

Трехмерная структура белков

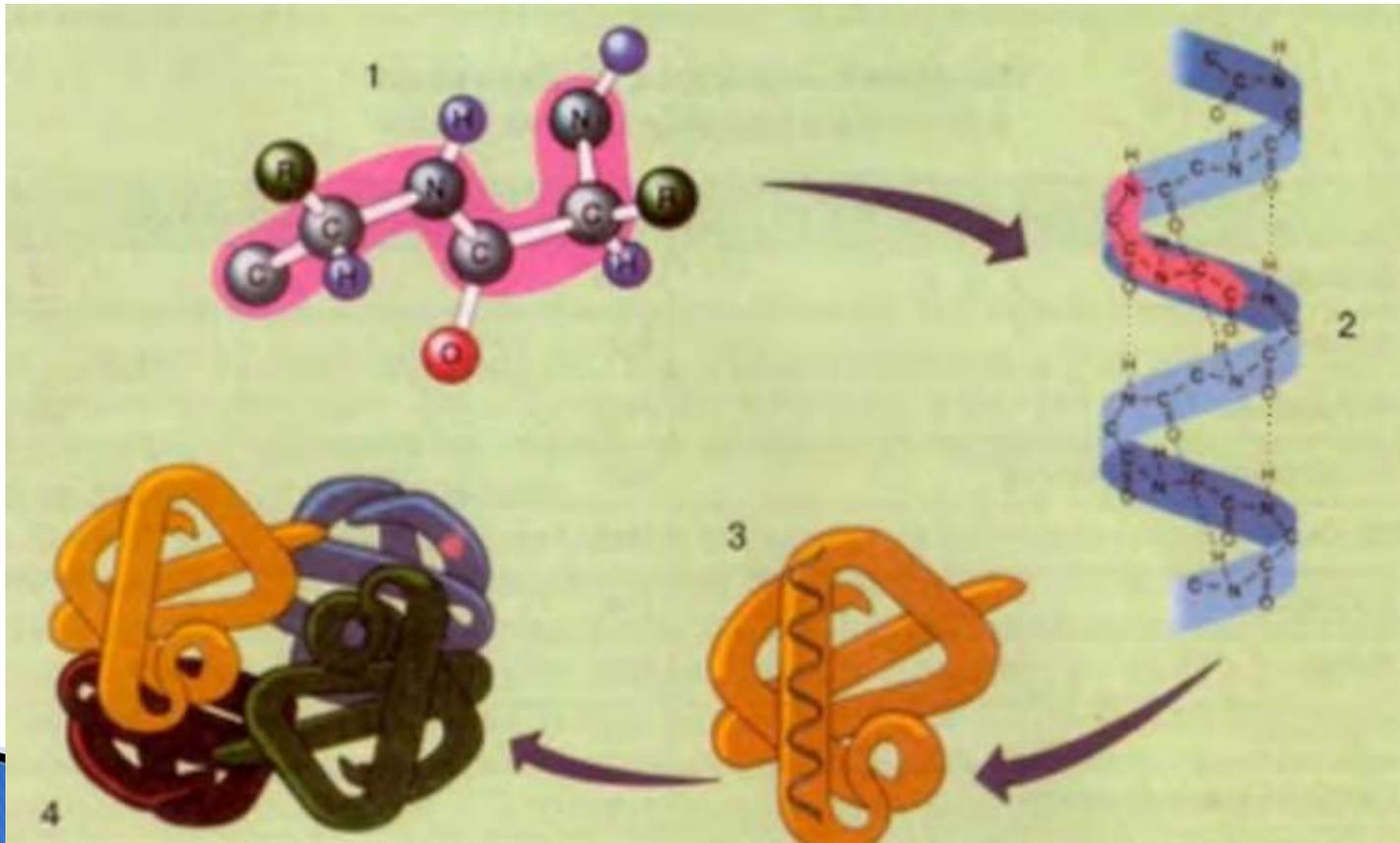
Лекция 3

Автор Е.А. Кузнецова, 2020
Ред. О.В.Стронин, 2024

Конформация

Конформация - это пространственная организация атомов в молекуле белка.

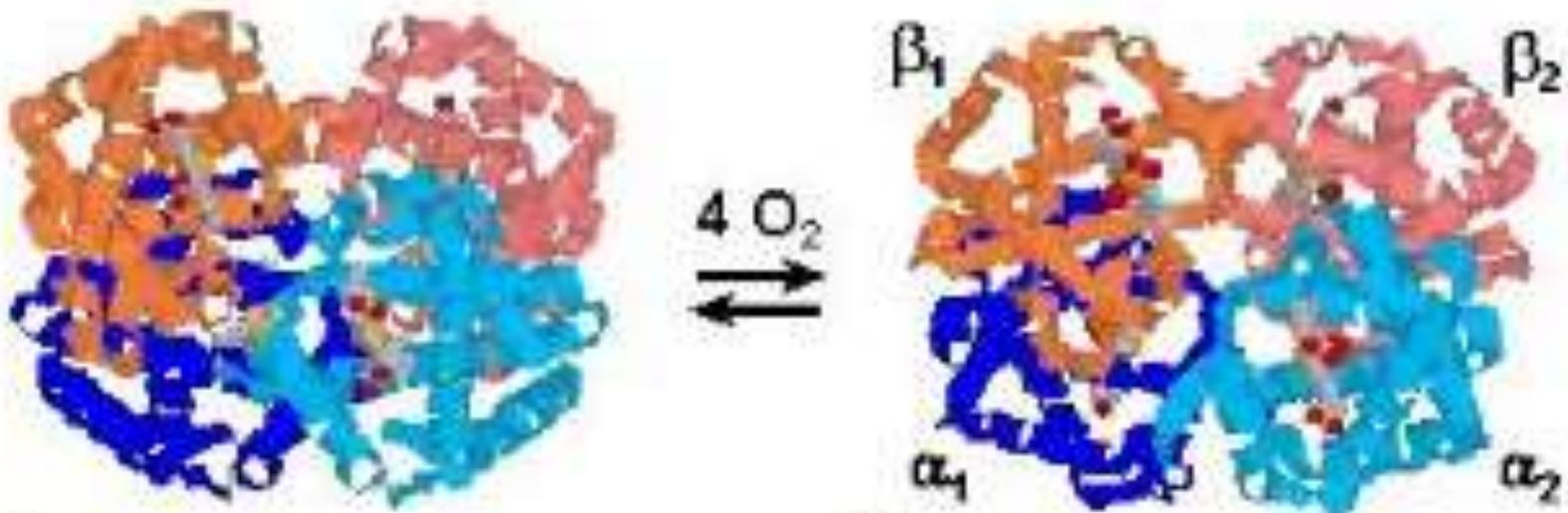
Конформация белка все структурные формулы, которые он может принимать без разрыва ковалентных связей.



Конформация

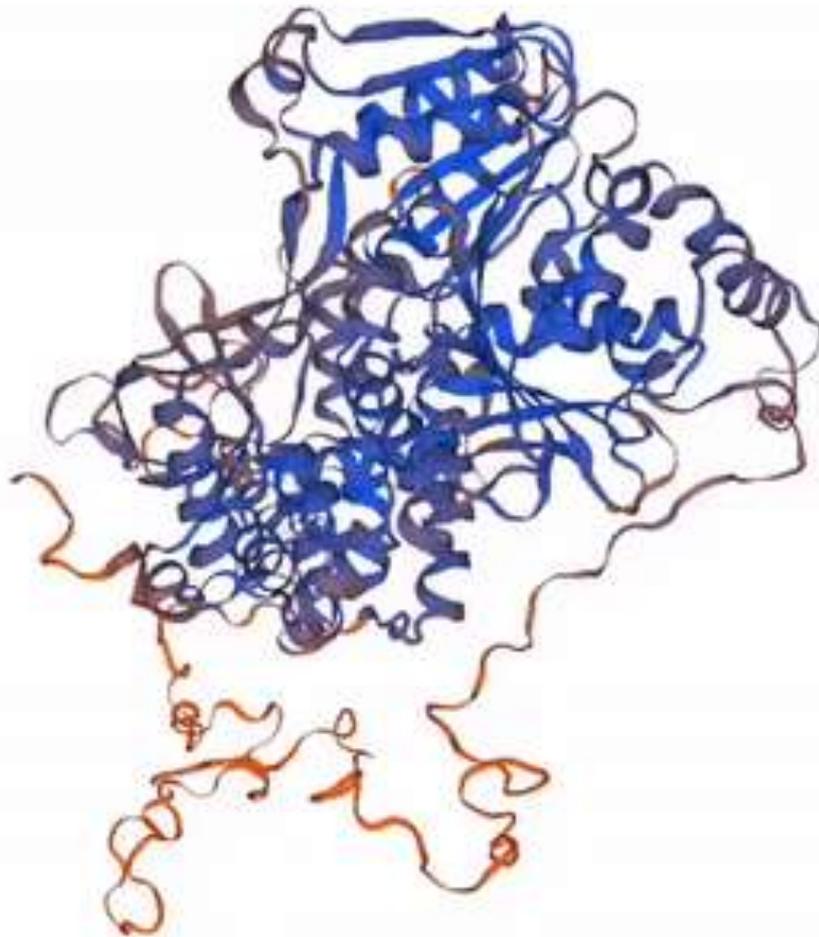
Для каждого белка существует одна или несколько конформаций.

Нативный белок - белок в любой из функциональных конформаций.

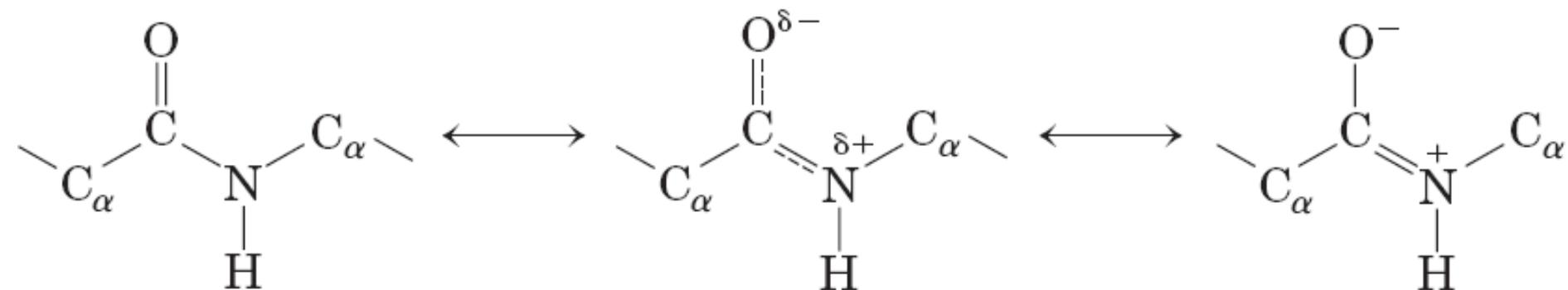


Конформация. 3D-modeling.

Источники информации: рентгеноструктурный анализ, ЯМР-спектроскопия (динамика), комп моделирование de novo (взаимодействие атомов и групп, типичные мотивы и супермотивы, домены известных белков)



Сворачивание белка/Protein folding



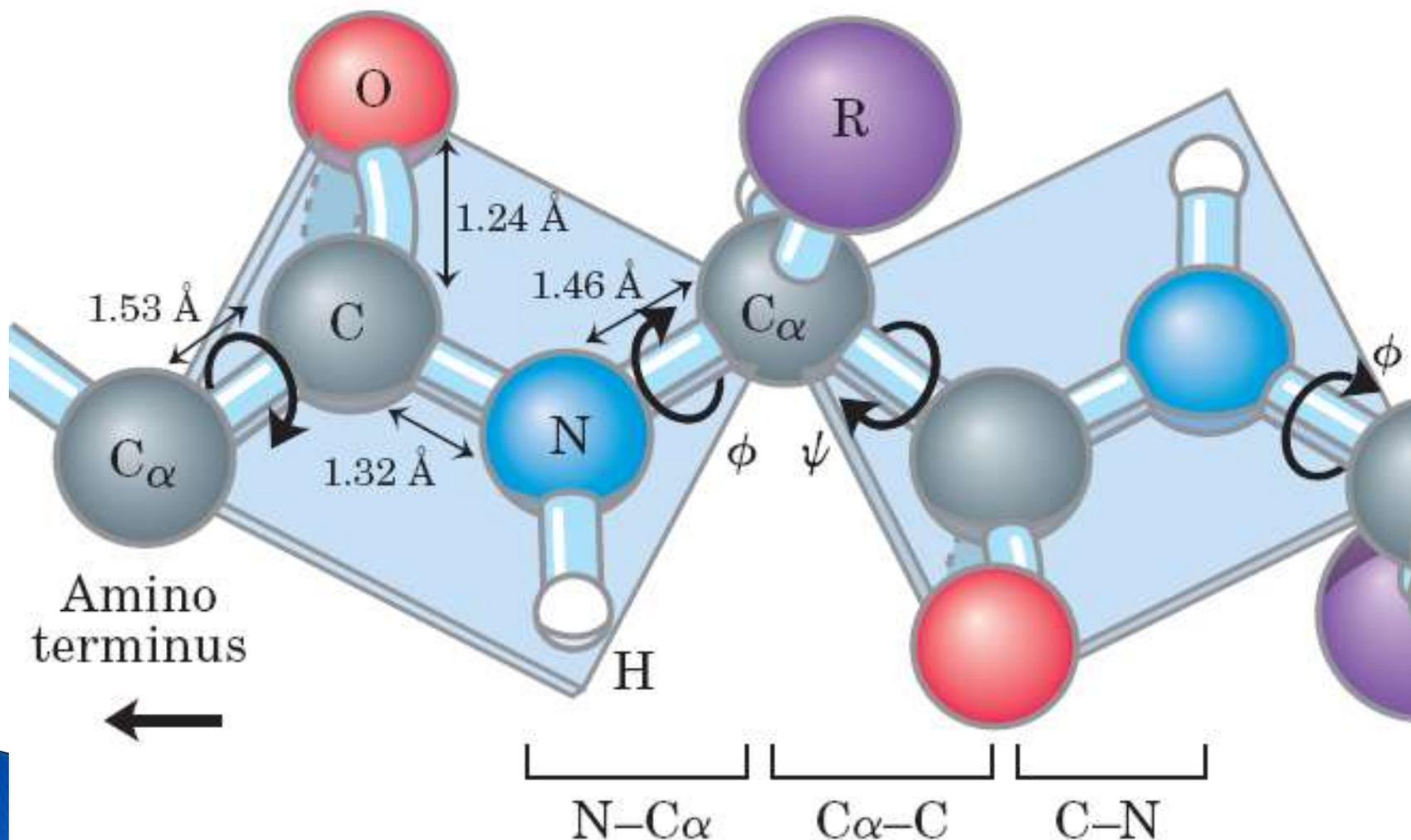
Кето-енольная таутомерия, динамическое равновесие

