

# Трёхмерная структура белков

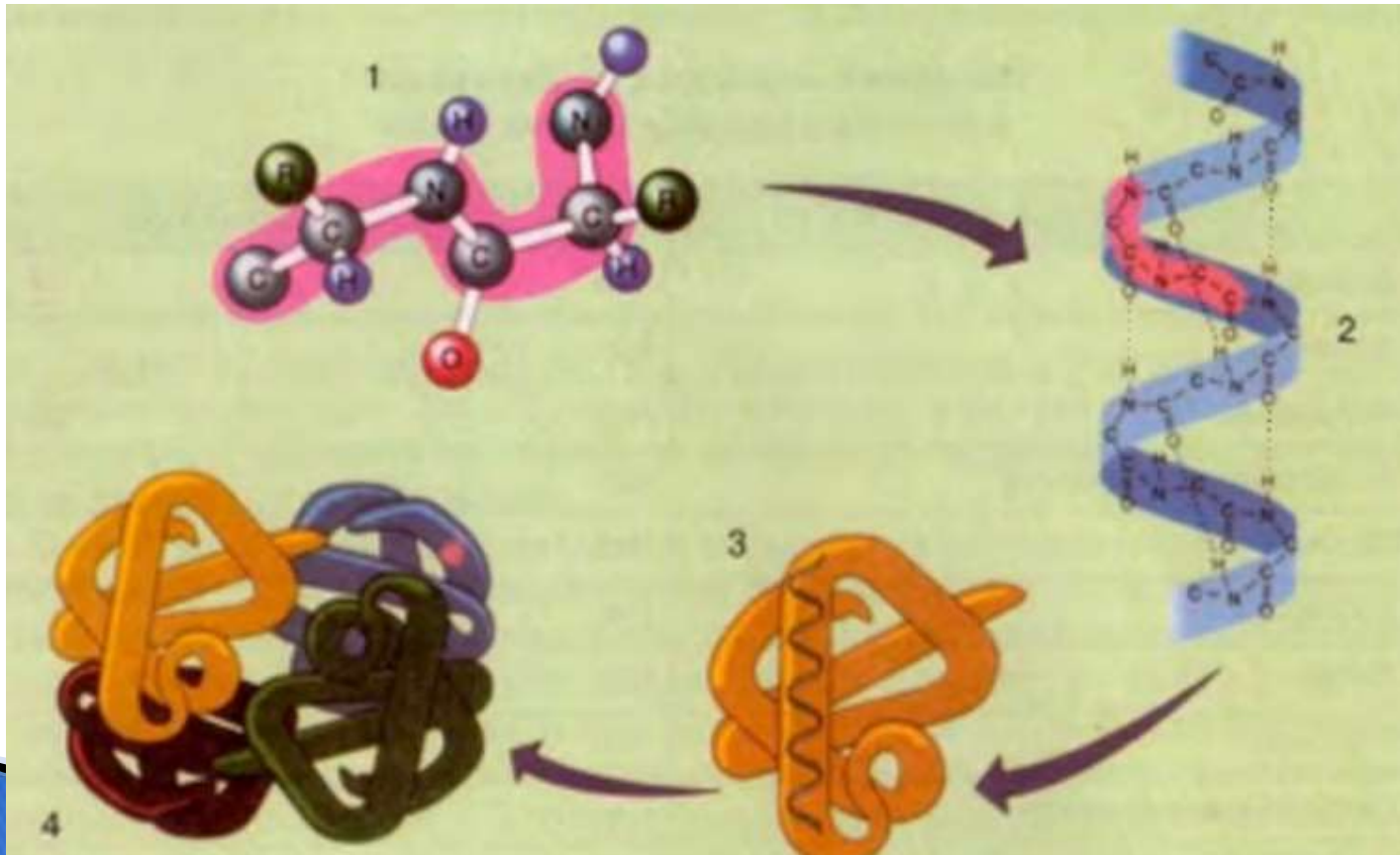
Лекция 3

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

# Конформация

Конформация - это пространственная организация атомов в молекуле белка.

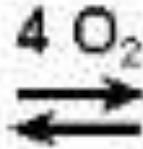
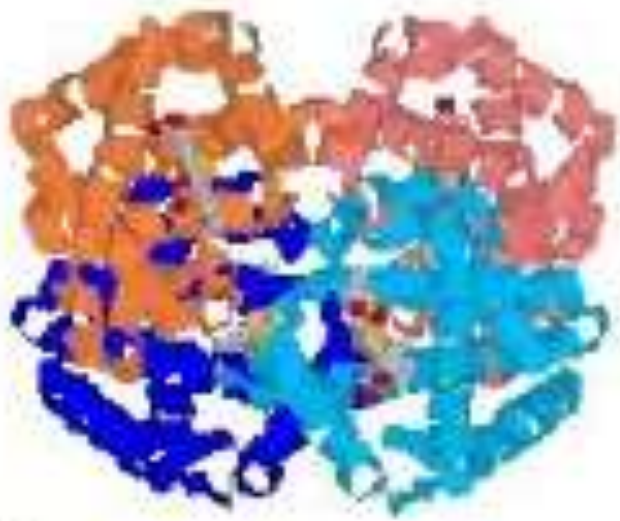
Конформация белка все структурные формулы, которые он может принимать без разрыва ковалентных связей.



