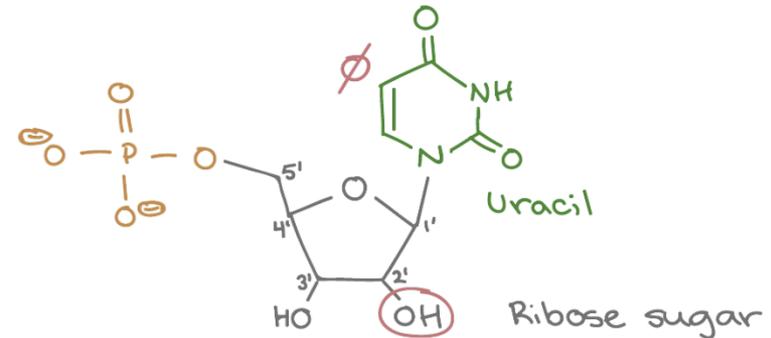
Template strand



Primary transcript (RNA)

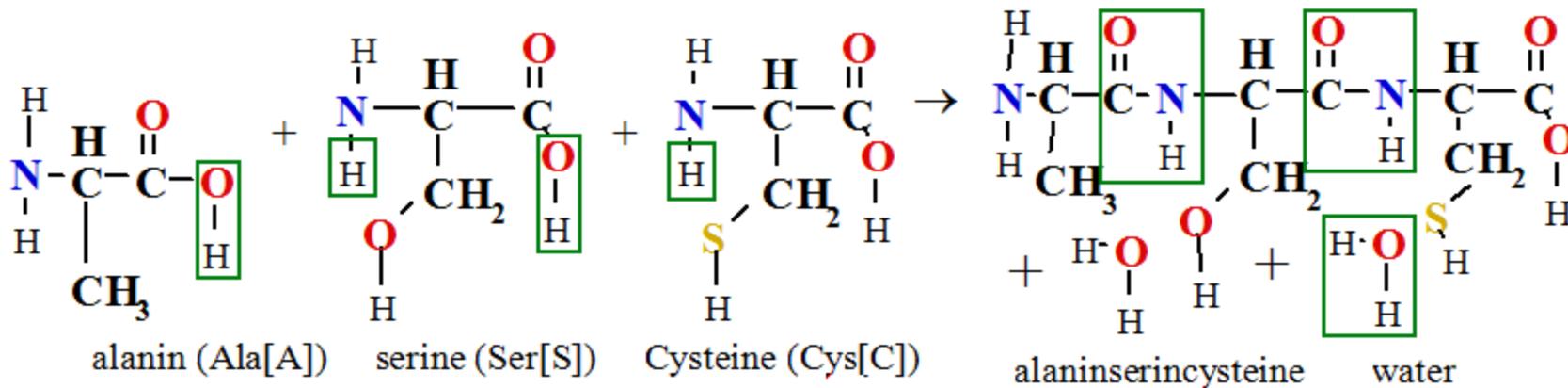
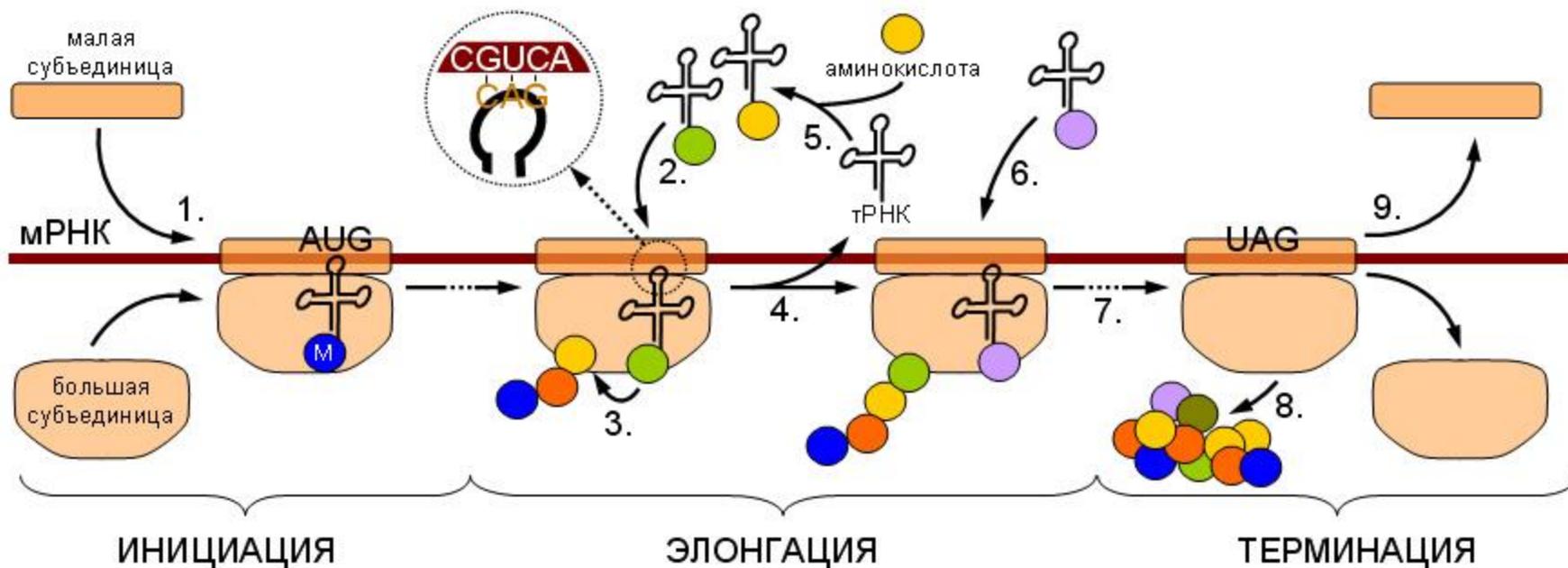


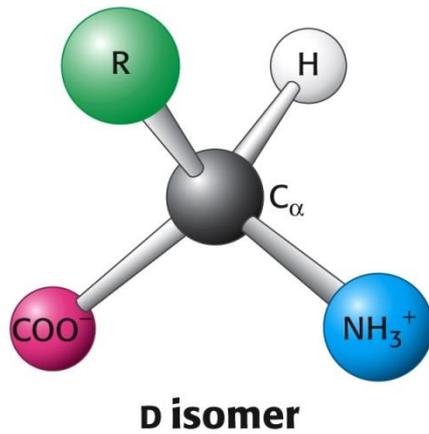
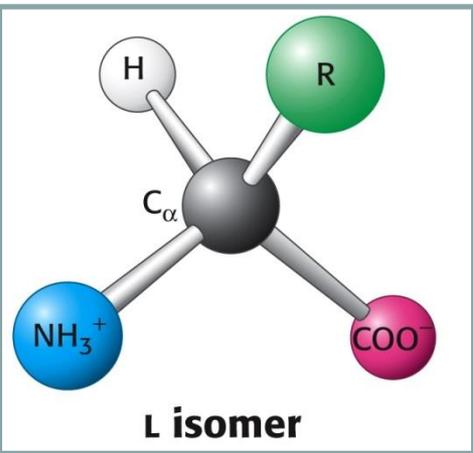
DNA nucleotide