Компланарность и ригидность пептидной связи
За счет чего идет сворачивание цепи



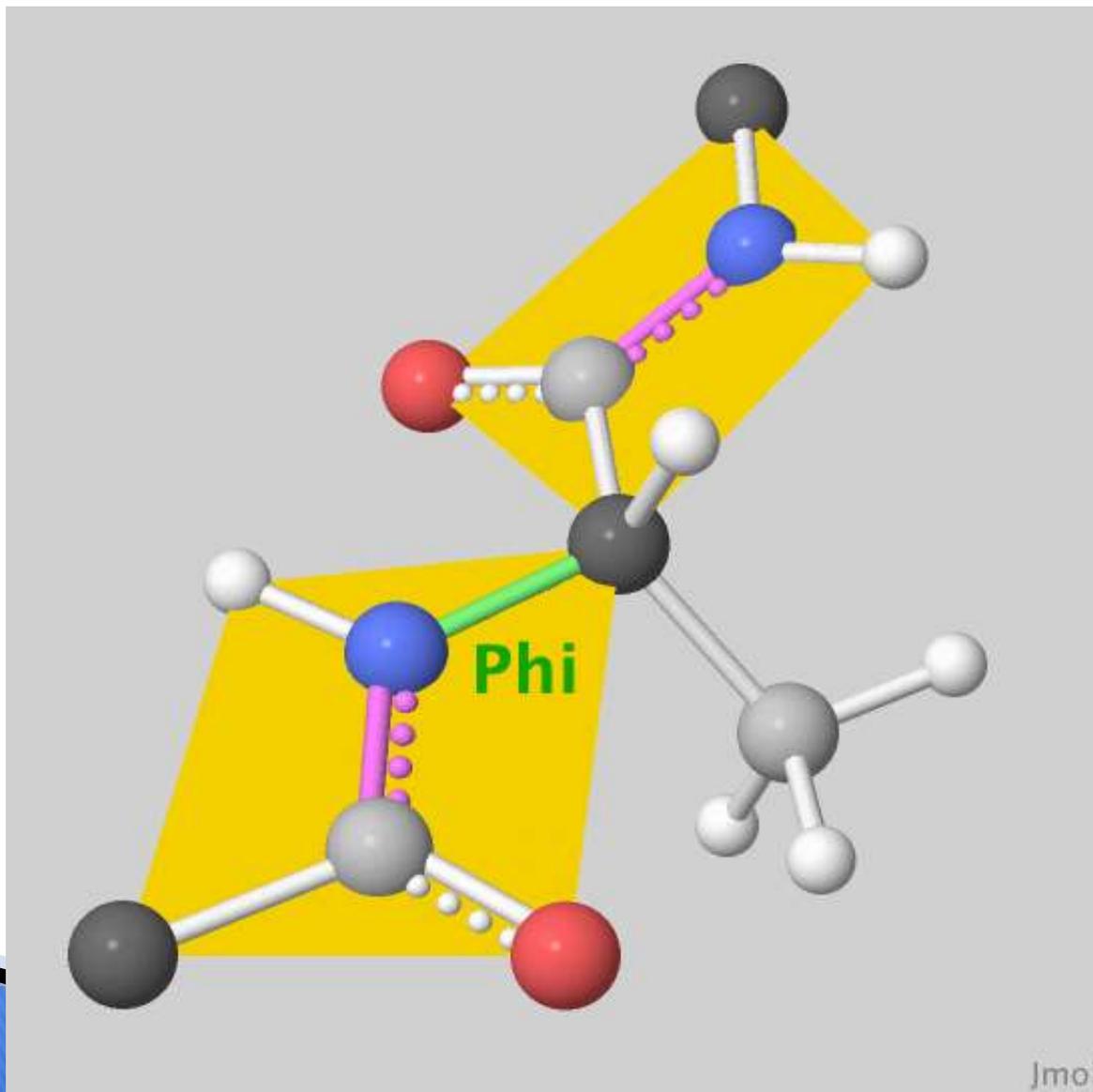
Сворачивание белка/Protein folding

За счет чего идет сворачивание цепи?



Сворачивание белка/Protein folding

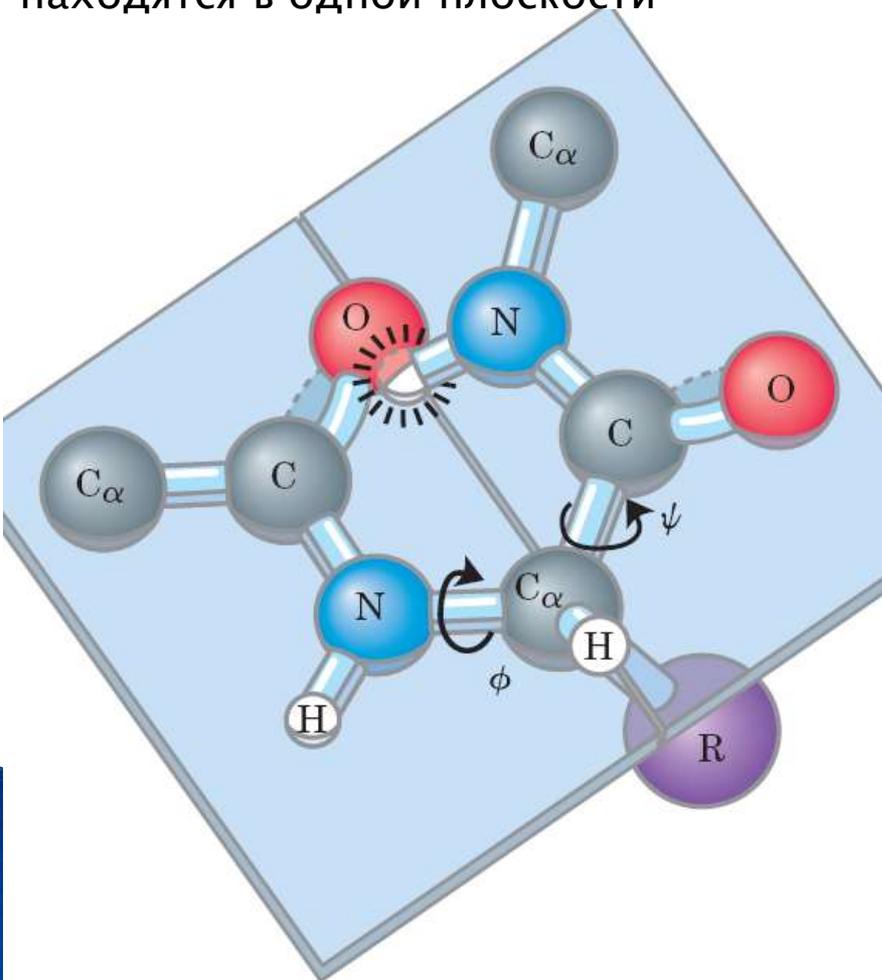
За счет чего идет сворачивание цепи?



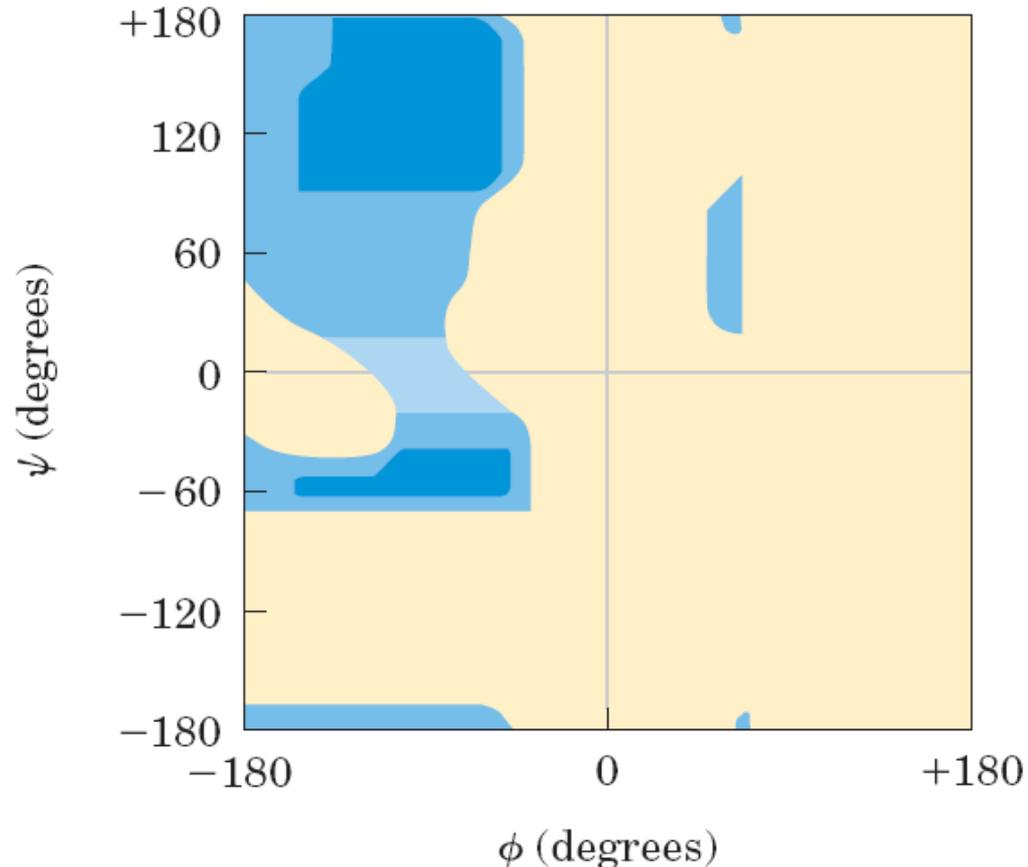
Сворачивание белка/Protein folding

Стерические ограничения, Ван-дер-Ваальсовы радиусы, карты Рамачандрана/Ramachandran plot, запретные конформации

За 0 град углов ϕ и ψ принимается положение, когда две пептидные связи находятся в одной плоскости



Ramachandran plot for L-Ala residues. The areas shaded dark blue reflect conformations that involve no steric overlap. Среднее - на экстремальных границах углов Слабо-голубая - колебания τ -угла