# Конформация

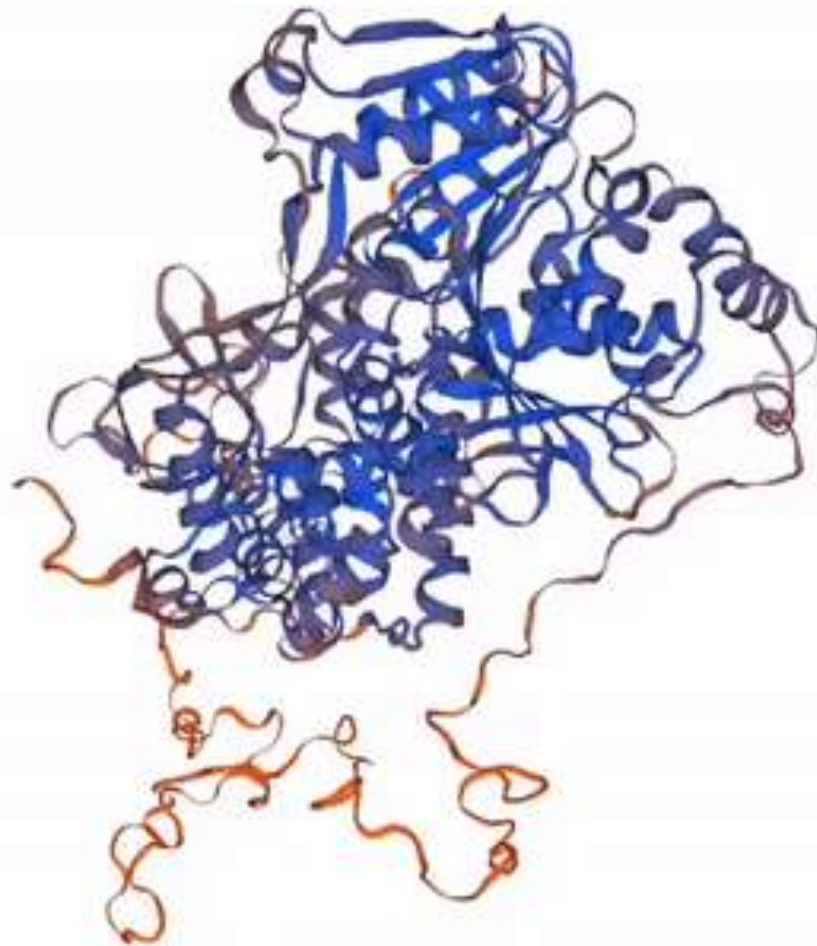
Для каждого белка существует одна или несколько конформаций.

Нативный белок - белок в любой из функциональных конформаций.