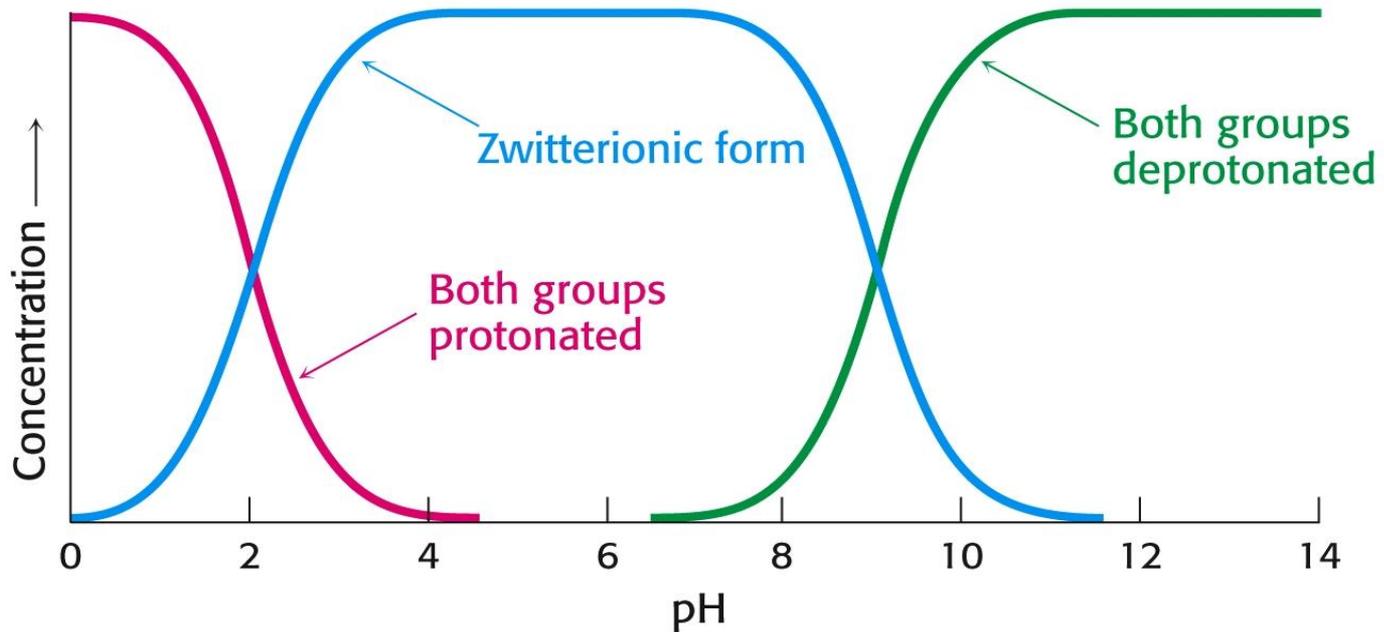
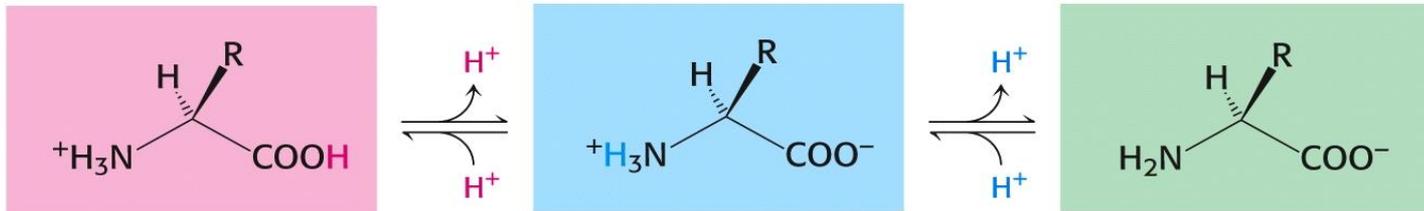
RNA nucleotide

Трансляция

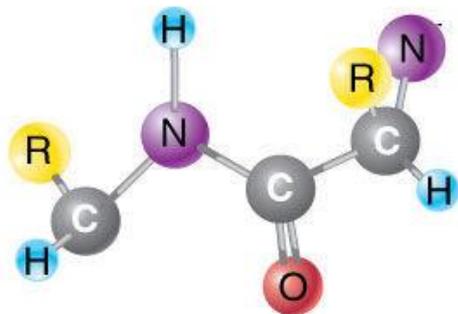




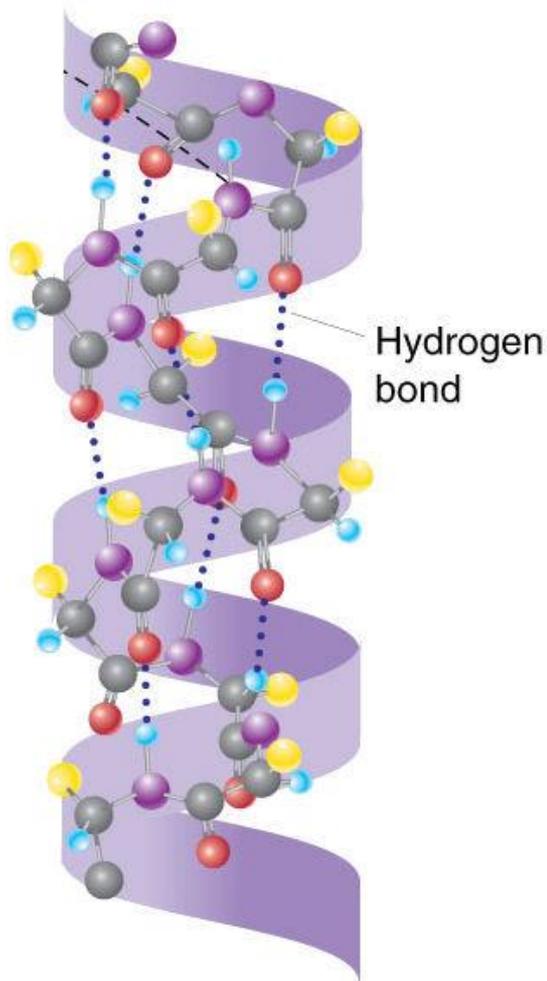
$pK_{a1}(\text{Ala})=2.35$; $pK_{a2}(\text{Ala})=9.69$
 Каков pH 1 М раствора Ala в воде? Каково соотношение между разными ионными формами Ala при pH=1.5; 5.0; 10.5?