Сворачивание белка/Protein folding

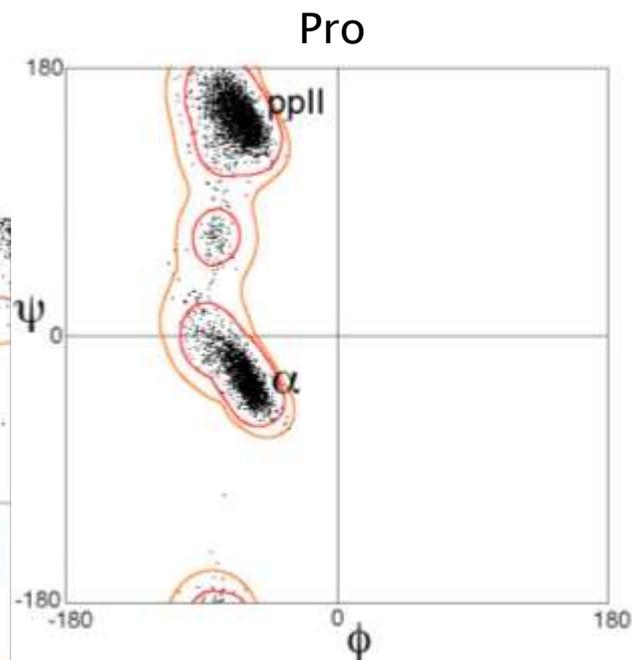
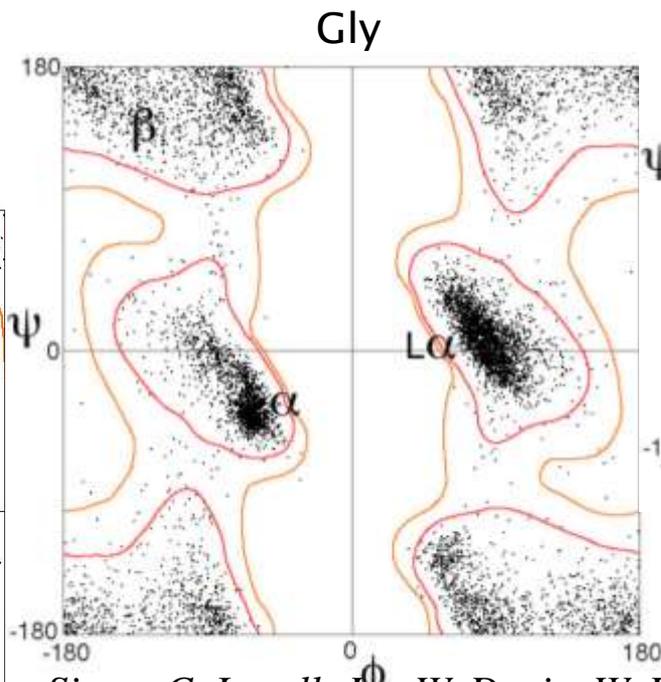
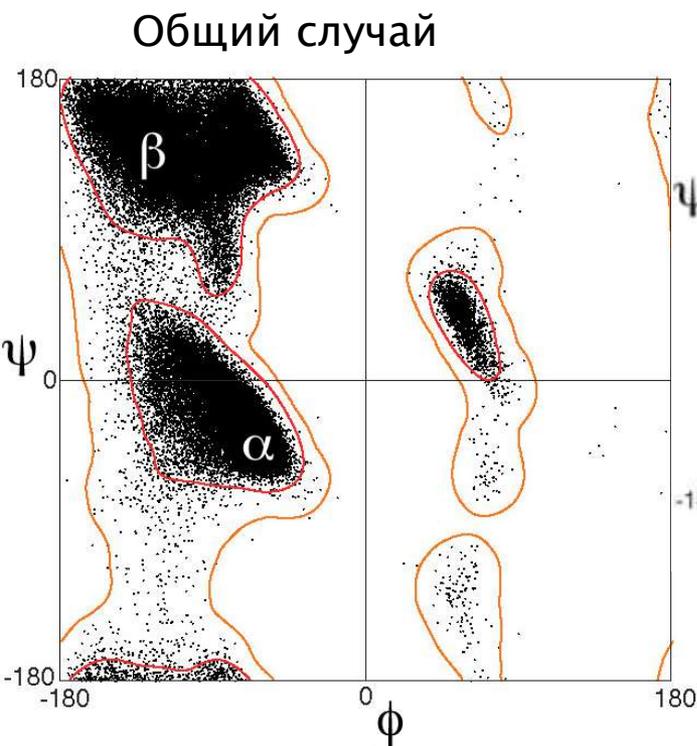
Данные рентгено-структурного анализа.

Стерические ограничения:

влияние боковых цепей AA есть, но менее ожидаемого (заместители у C β);

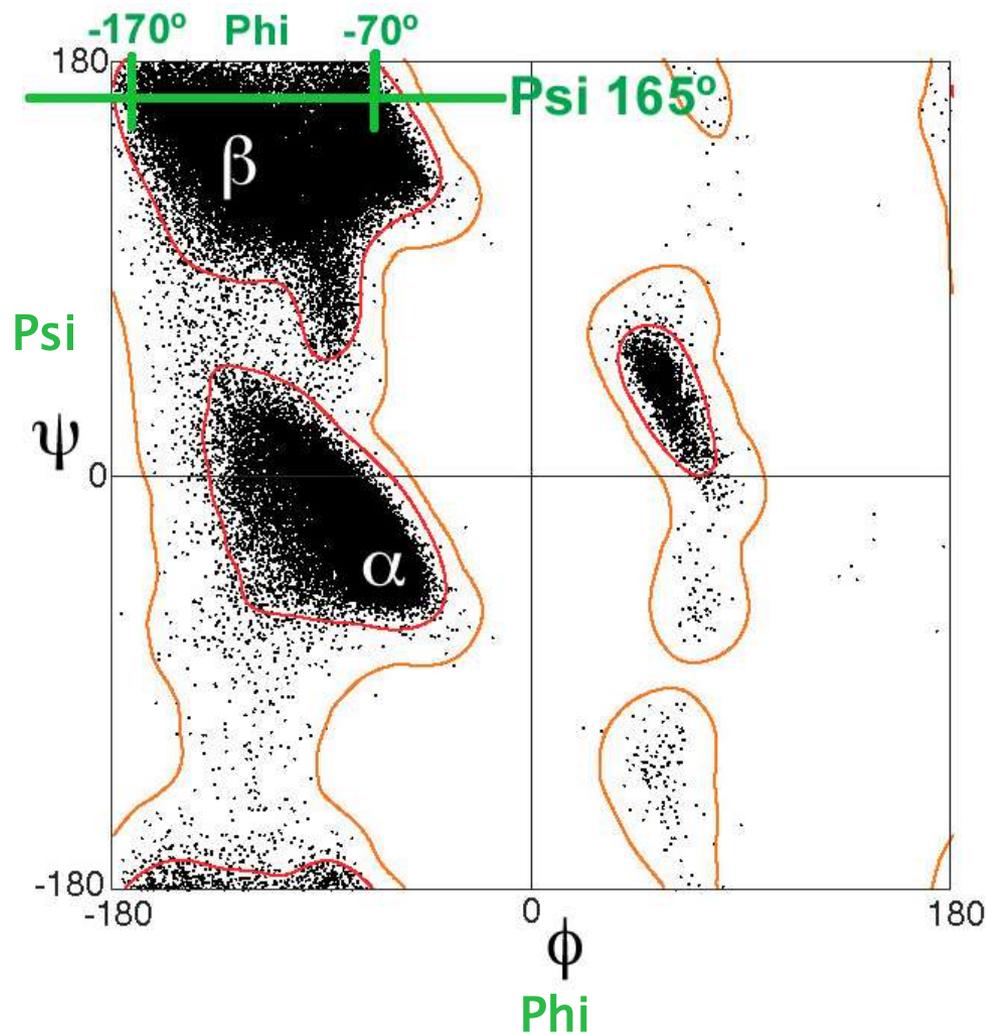
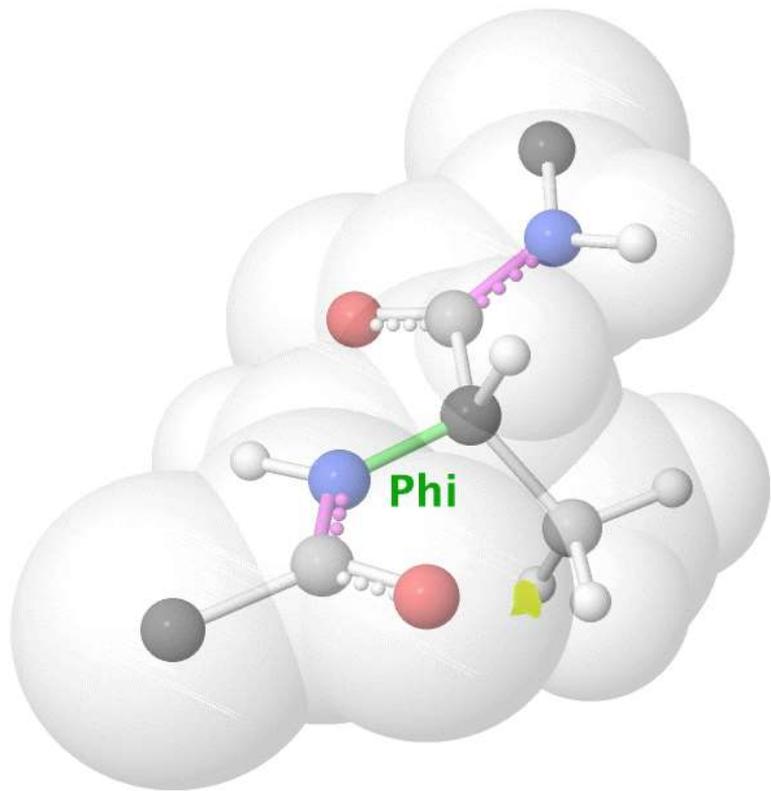
Колебания τ -угла;

Колебания длины ковалентной связи.



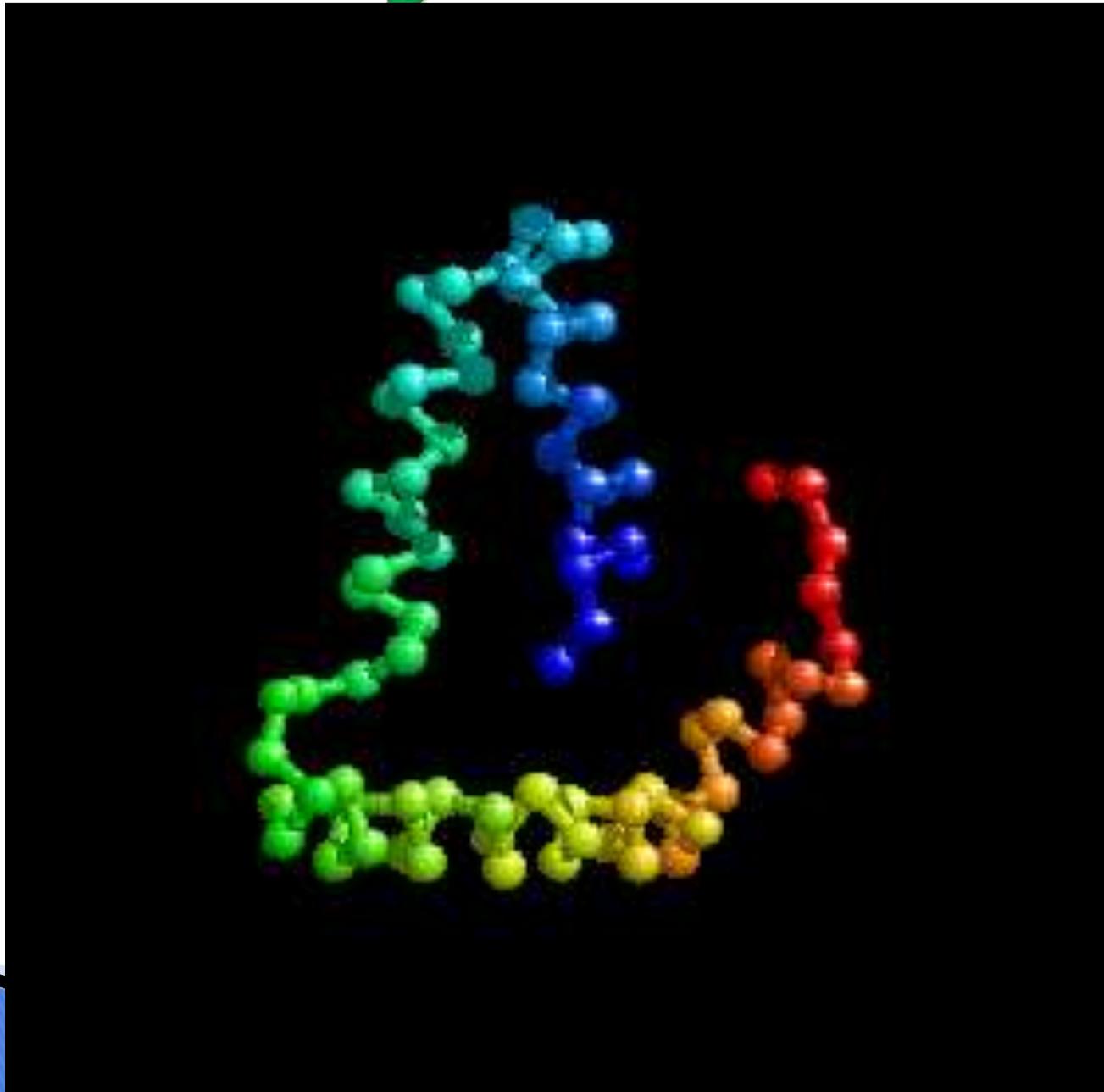
Simon C. Lovell; Ian W. Davis; W. Bryan Arendall III; Paul I. W. de Bakker; J. Michael Word; Michael G. Prisant; Jane S. Richardson; David C. Richardson (2003). Structure validation by $C\alpha$ geometry: ϕ and $C\beta$ deviation. , 50(3), 437–450. doi:10.1002/prot.10286

Сворачивание белка/Protein folding



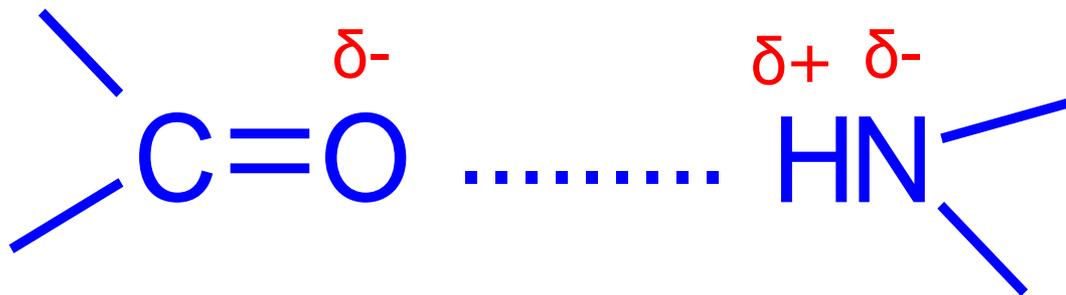
Ψ is fixed at $+165^\circ$.
Clashes occur at all Φ angles except -70° to -170° .
This range is in the beta strand region.