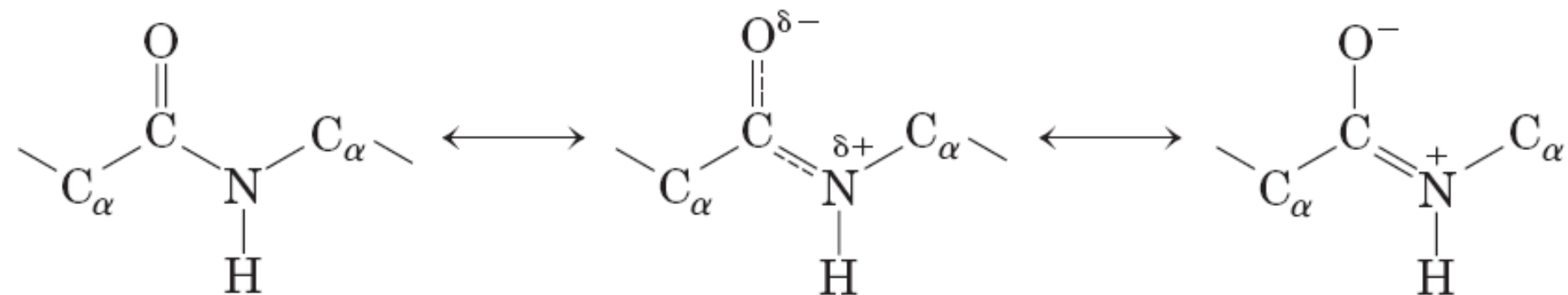


# Конформация. 3D-modeling.

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

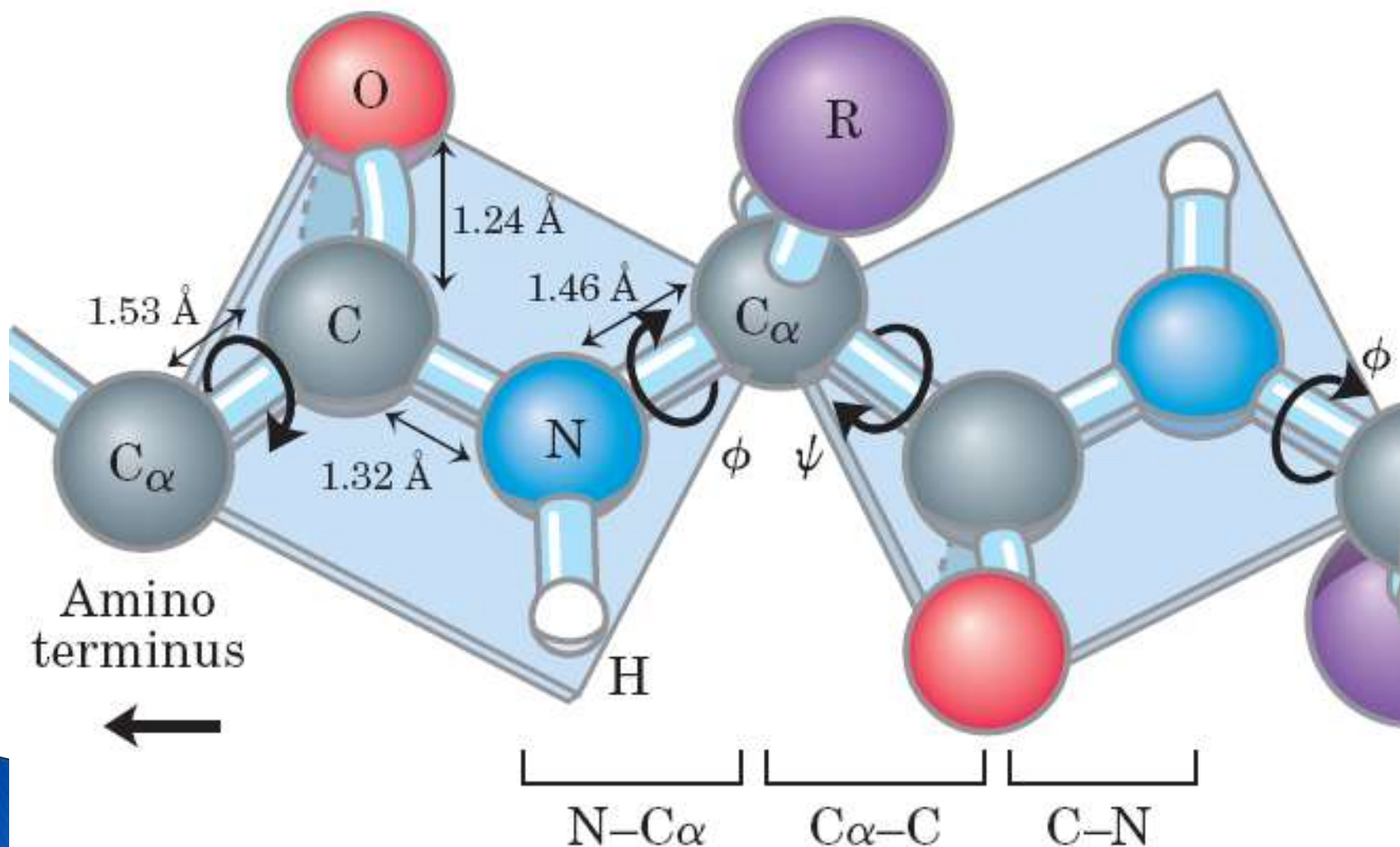
Компланарность и ригидность пептидной связи  
За счет чего идет сворачивание цепи