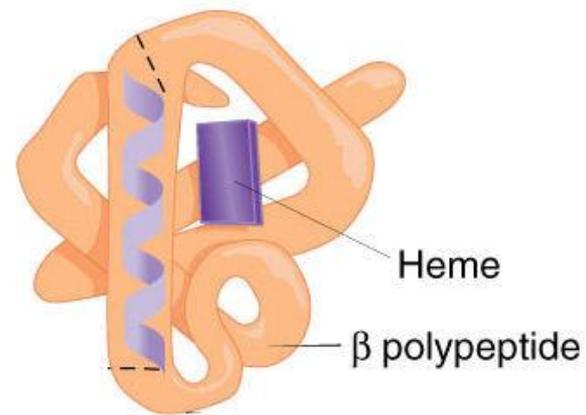
Структуры белка



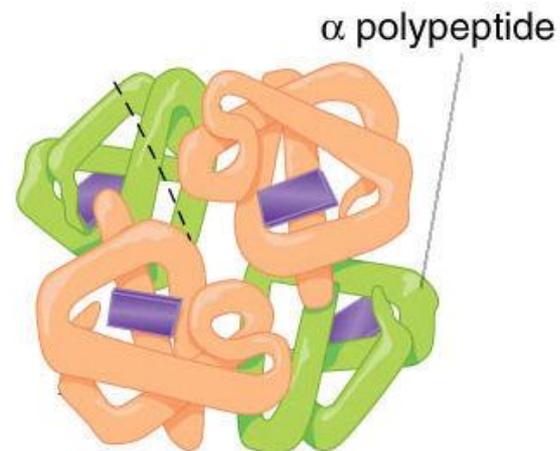
(a) Primary structure



(b) Secondary structure



(c) Tertiary structure

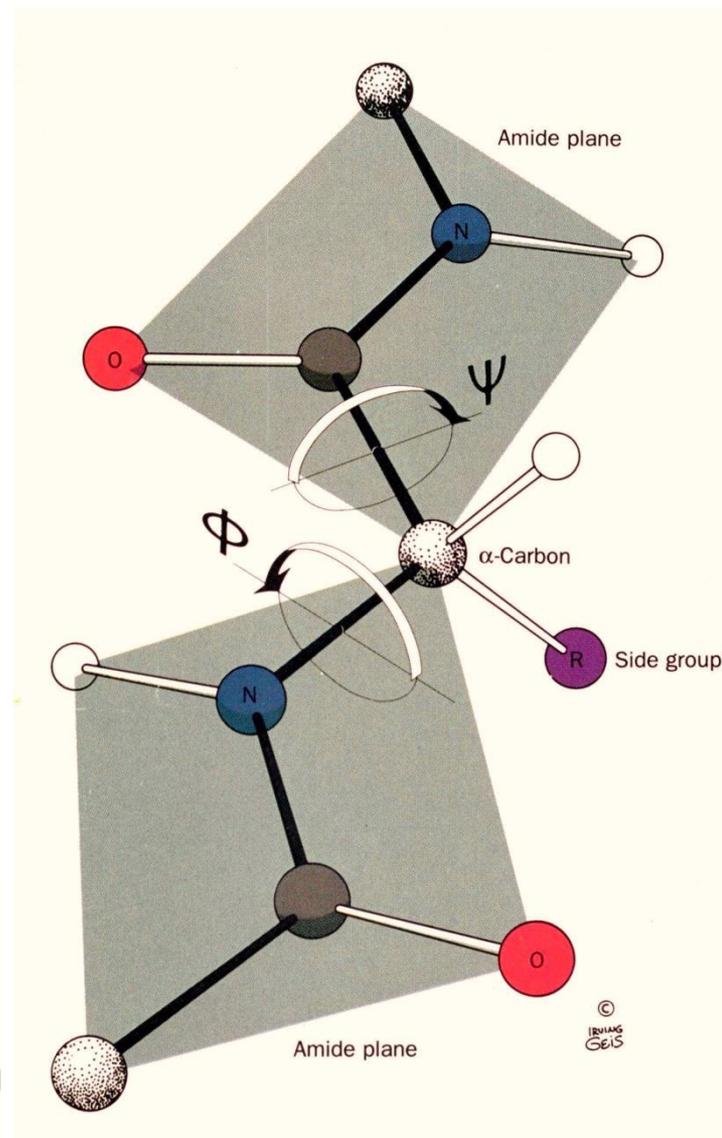
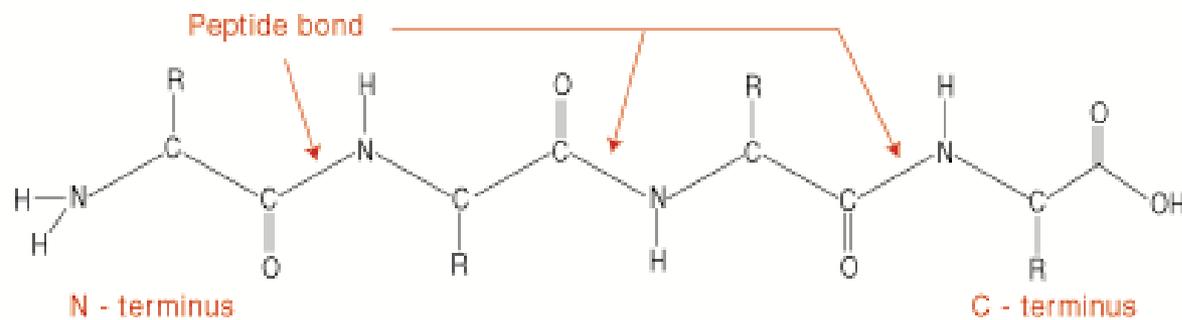