Folding simulation.



Вторичная структура

Это структурная организация полипептидного скелета, которая обусловлена взаимодействием соседних остатков АА. Такая организация поддерживается **водородными связями**, образованными между пептидными группами.



Водородная связь:

1. Взаимодействие диполей, образованных электроотрицательными атомами и H (разновидность донорно-акцепторной связи).
2. Частный случай ковалентной с делокализацией электронной плотности по цепи атомов

Вторичная структура

Это структурная организация полипептидного скелета, которая обусловлена взаимодействием соседних остатков АА. Такая организация поддерживается водородными связями, образованными между пептидными группами.

Наиболее часто встречающиеся
регулярные структуры:

α -спираль;

β -слои;

β -повороты.

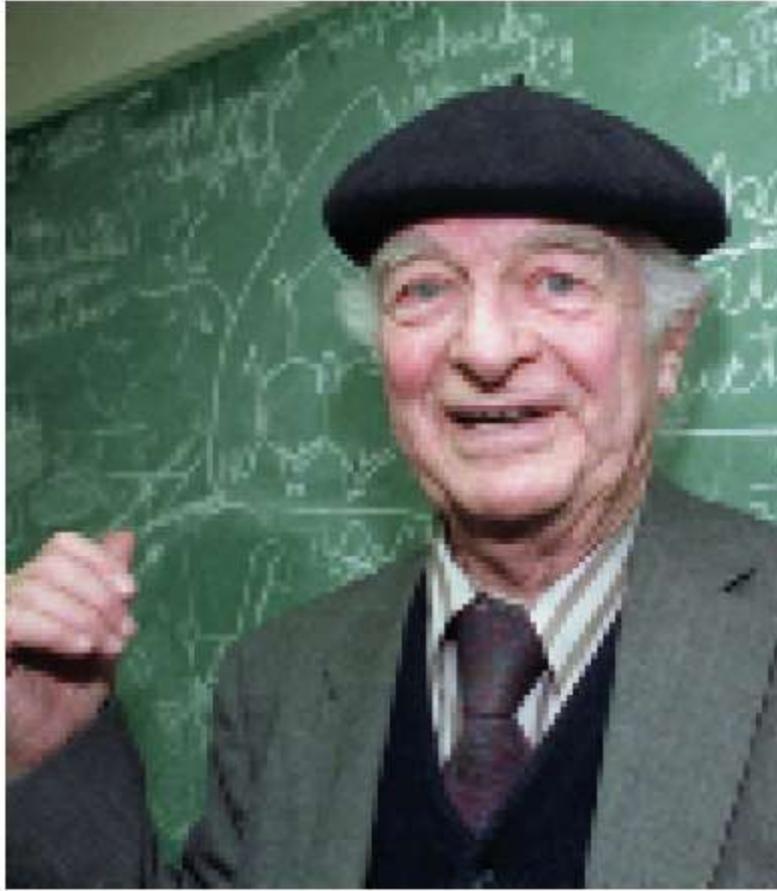
Вторичная структура

William Astbury, in the 1930s had conducted pioneering x-ray studies of proteins.

Astbury demonstrated that the protein that makes up hair and porcupine quills (the fibrous protein – α -keratin) has a **regular structure that repeats every 5.15 to 5.2 Å.**

Расстояние увеличивалось почти в 2 раза при термическом выпрямлении волос.

Вторичная структура



Linus Pauling, 1901–1994



Robert Corey, 1897–1971

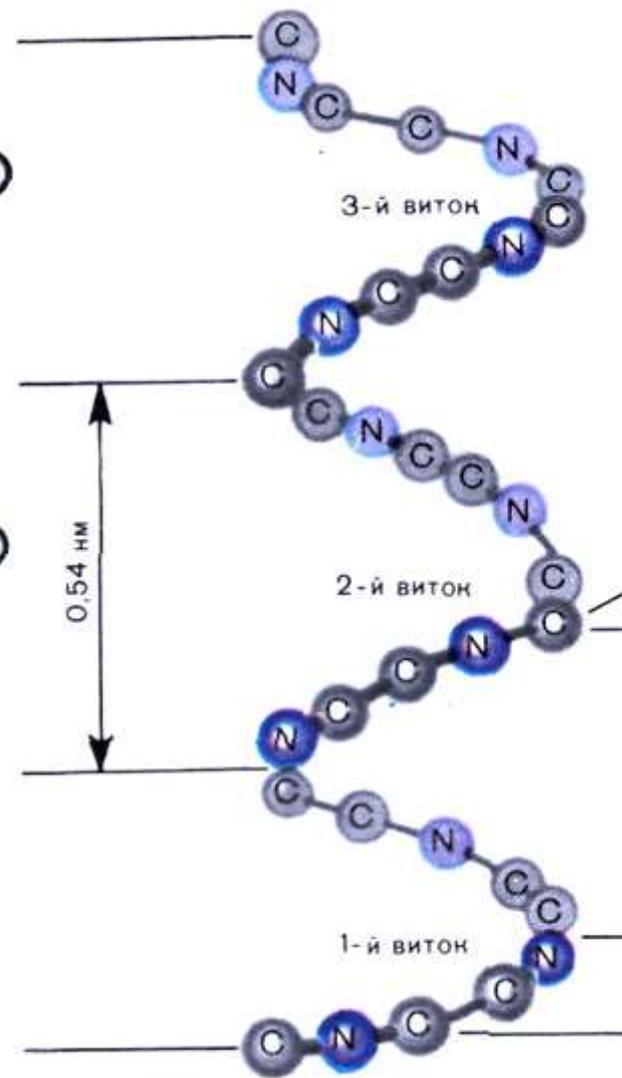
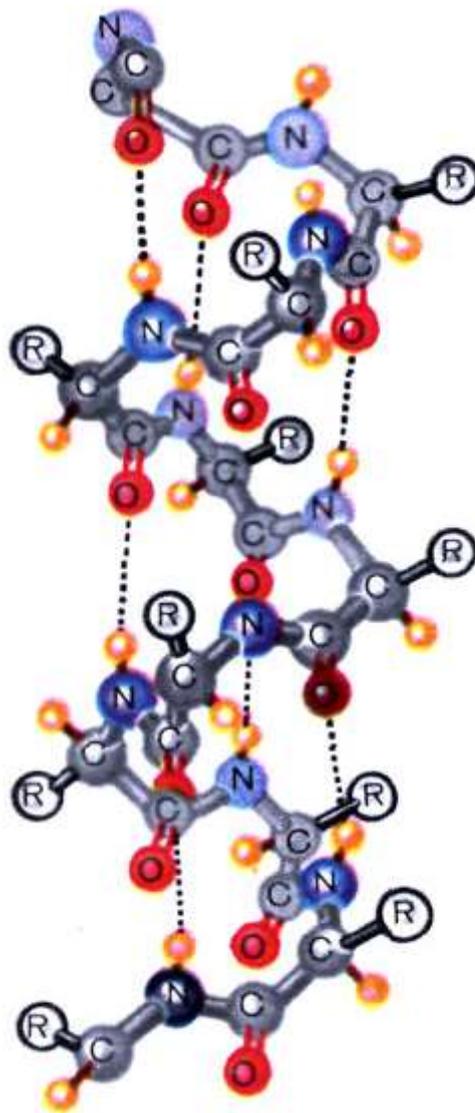
В 1951 году предсказали существование α -спирали и β -слоев, проводя рентгено-структурный анализ кристаллов ди- и три-пептидов

Вторичная структура

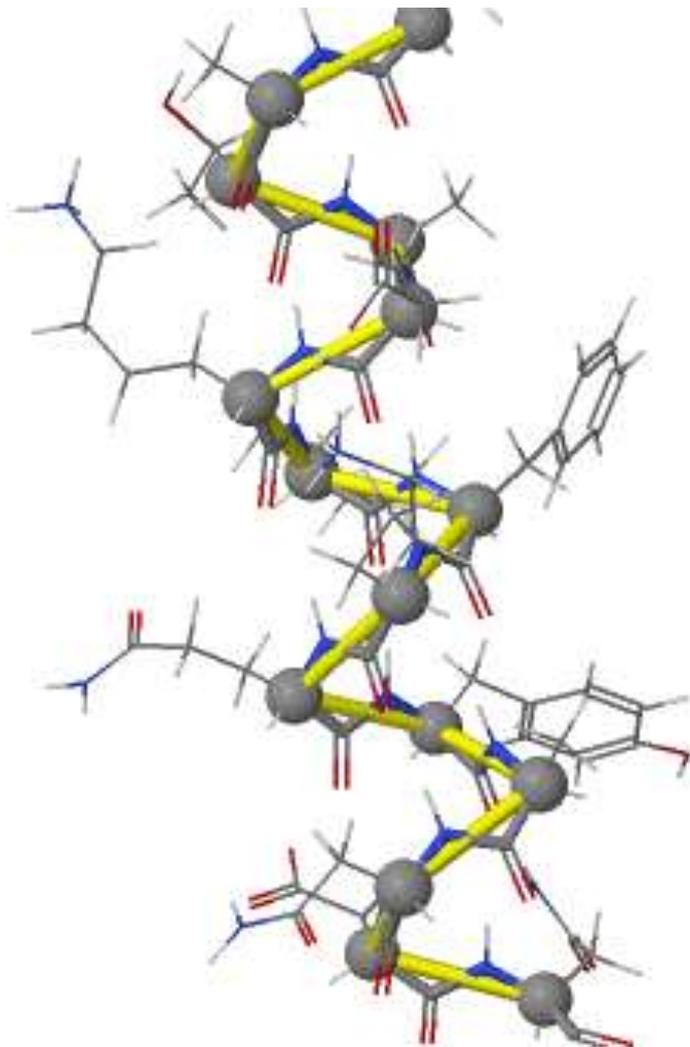
α -Спираль/ α -helix

Особенности:

- Регулярная спираль.
- Во всех белках α -спираль закручена вправо.
- Водородные связи между пептидными группами (через 3-4)
- Высота одного витка, или шаг α -спирали, равна 0,54 нм;
- В один виток входит 3,6 аминокислотных остатка;
- Период регулярности α -спирали равен 5 виткам или 18 аминокислотным остаткам;
- Длина одного периода составляет 2,7 нм;



Вторичная структура α -Спираль/ α -helix



Jmol

Вторичная структура

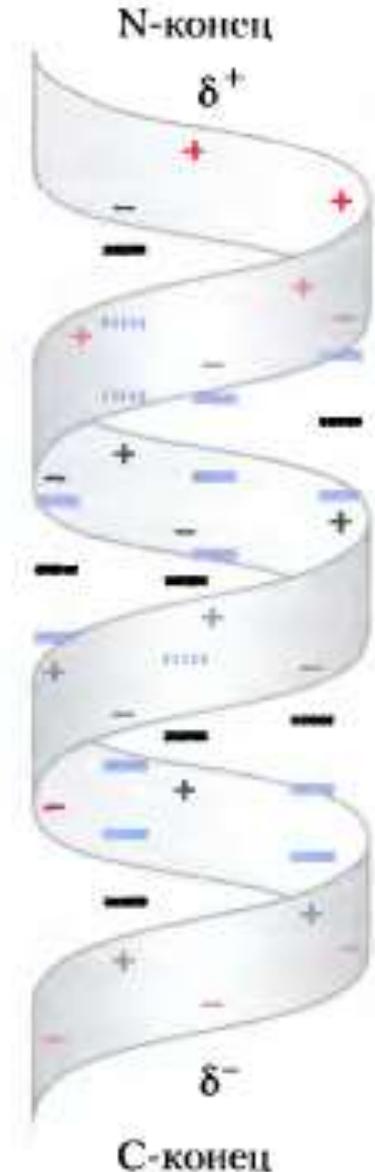
Факторы, стабилизирующие α -спираль Ред СОВ

1. Самопроизвольное образование α -спирали АА – стабилизация Н-связями;
2. Взаимодействия между R-группами, на расстоянии 3-х или 4-х аминокислотных остатков:
 - и + заряженные АА или гидрофобные АА;