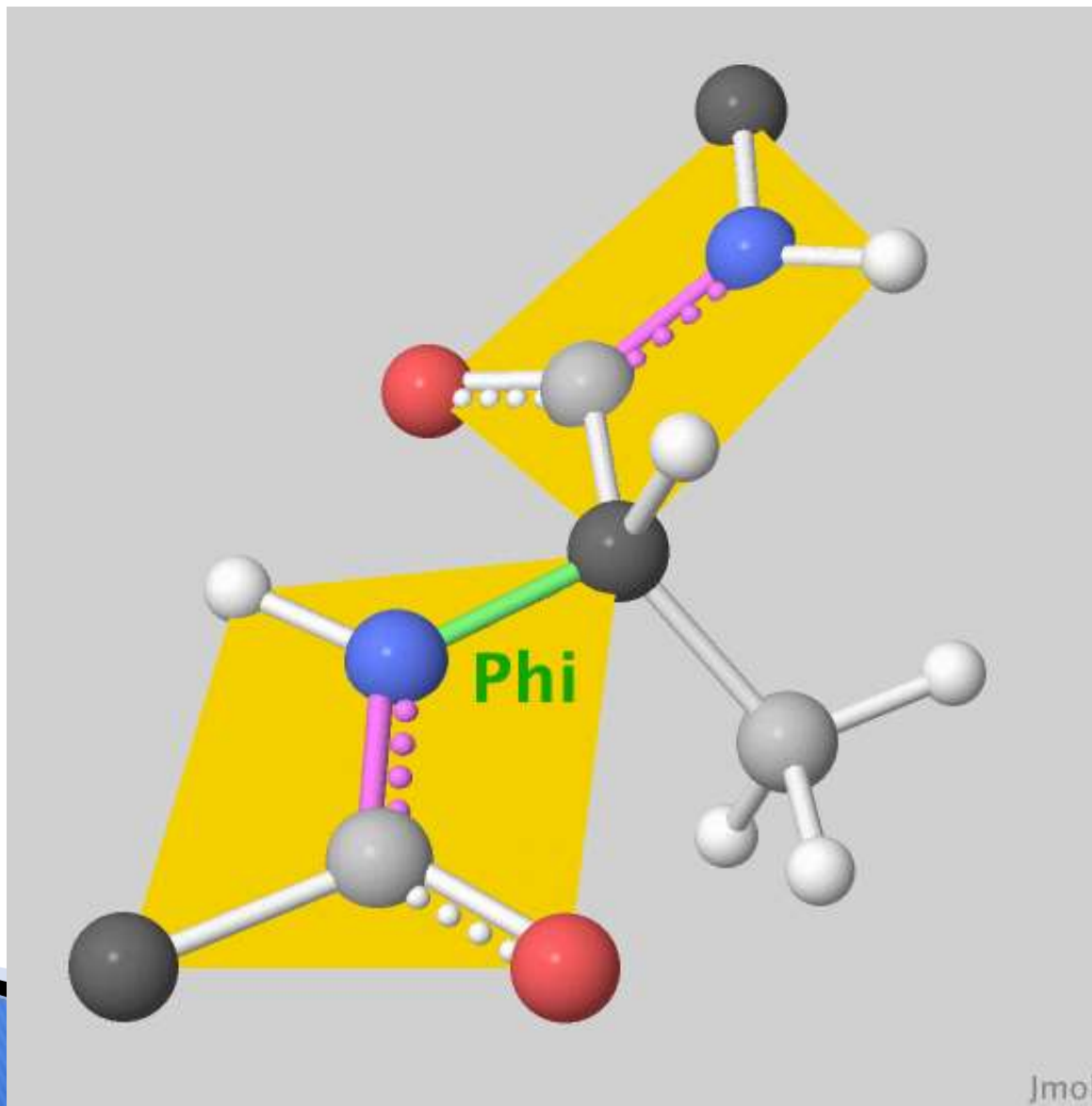
# Сворачивание белка/Protein folding

За счет чего идет сворачивание цепи?



# Сворачивание белка/Protein folding

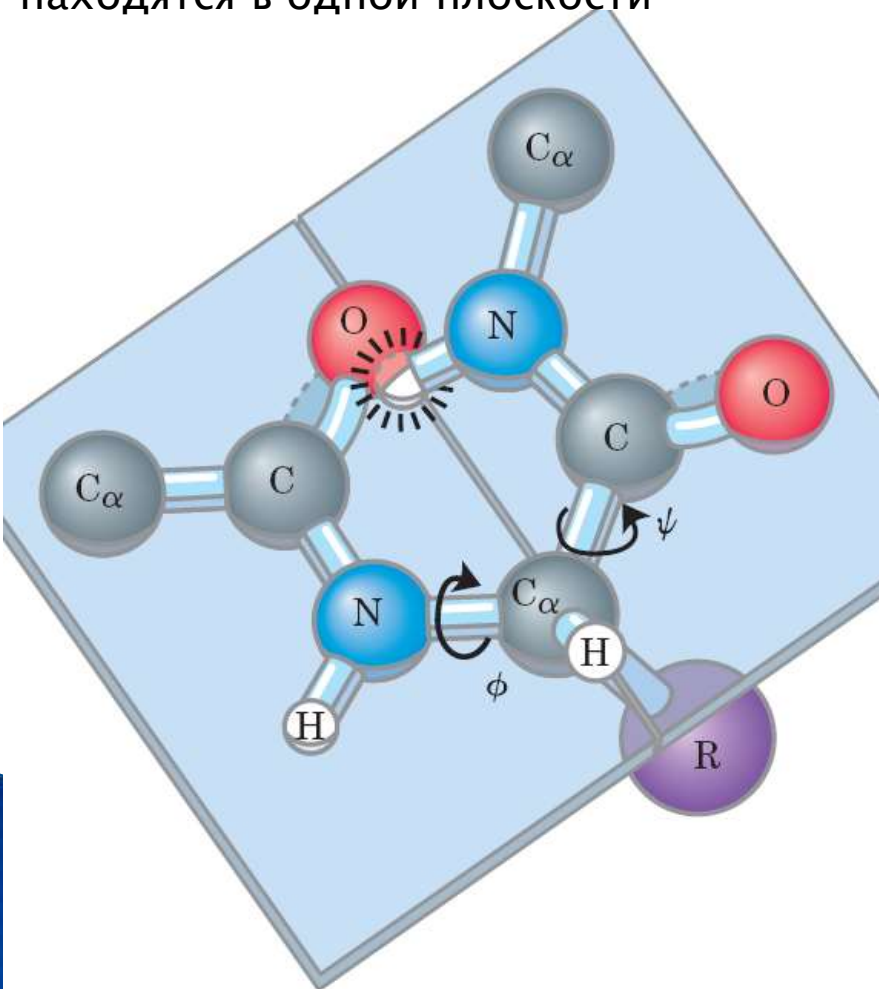
За счет чего идет сворачивание цепи?