(d) Quaternary structure



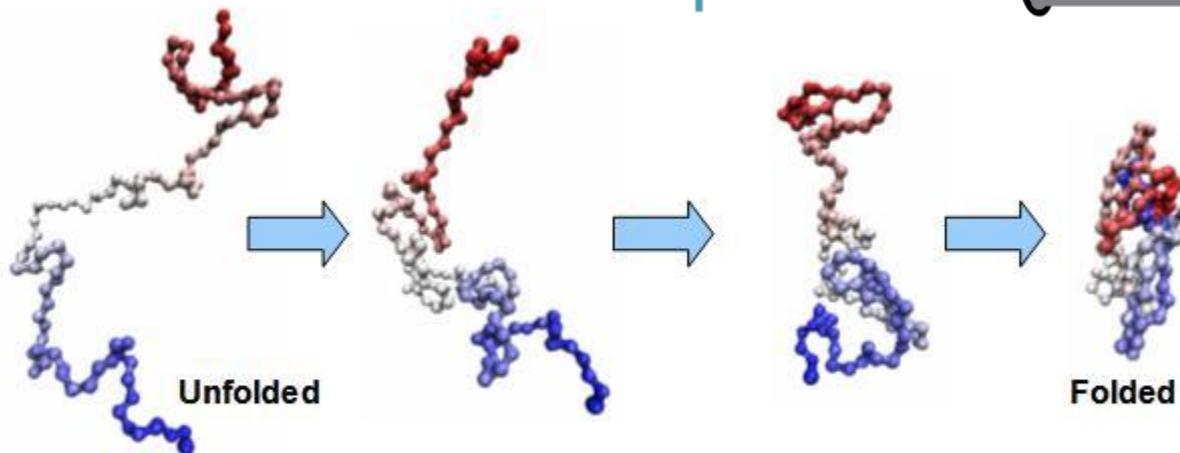
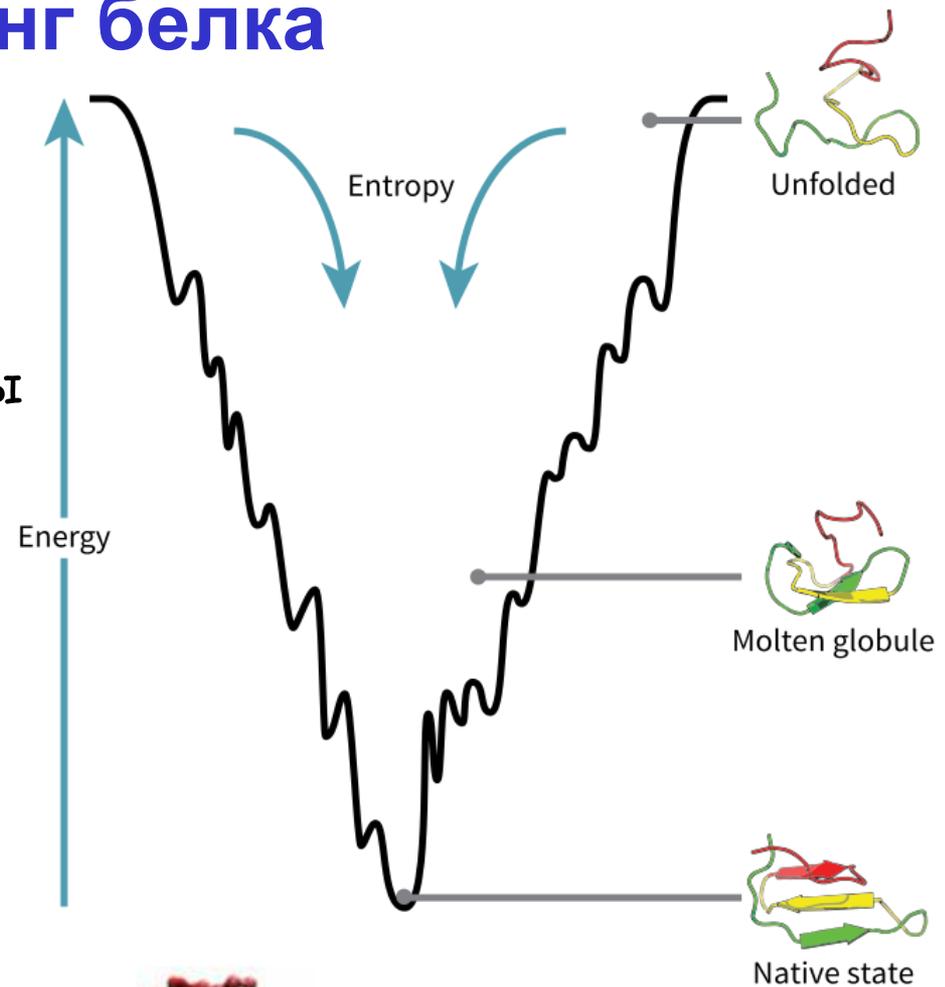
Первичная структура

- линейная
- упорядоченная
- одномерная
- последовательность аминокислот
- В линейный полимер из аминокислот возможно образование внутримолекулярных водородных связей → сворачивание!



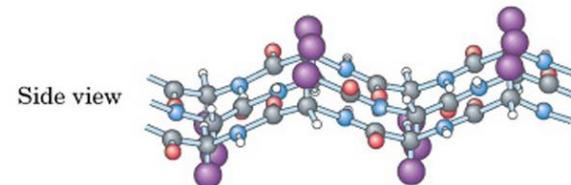
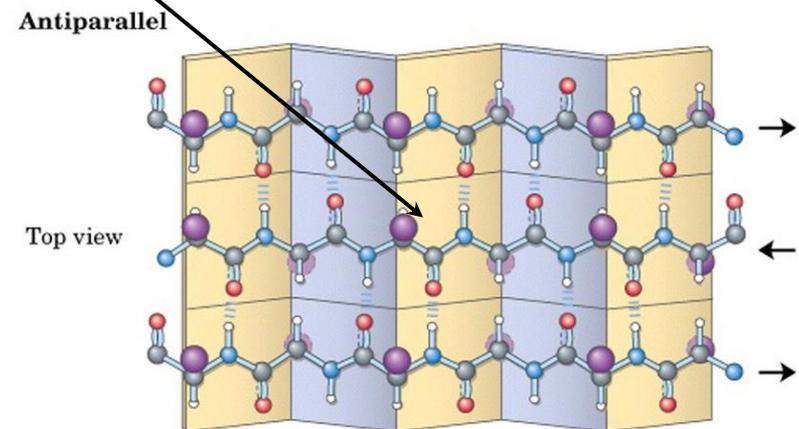
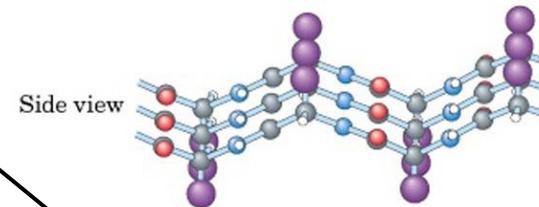
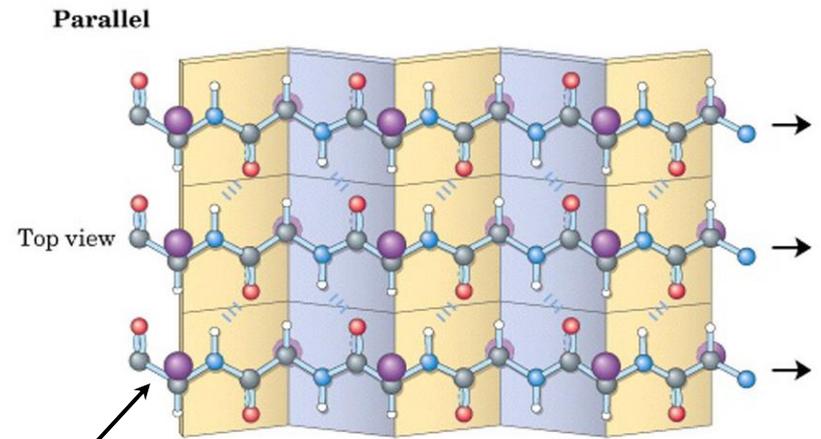
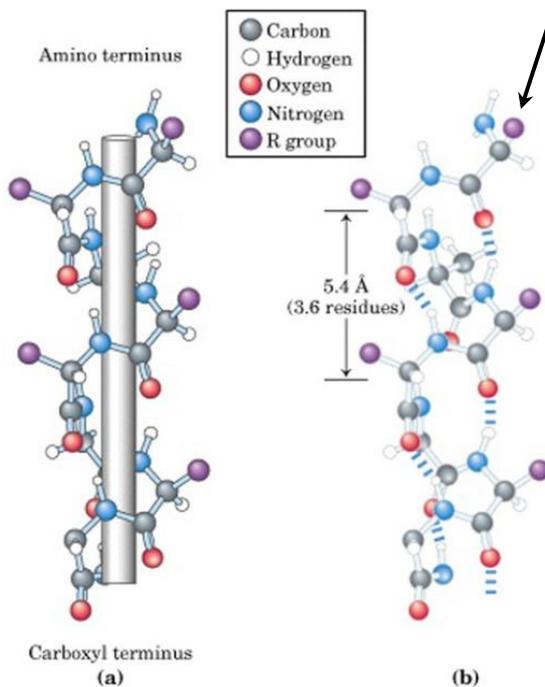
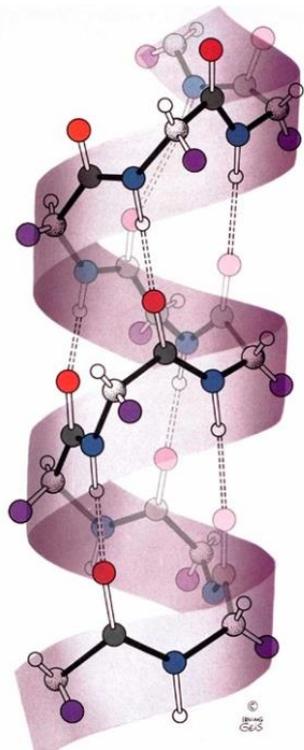
Фолдинг белка