3. + заряженные АА на С-конце

4. - заряженные АА на N-конце

компенсация зарядов 3-4 пептидных групп на концах



Вторичная структура

Факторы, дестабилизирующие α -спираль Ред СОВ

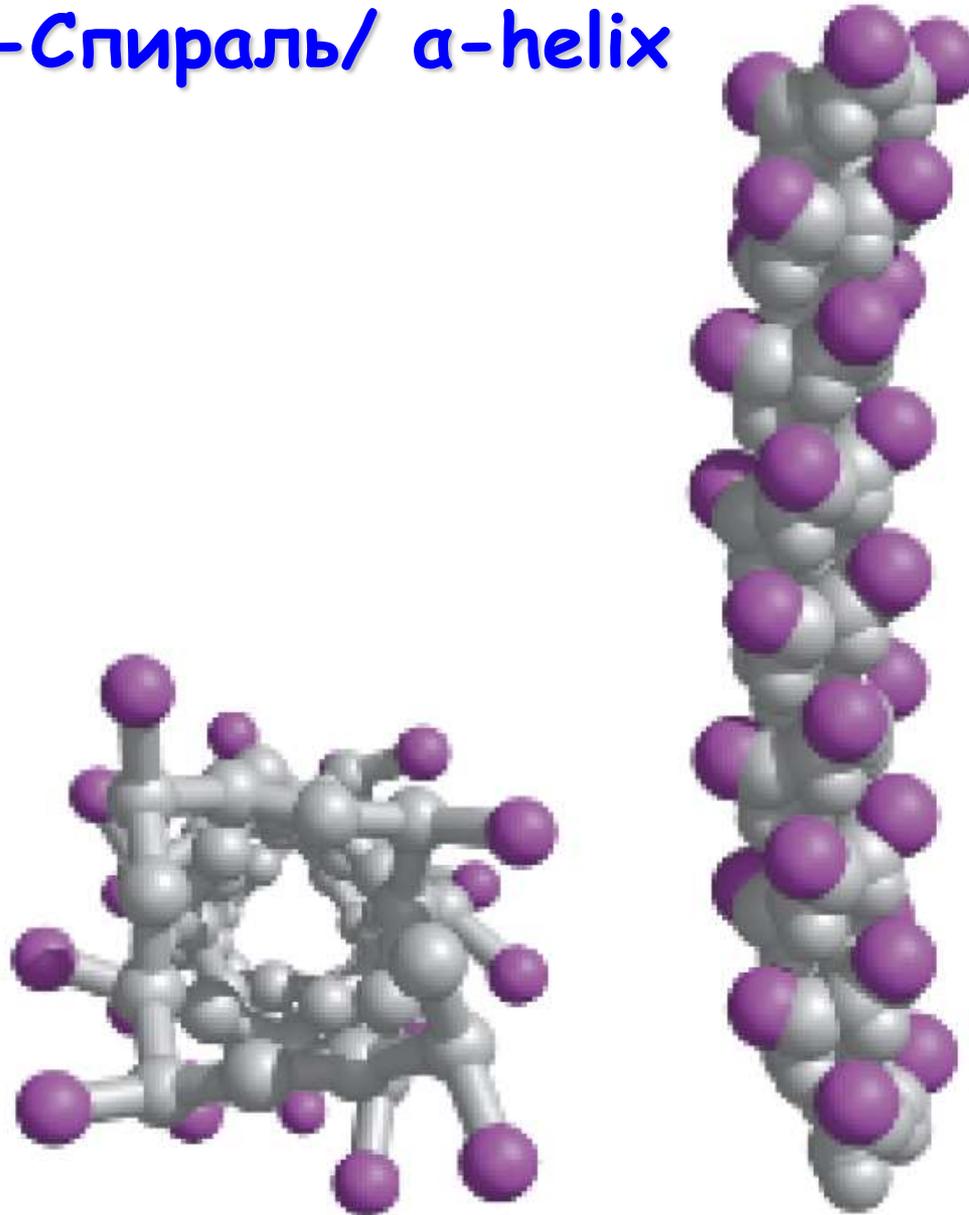
1. Несколько одноименно-заряженных АА подряд (+ или -): **Glu, Lys/Arg** (электростат отталкивание).
2. Близкое расположение Asn, Ser, Thr, and Cys.
3. Много Pro – жесткое кольцо, вращение невозможно – излом спирали. N не имеет H, поэтому не образует H-связь.
4. Много Gly – избыточная конформ гибкость ведет к образованию других спиральных структур.
5. + заряженные АА на С-конце
6. - заряженные АА на N-конце

Некомпенсированные заряды 3-4 пептидных групп на концах -> диполь



Вторичная структура α -Спираль/ α -helix

Пример:
 α -Кератин волос



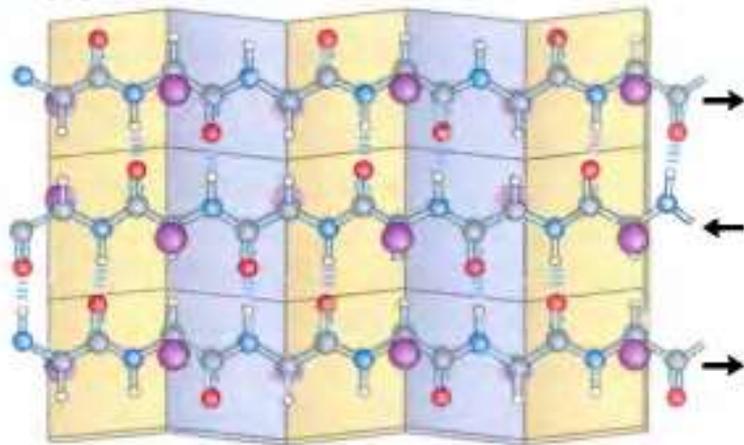
Вторичная структура

β -Слой/ β -Sheet

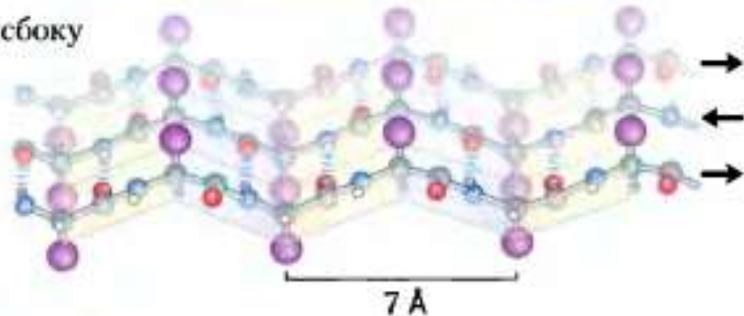
Это разновидность вторичной регулярной структуры, которая имеет слабо изогнутую конфигурацию полипептидной цепи и формируется с помощью межпептидных водородных связей в пределах отдельных участков одной полипептидной цепи **или смежных полипептидных цепей**.

Антипараллельный β -слой

Вид сверху

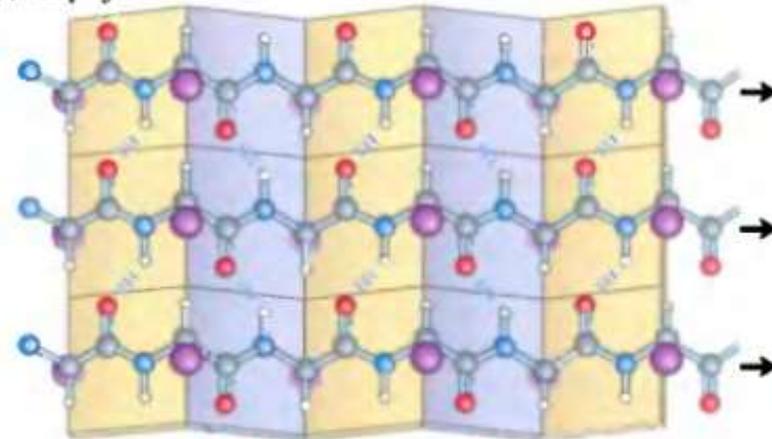


Вид сбоку

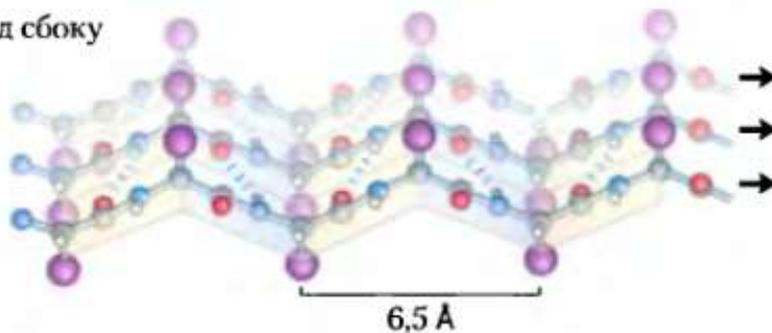


Параллельный β -слой

Вид сверху



Вид сбоку



Вторичная структура

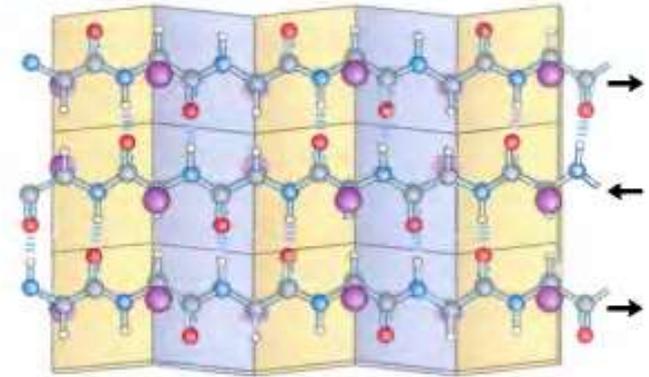
β -Слой/ β -Sheet

Особенности:

- Зиг-заго-образные структуры.
- Пептидные группы соседних цепей находятся почти в одной плоскости.
- Сегменты полипептидных цепей собраны в пластины (**закручиваются в пр. пропеллер**)
- Соседние сегменты могут находиться рядом или в разных участках полипептида
- С α находятся на вершинах складок
- В одну складку 2 аминокислотных остатка;

Антипараллельный β -слой

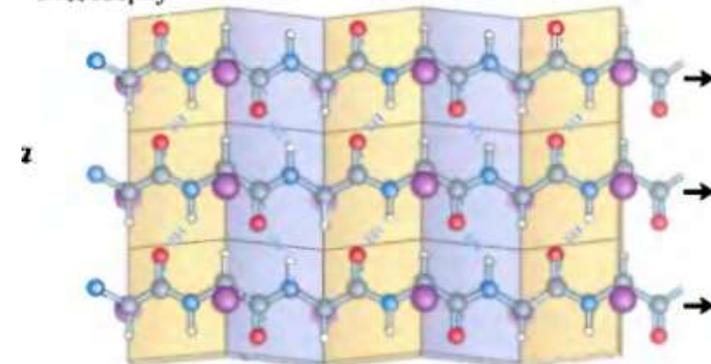
Вид сверху



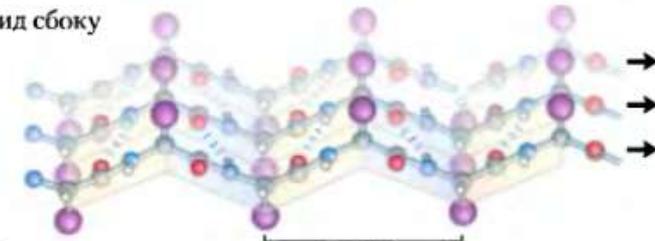
Вид сбоку

Параллельный β -слой

Вид сверху



Вид сбоку



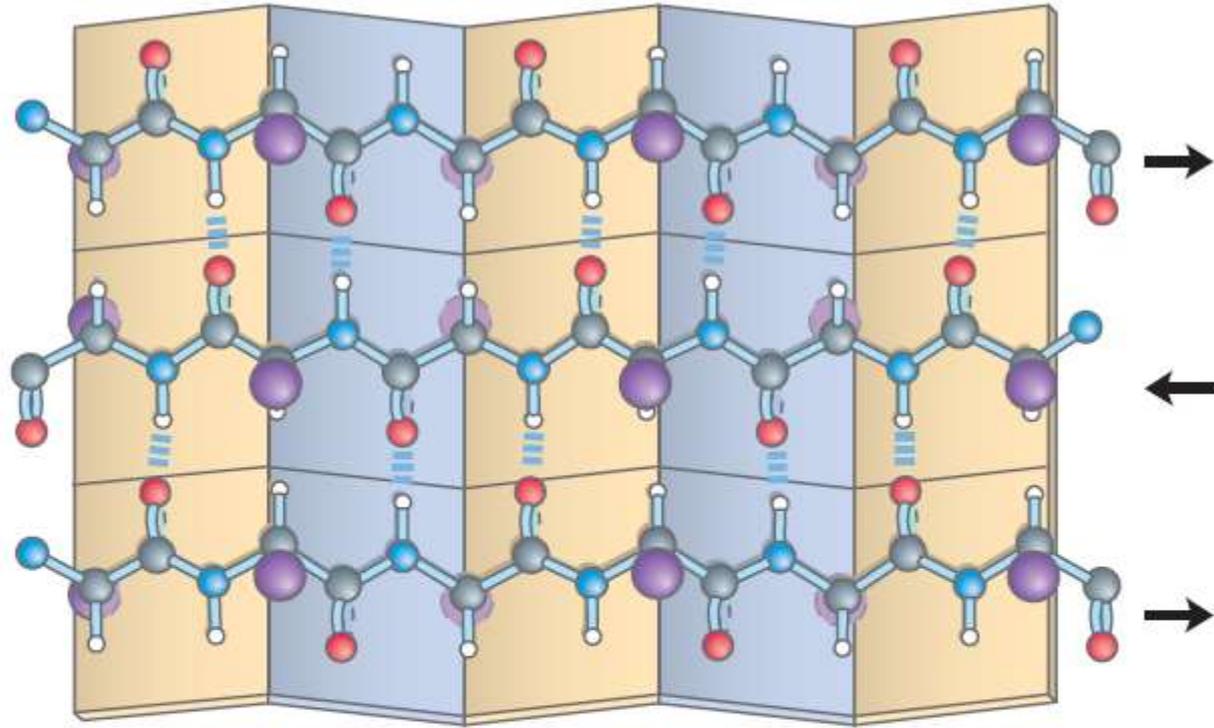
б

6.5 Å

Вторичная структура

β -Слой/ β -Sheet

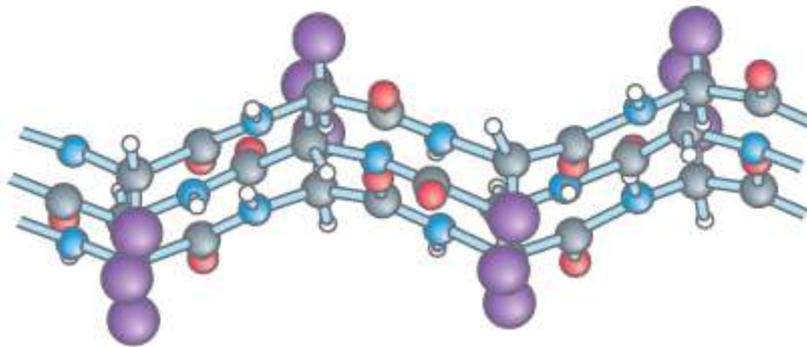
(a) Antiparallel



Особенности:

- Водородные связи между пептидными группами (параллельны ковалентным связям для **антипараллельного**)
- Высота одной складки, или шаг равен 0,7 нм для **антипараллельного**;

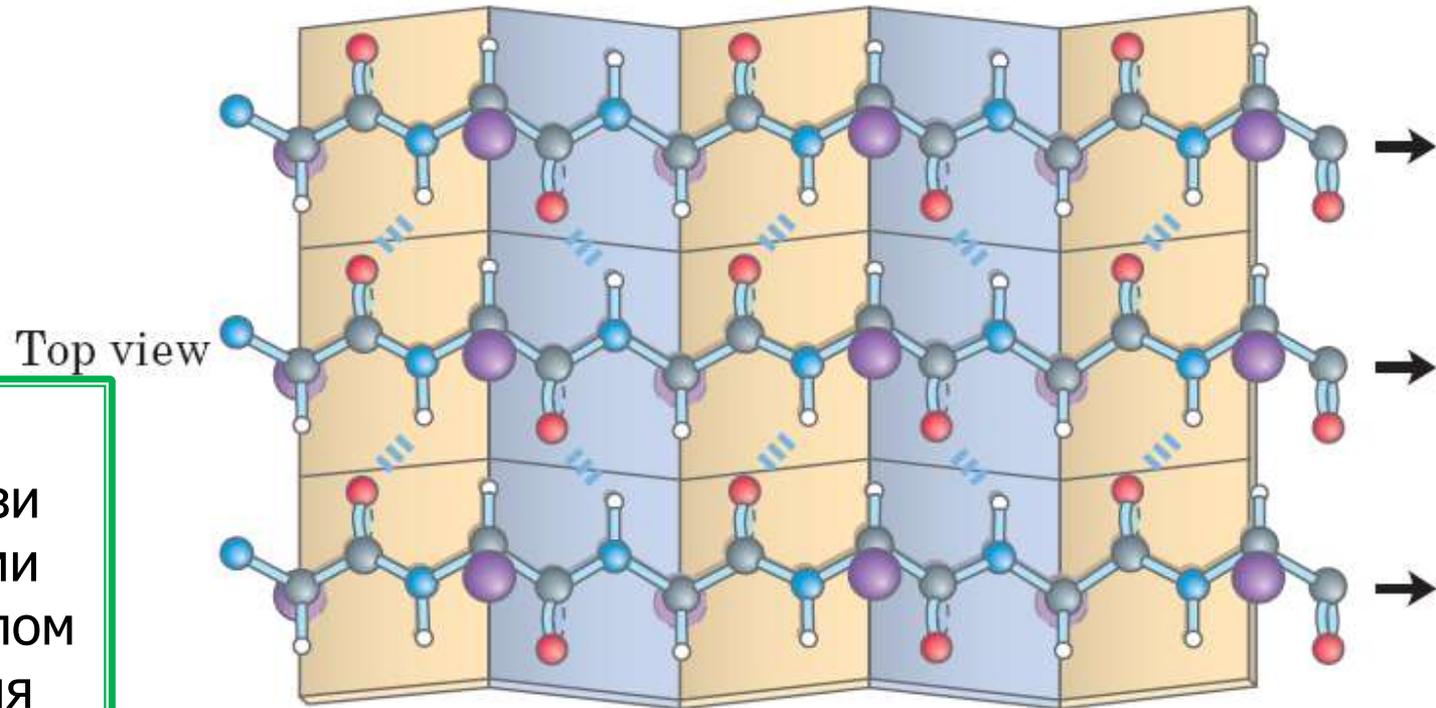
Side view



Вторичная структура

β -Слой/ β -Sheet

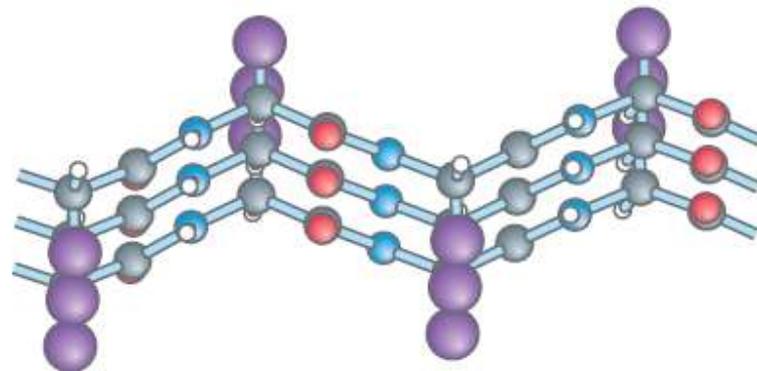
(b) Parallel



Особенности:

- Водородные связи между пептидными группами (под углом к ковал связям для **параллельного**)
- Высота одной складки, или шаг равен 0,65 нм для **параллельного**;

Side view



Вторичная структура

Факторы, стабилизирующие β -Слои

1. Самопроизвольное образование β -слоя
AA – стабилизация Н-связями;
2. Аминокислоты с маленькими остатками: Ala, Gly.

Пример:
 β -Кератины шелка и паутины

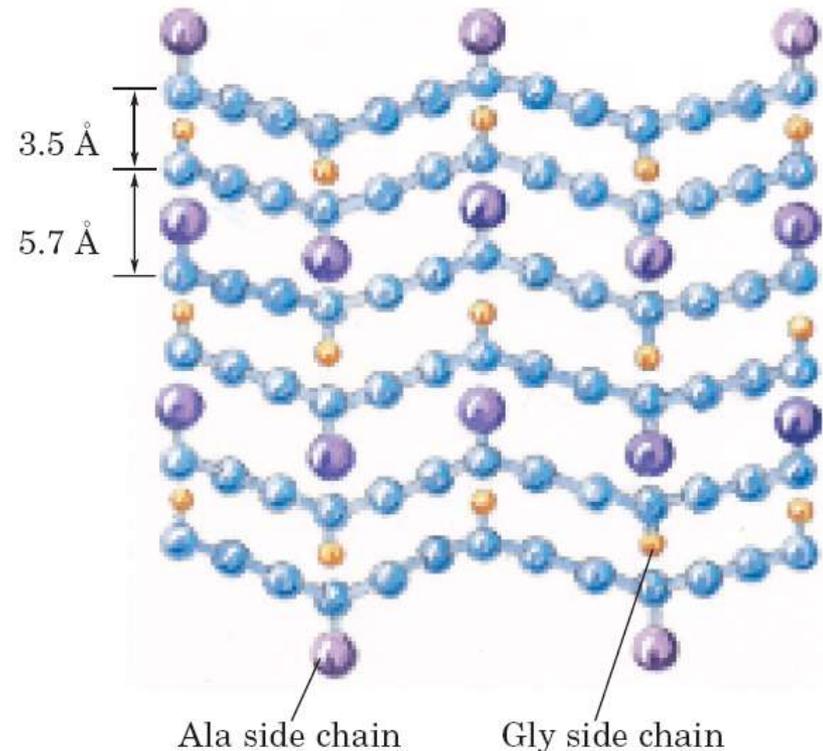


FIGURE 4-14 Structure of silk. The fibers used to make silk clot

Вторичная структура

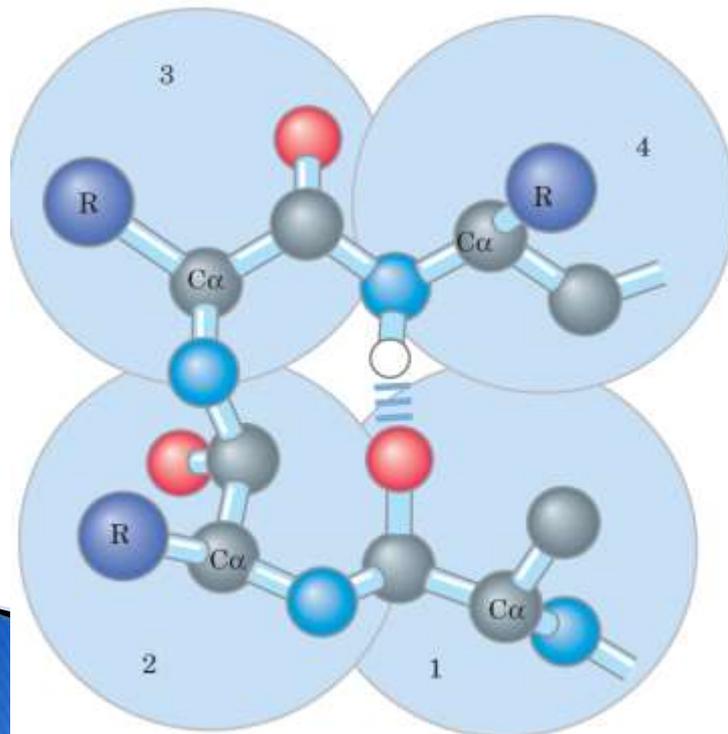
β -поворот/ β -turn

В белках встречаются петли и повороты, которые возникают при изменении направления укладки полипептидной цепи. Эти элементы связывают между собой участки α -спиралей и β -слоев, а также антипараллельные сегменты β -слоев.

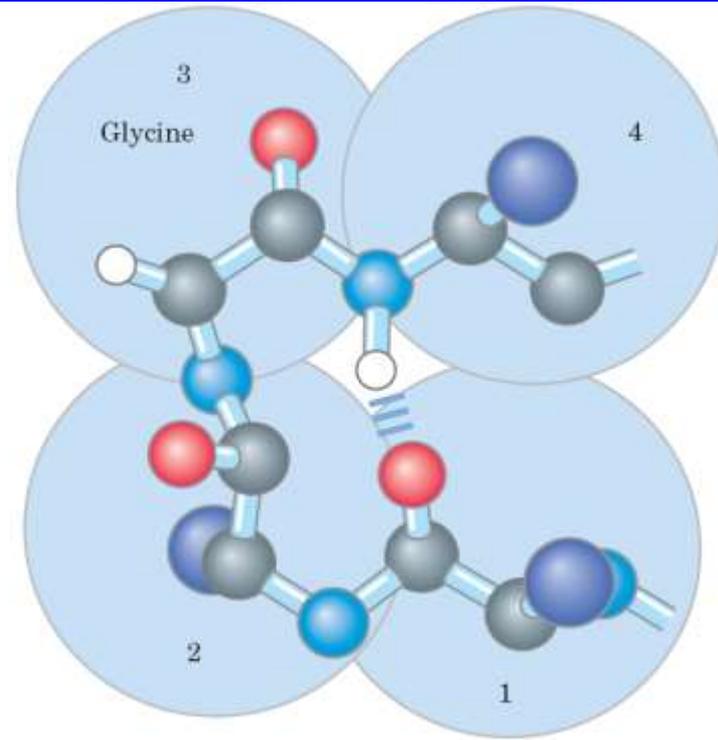
β -поворот - повернутая на 180 °С петля.

Формирование Н-связи между карбонил О 1АА и amino Н 4АА.

В такой структуре часто встречается остатки Гли и Про.