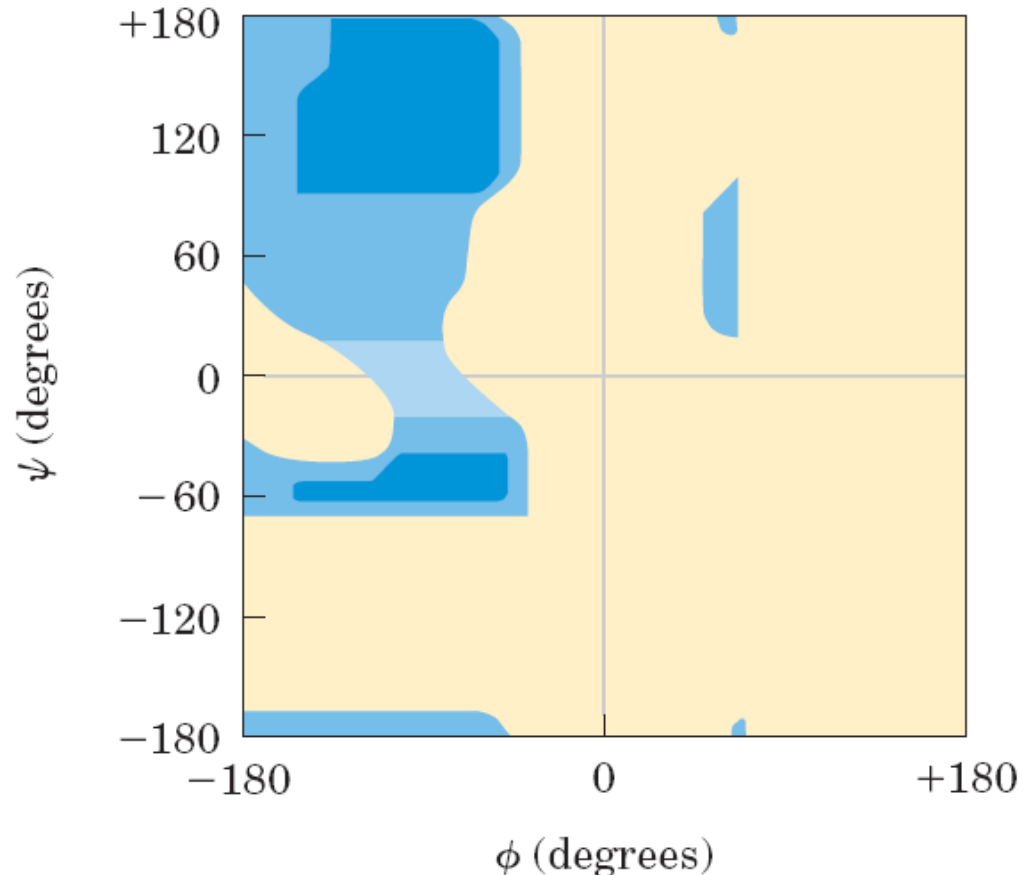
# Сворачивание белка/Protein folding

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

За 0 град углов  $\phi$  и  $\psi$  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  $\tau$ -угла





# Сворачивание белка/Protein folding

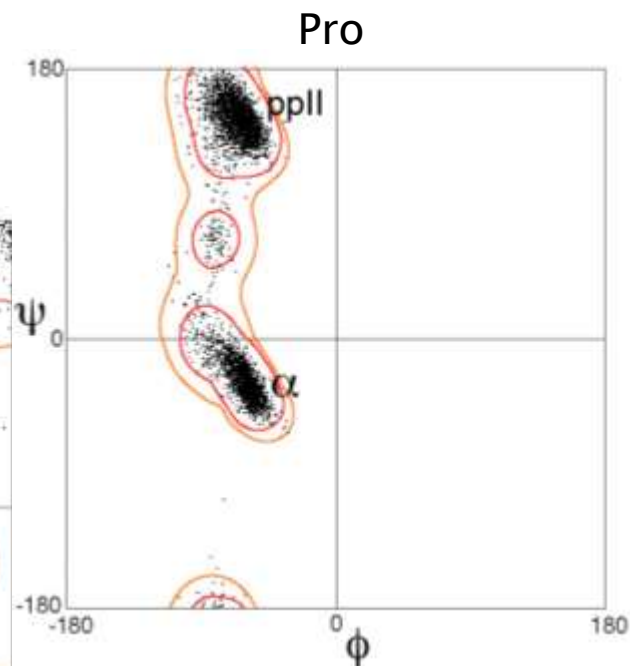
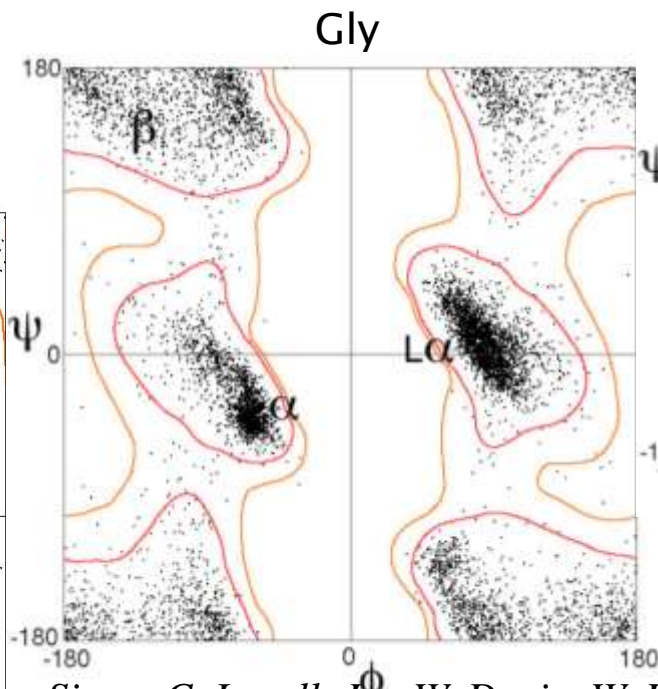
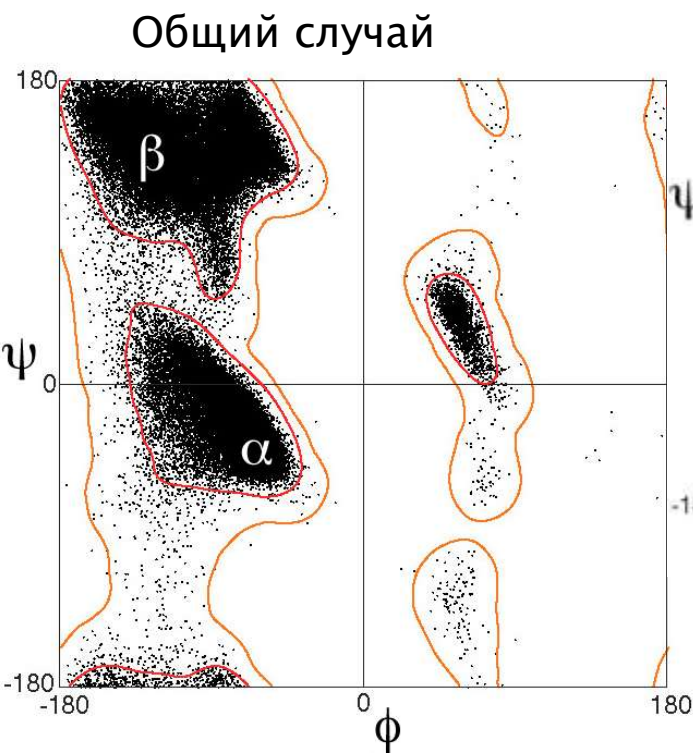
Данные рентгено-структурного анализа.