- Происходит связывание аминокислот линейной цепи с образованием вторичной структуры, затем отдельных фрагментов вторичной структуры и растворителя с образованием третичной структуры
- Является термодинамически выгодным
- Может (но необязательно) происходить с участием шаперонов



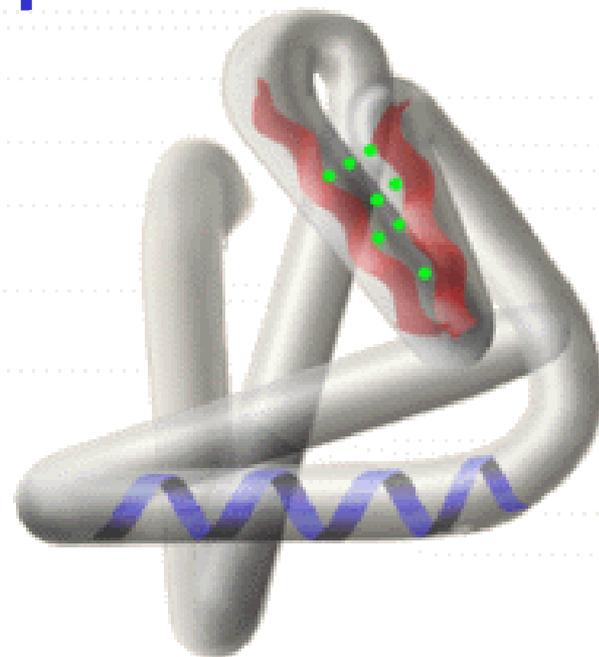
Вторичная структура

- нелинейная, трёхмерная: α -спираль, β -складчатый лист, статистический клубок
- Стабилизирована водородными связями, электростатическими и Ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями
- Не минимальна по энергии

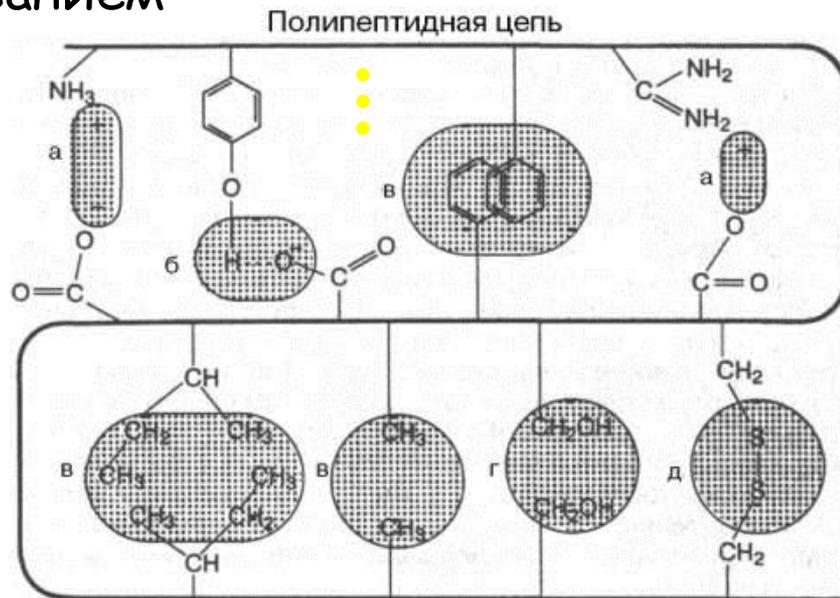


Третичная структура

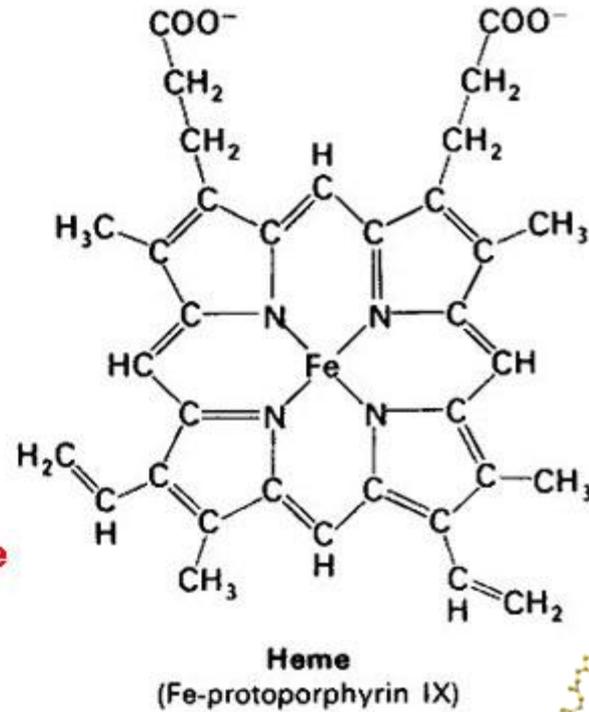
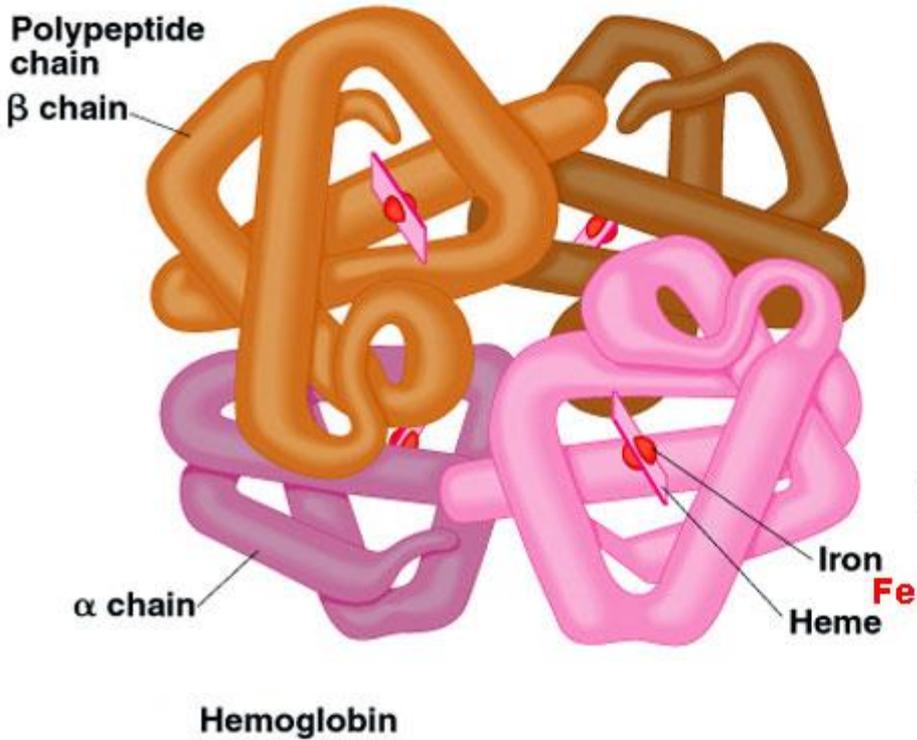
- Нелинейная, трёхмерная: глобулярная, фибриллярная
- является глобальным минимум энергии для данной последовательности аминокислот
- стабилизирована водородными, ковалентными (напр., S-S-мостиками) связями, упаковкой гидрофобных групп внутрь и гидрофильных групп наружу
- Может вступать во взаимодействие с другими макромолекулами с образованием четвертичной структуры
- Характерно наличие доменов:



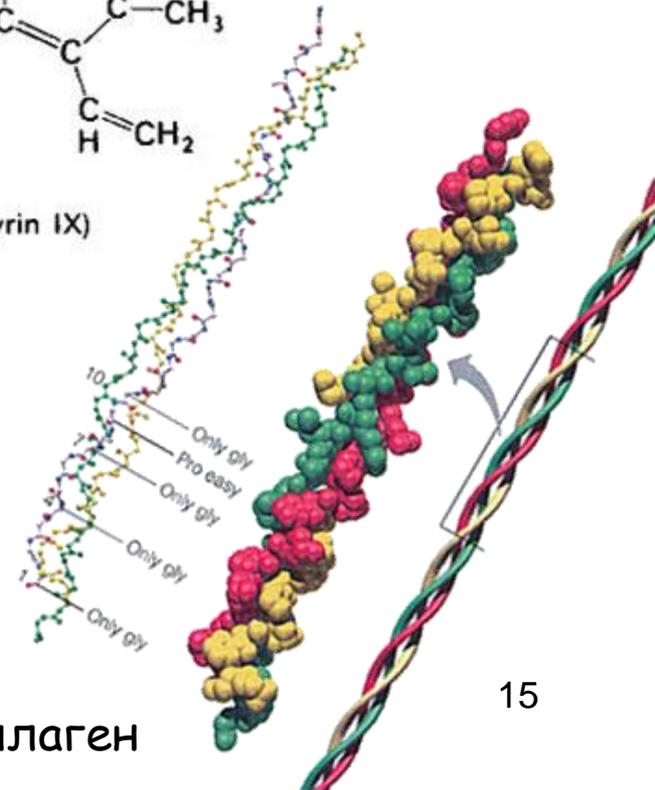
Отдельные участки из α -спиралей, β -листов, между ними неструктурированные фрагменты



Четвертичная структура



- нелинейная, трёхмерная
- Образована за счёт водородных, ковалентных связей, гидрофобных и гидрофильных взаимодействий
- Глобальный минимум энергии



Трёхнитевой коллаген

secondary structure

quarternary structure

tertiary structure

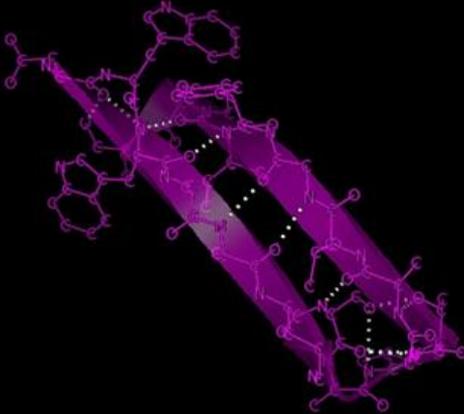
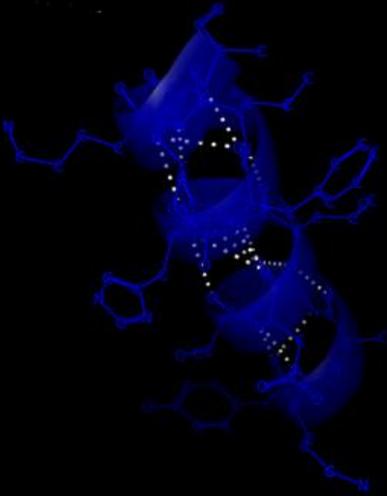
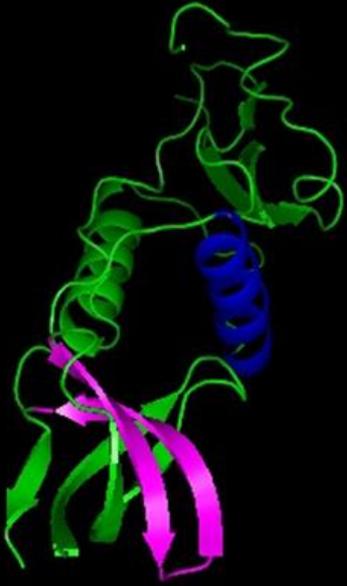
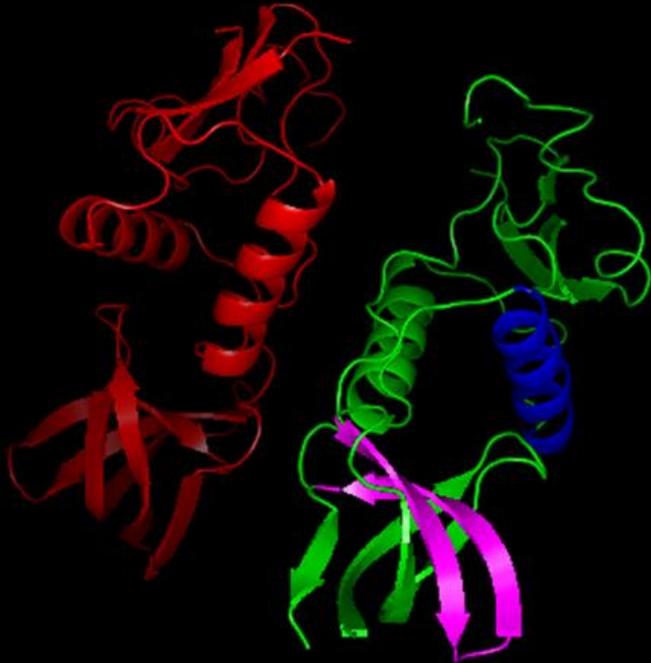
α -helix