Type I



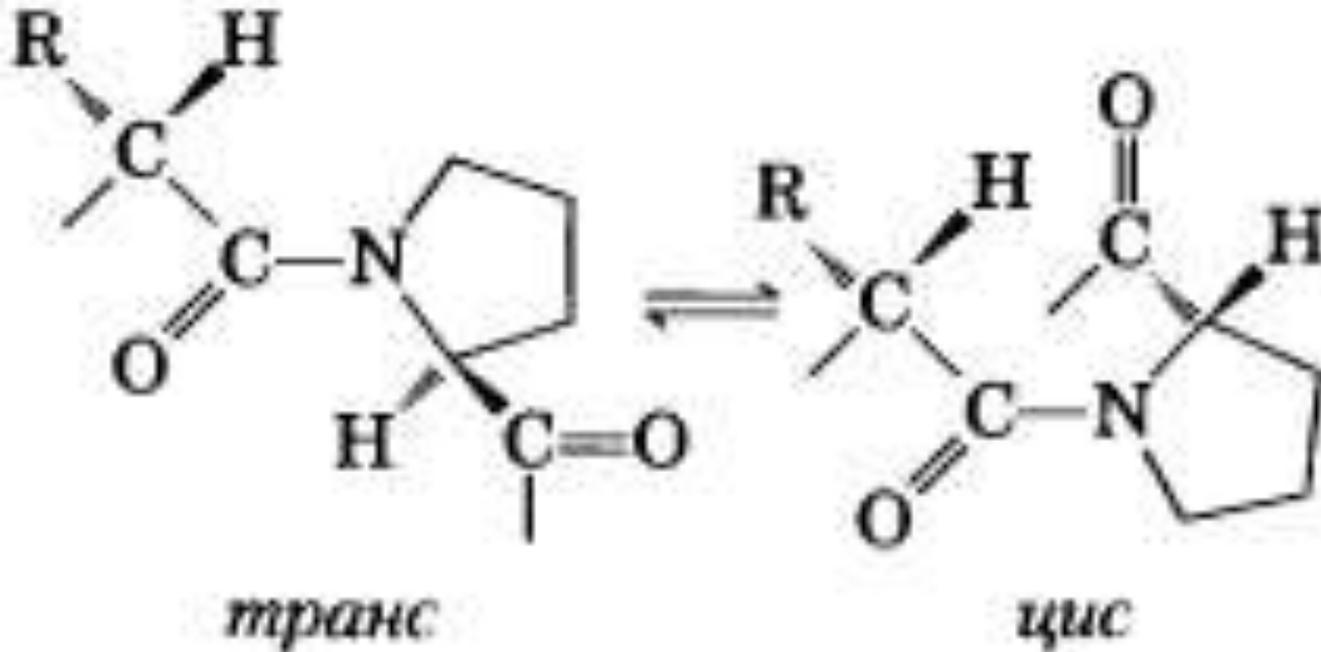
Type II

Вторичная структура

β -поворот/ β -turn

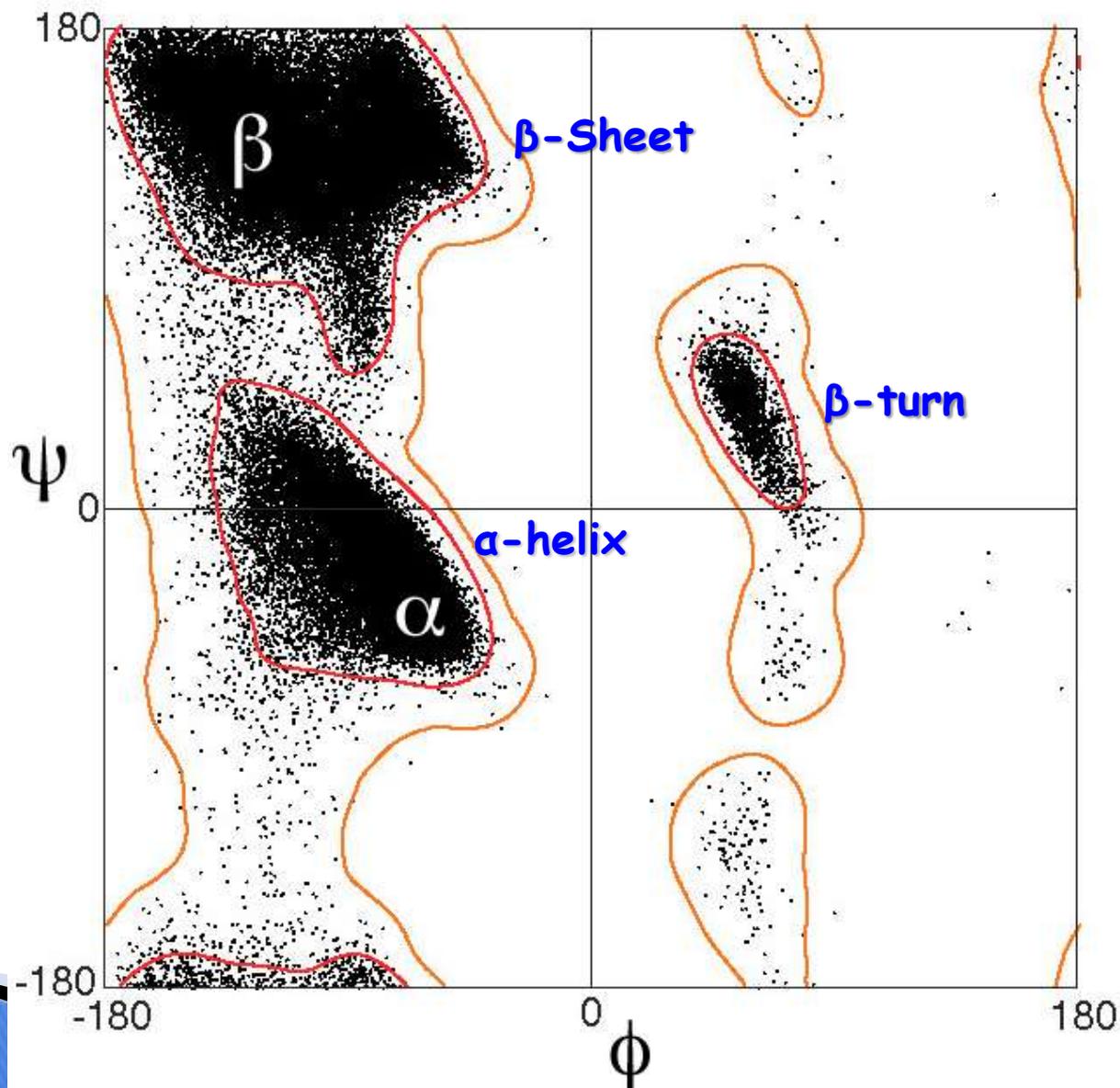
поворот за счет **цис-изомера Pro** – пептидная связь, в которую вовлечен имино N формирует поворот

б Изомеры пролина



Вторичная структура

Опять карты Рамачандрана/Ramachandran plot



Вторичная структура

Беспорядочный клубок (соединительные петли)

Это способ укладки полипептидной цепи, который нельзя отнести к α -спирали или β -слою.

Их структура определяется последовательностью аминокислотных остатков в полипептидной цепи.



В одном белке могут встречаться разные структуры

Супервторичная структура белка (белковый мотив)

Она определяет устойчивое взаиморасположение определенных элементов вторичной структуры и связующих их последовательностей.

Мотив это НЕ промежуточный уровень структуры белка между вторичной и третичной!!!



а

β - α - β -Петля



б

β -Бочонок



Общий вид левой двухцепочечной суперспирали

Супервторичная структура белка (белковый мотив) доп.

Полуповороты: $\beta\alpha\gamma\beta$, $\beta\beta\alpha\beta$, $\beta\gamma\beta$, $\beta\alpha\beta$, $\beta\beta\alpha_L\beta$

Повороты: $\beta\alpha\gamma\alpha_L\beta$, $\beta\alpha\alpha\gamma\alpha_L\beta$

Петли,

Шпильки

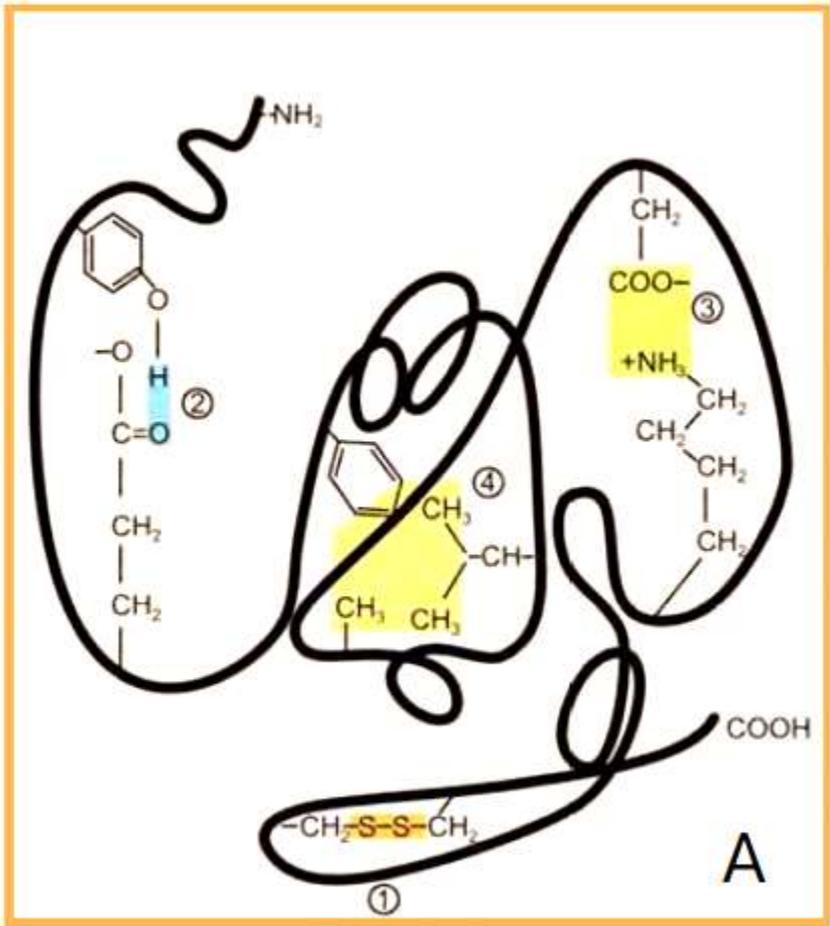
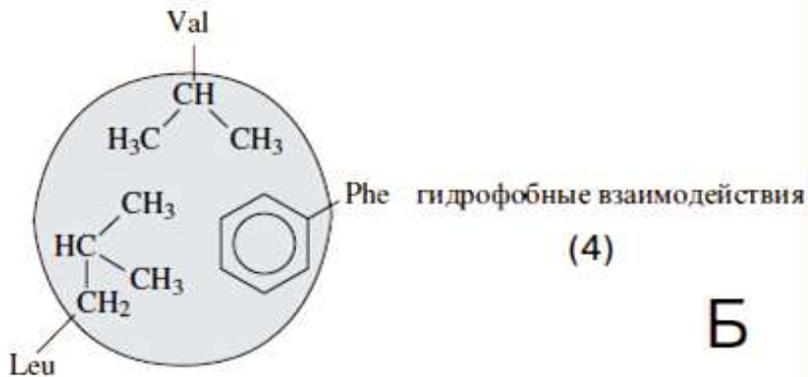
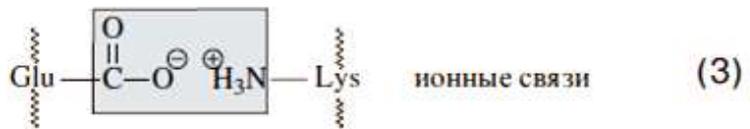
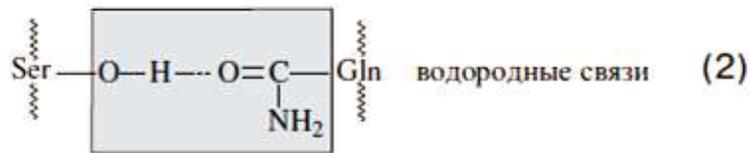
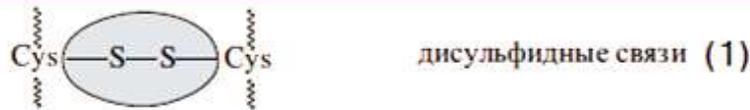
Гидрофобные ядра

Нерегулярные структуры

т.д.

Третичная структура белка

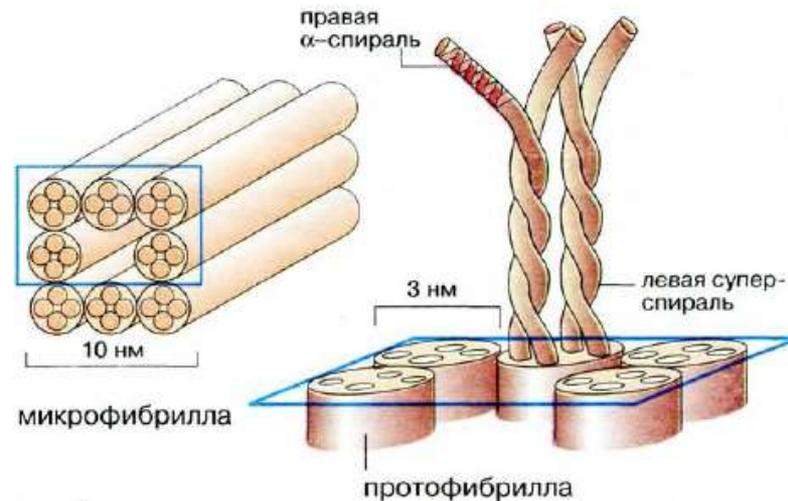
Это общая организация всех атомов белка в пространстве. Такая структура поддерживается за счет взаимодействия радикалов аминокислот друг с другом.