Стерические ограничения:

влияние боковых цепей AA есть, но менее ожидаемого (заместители у C $\beta$ );

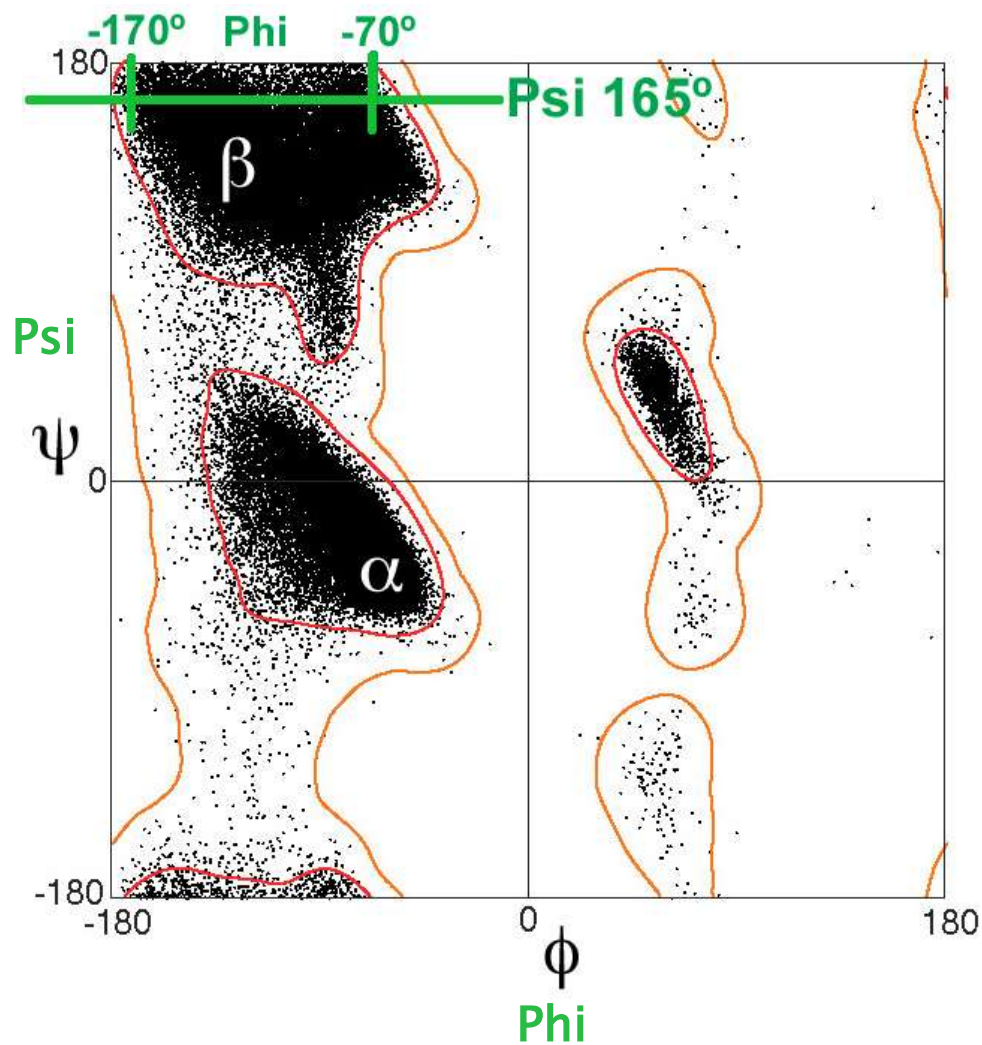
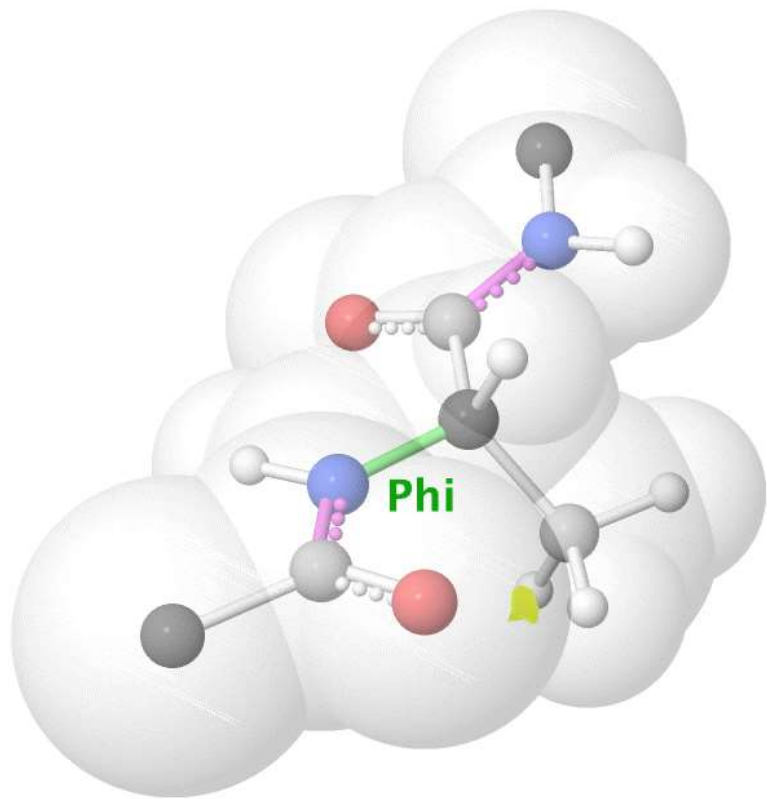
Колебания  $\tau$ -угла;