β -sheet

primary structure

Tyr-Lys- Ala-Ala-Val-Asp-Leu-Ser-His-Phe-Leu-Lys-Glu-Lys

Asp-Trp-Trp-Glu-Ala-Arg-Ser-Leu-Thr-Thr-Gly-Glu-Thr-Gly-Tyr-Pro-Ser

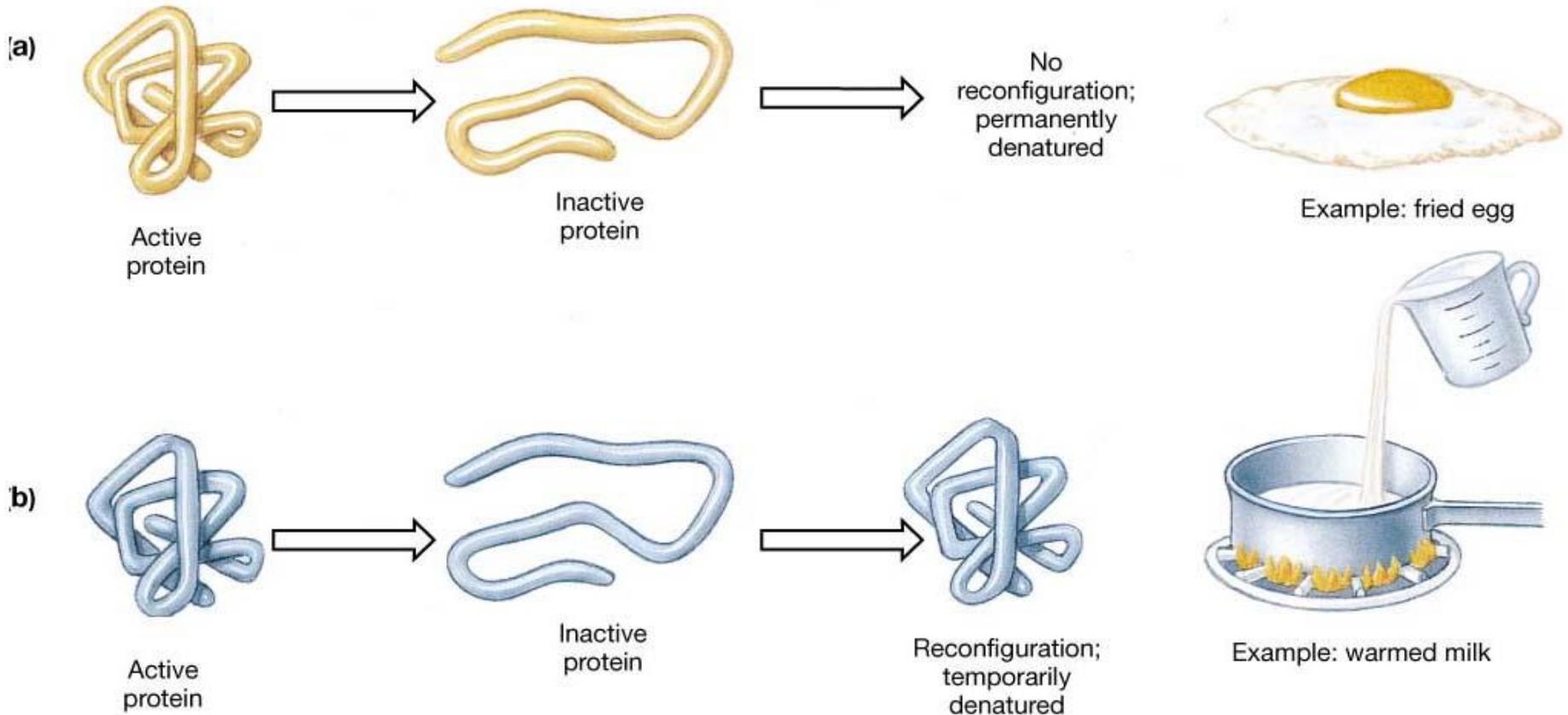


Экспериментальное определение и предсказание

- Эксперимент
 - Рентгеноструктурный анализ
 - ЯМР-спектроскопия
 - Масс-спектроскопия
 - Флюоресцентный резонансный перенос энергии
- Предсказание
 - Квантовохимический расчёт
 - Молекулярное моделирование
 - Симуляция Монте-Карло

folding@home
rosetta@home

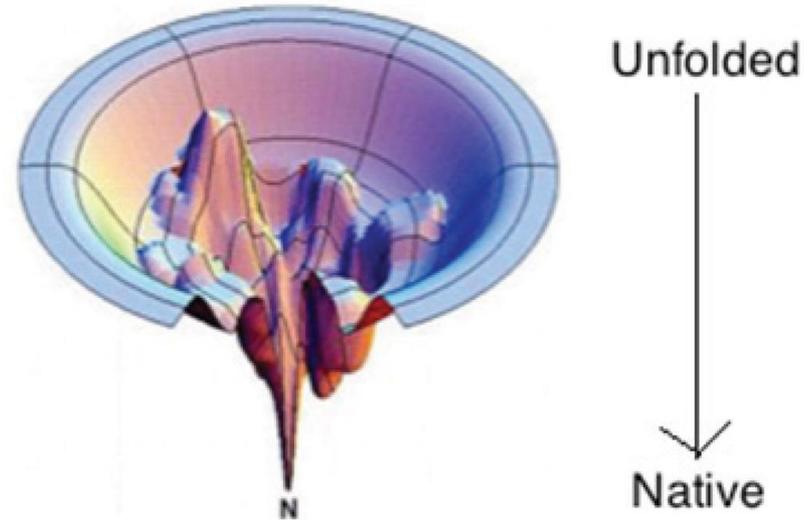
Денатурация и ренатурация





Что неясно с фолдингом?

- Догма Анфинсена: трёхмерная структура белка полностью определяется аминокислотной последовательностью.
- Парадокс Левинталя: при простом переборе всех возможных конформаций в молекуле белка на образование нативной структуры ушло бы астрономическое время.



Зачем его изучать?

Наряду с процессами транскрипции, трансляции, посттрансляционной модификации фолдинг определяет функциональные возможности белков – как полезных, так и болезнетворных.