Третичная структура белка

Фибриллярные белки

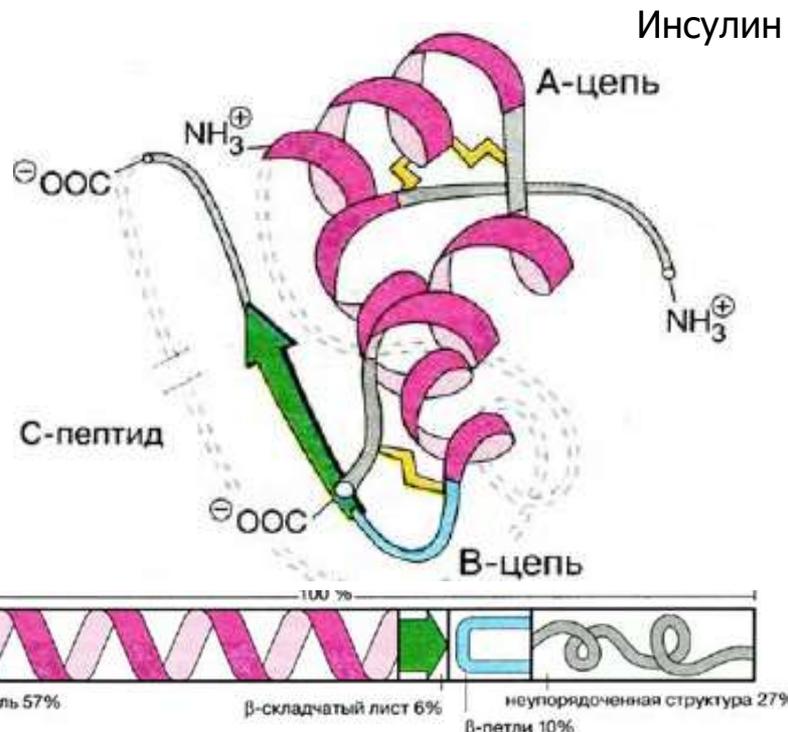
- Нерастворимы в воде
- Полипептидные цепи организованы в виде длинных нитей или волокон
- Характеризуются одним типом вторичной структуры
- Выполняют структурную и защитную функции



α-Кератин

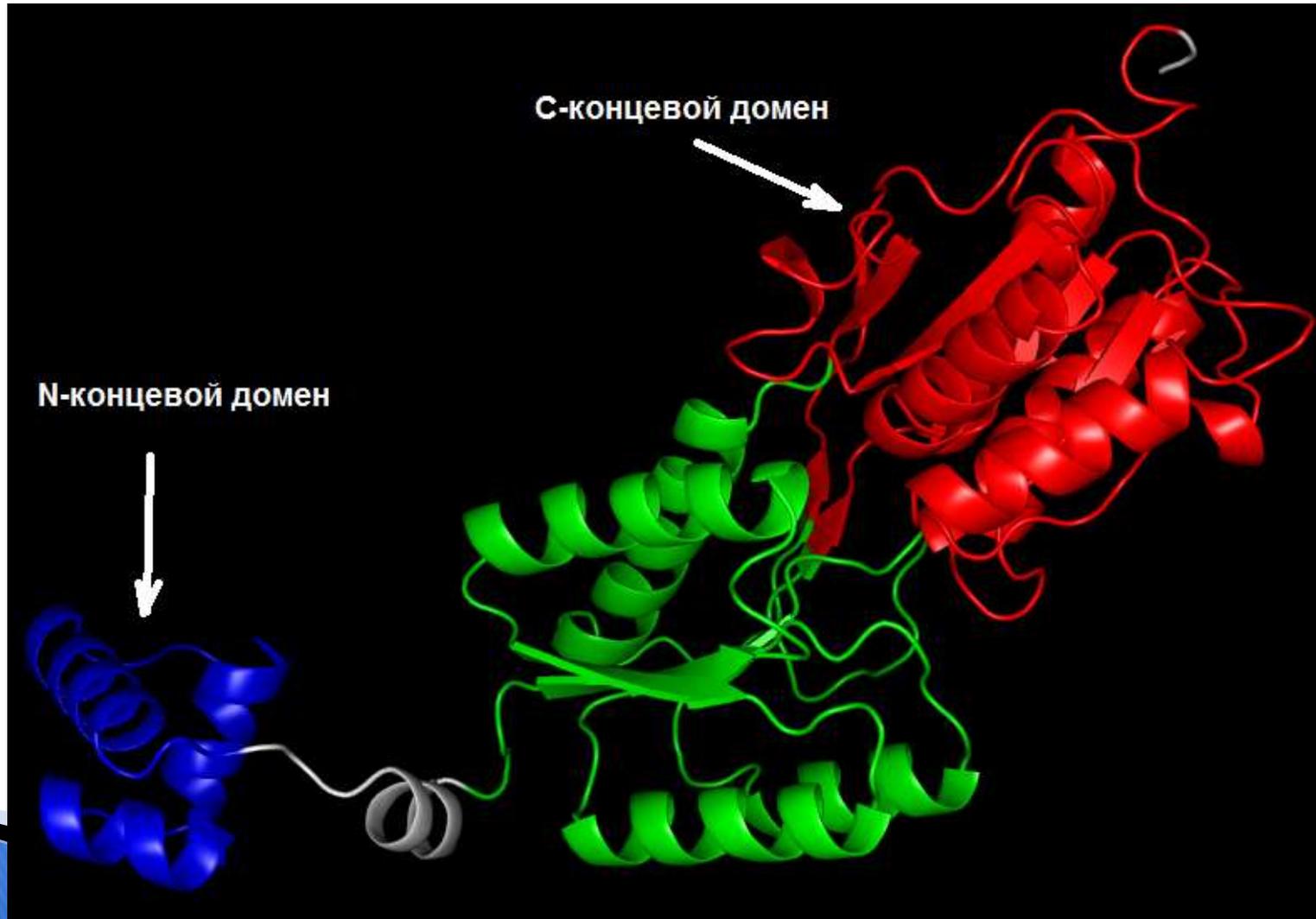
Глобулярные белки

- Частично растворимы в воде
- Образуют сферические структуры - глобулы
- Включают несколько типов вторичной структуры
- Выполняют ферментативную и регуляторную функции



Домен

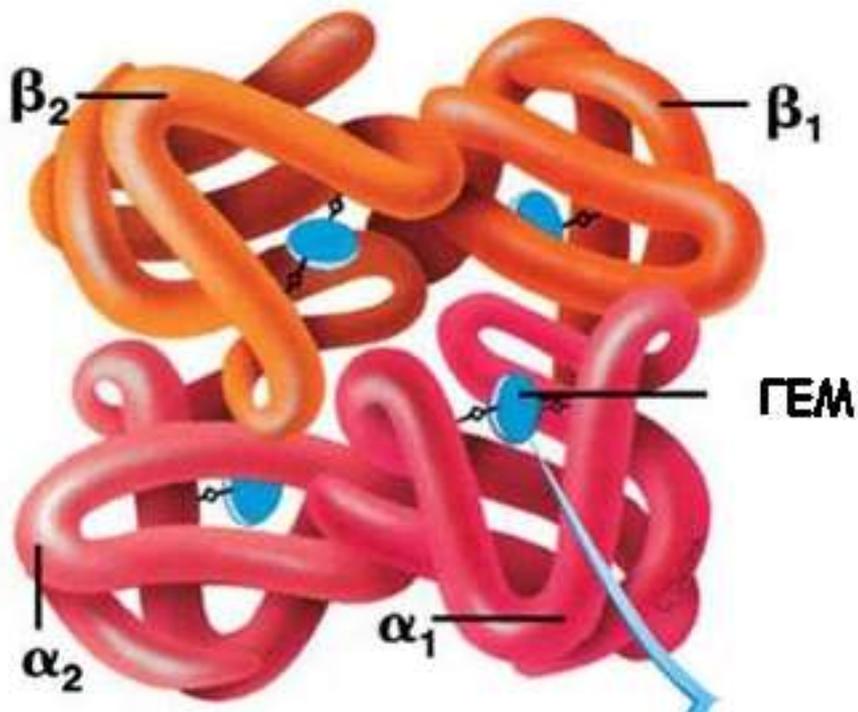
Это часть полипептидной цепи, которая стабильна вне зависимости от остальной цепи и может перемещаться по отношению к белку как самостоятельная единица. Часто имеет **определенную биологическую активность**: E, Ag, рецепторную и т.д.



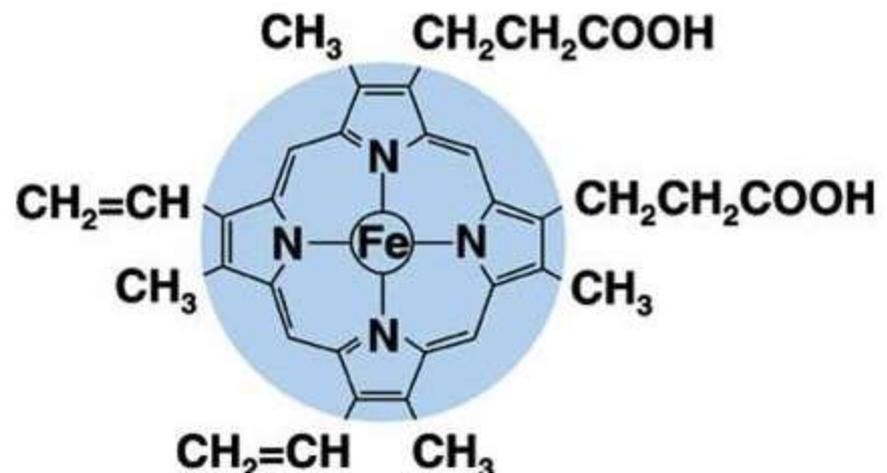
Четвертичная структура

Белковые комплексы, образованные несколькими белковыми молекулами, соединенными нековалентными связями называются олигомерными, мультимерными или субъединичными.

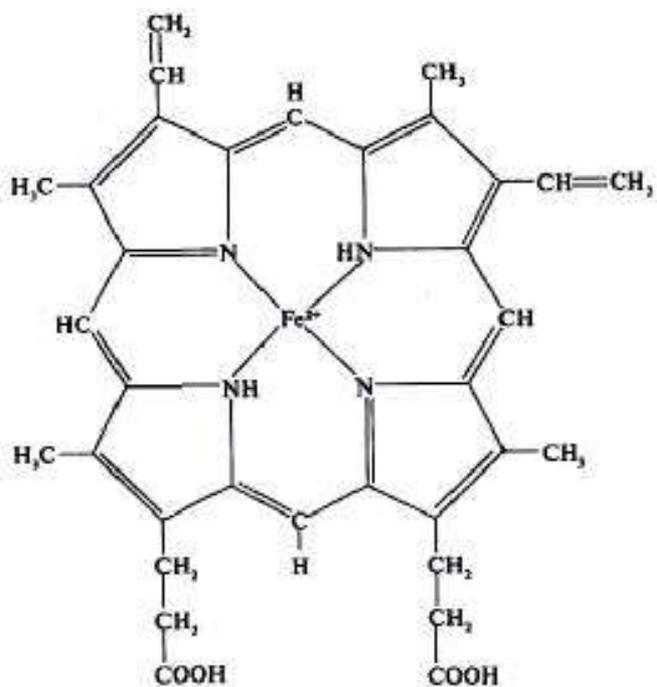
Четвертичная структура гемоглобина



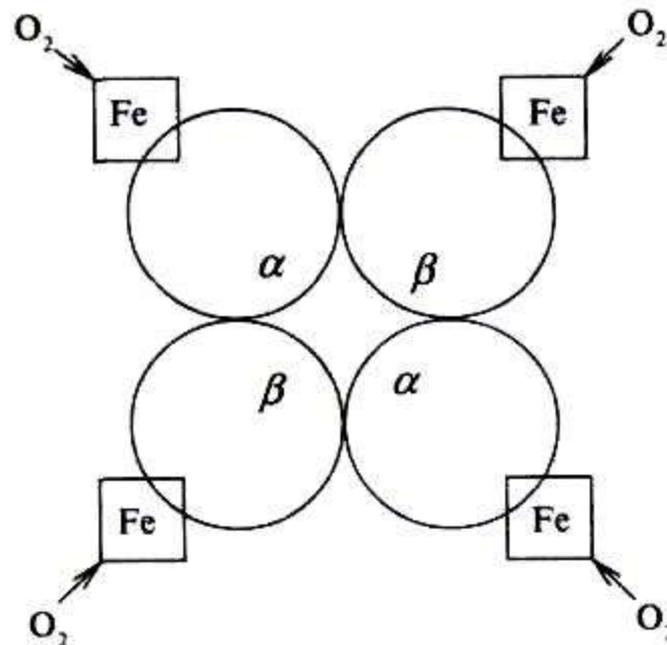
Структура гема гемоглобина



Четвертичная структура



Структура гема гемоглобина



Схематичное изображение четвертичной структуры гемоглобина: -гем гемоглобина

Функции белков:

- Строительная (структурная) функция.
- Каталитическая функция.
- Двигательная функция.
- Транспортная функция.
- Защитная функция.
- Гормональная функция.
- Запасная функция.
- Опорная функция.
- Рецепторная функция.