Колебания длины ковалентной связи.



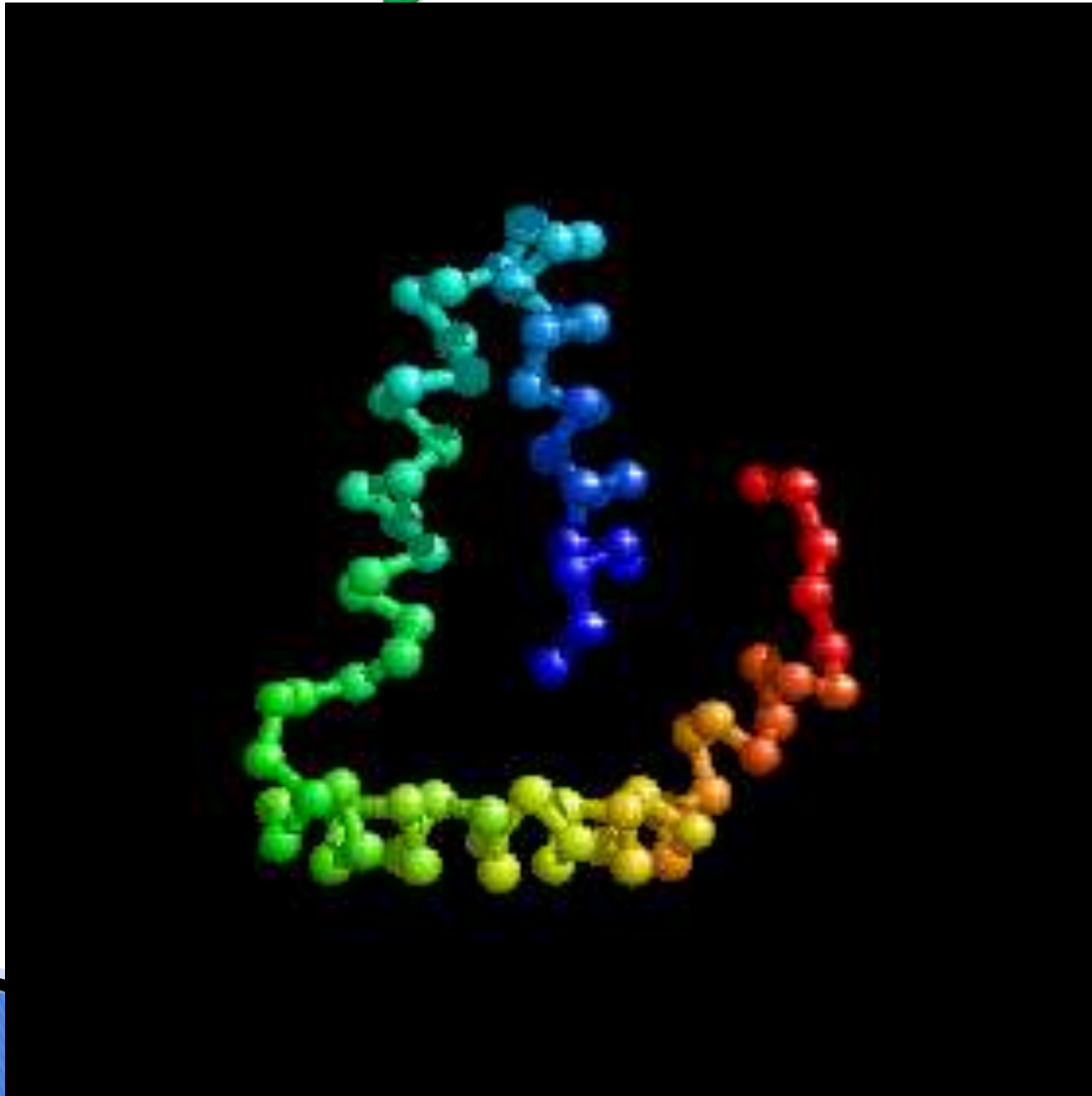
*Simon C. Lovell; Ian W. Davis; W. Bryan Arendall III; Paul I. W. de Bakker; J. Michael Word; Michael G. Prisant; Jane S. Richardson; David C. Richardson (2003). Structure validation by C $\alpha$  geometry:  $\phi$  and C $\beta$  deviation. , 50(3), 437–450. doi:10.1002/prot.10286*