Фатальная семейная бессонница

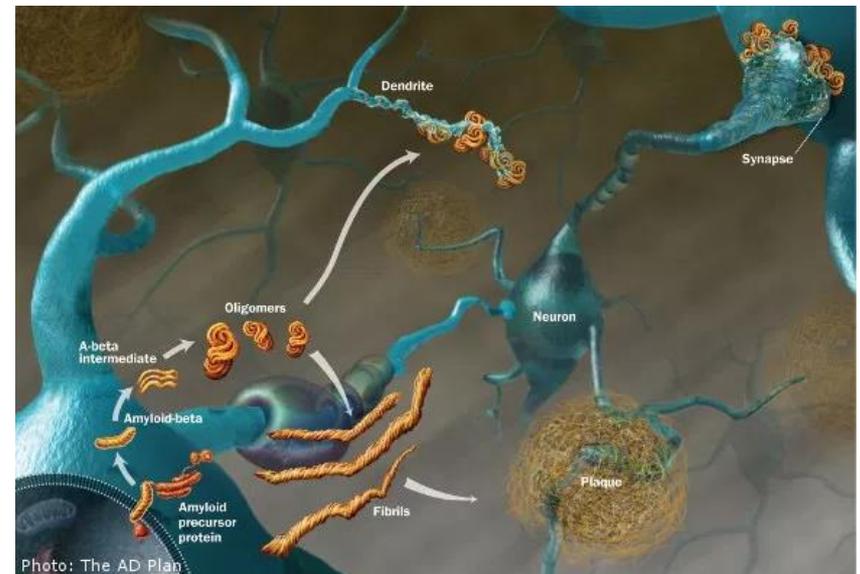
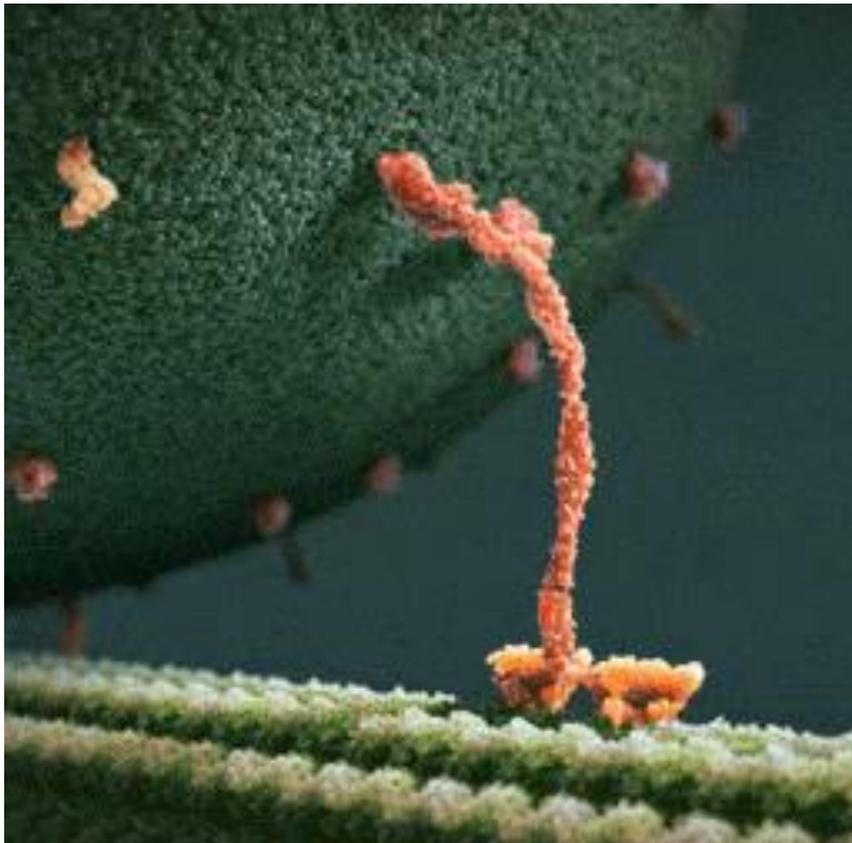
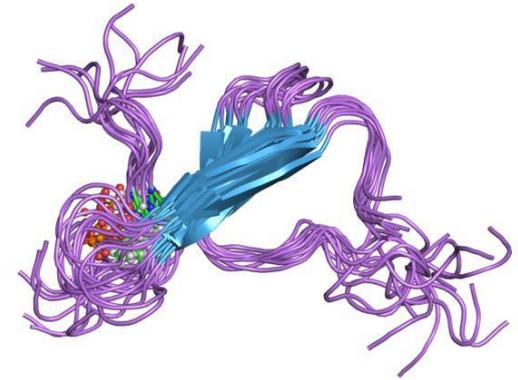


Прионы - живое или неживое?

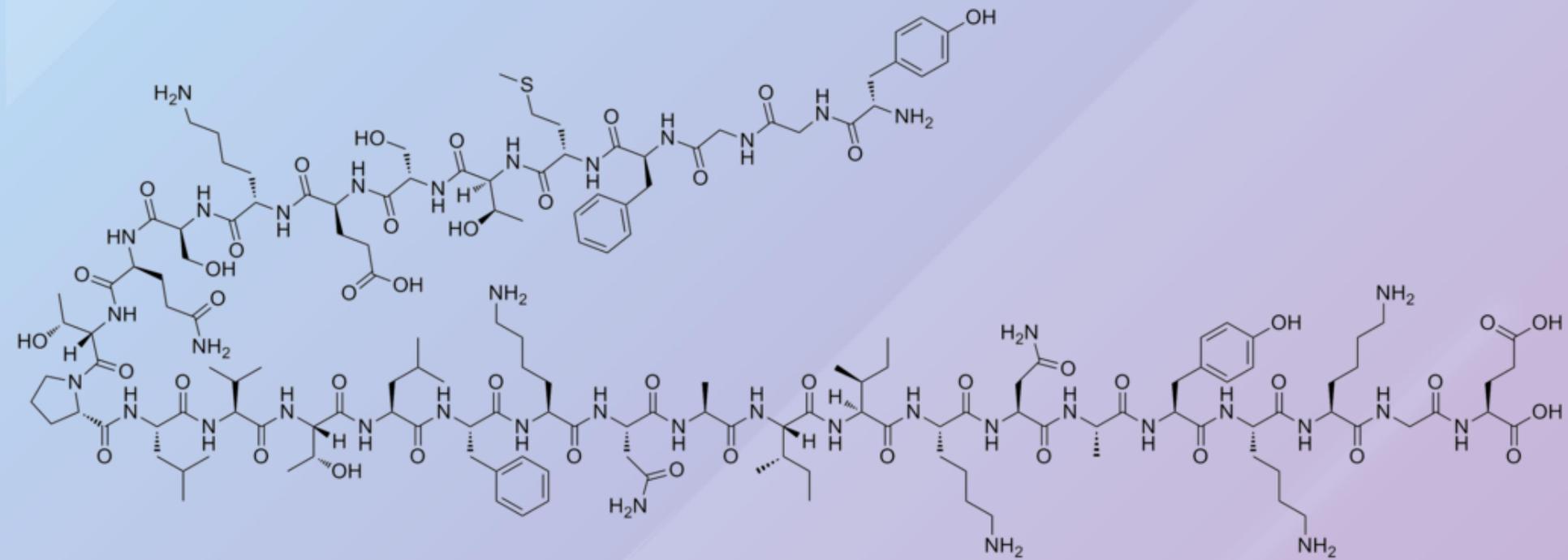
Губчатая энцефалопатия
Куру



Неправильно свёрнутые бета-амилоиды (пептиды из 36-43 аминокислот) и тау-протеины (белки, стабилизирующие микротрубочки в клетках) предположительно играют серьёзную роль в развитии болезней Альцгеймера и Паркинсона.



Спасибо за внимание!



Счастья, здоровья, хорошего настроения!