# Сворачивание белка/Protein folding



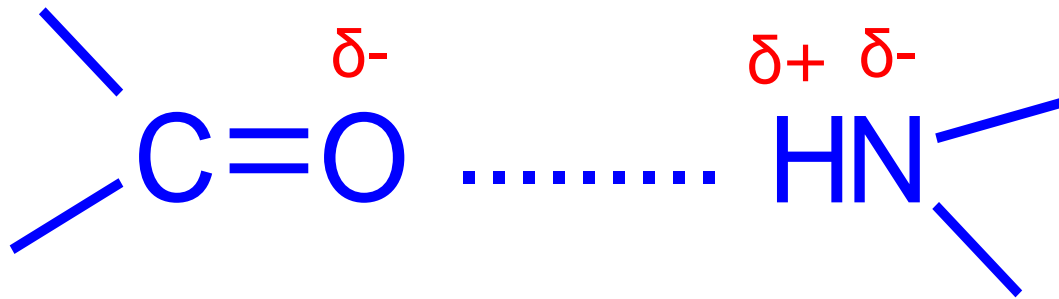
Psi is fixed at  $+165^\circ$ .  
**Clashes** occur at all **Phi** angles except  $-70^\circ$  to  $-170^\circ$ .  
This range is in the beta strand region.

# 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:

$\alpha$ -спираль;

$\beta$ -слои;

$\beta$ -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 –  $\alpha$ -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

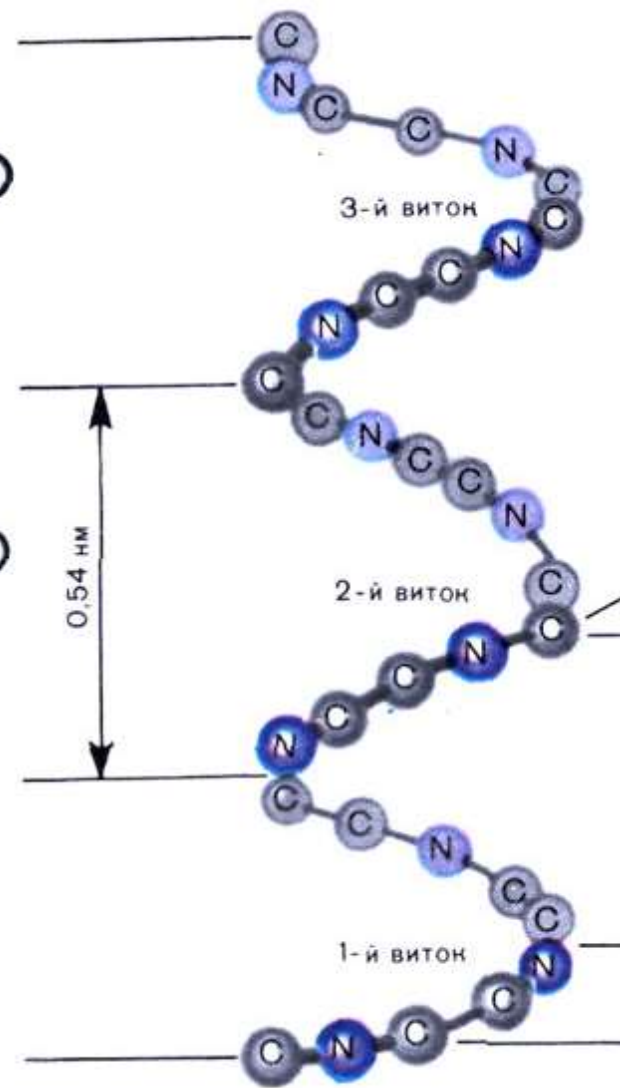
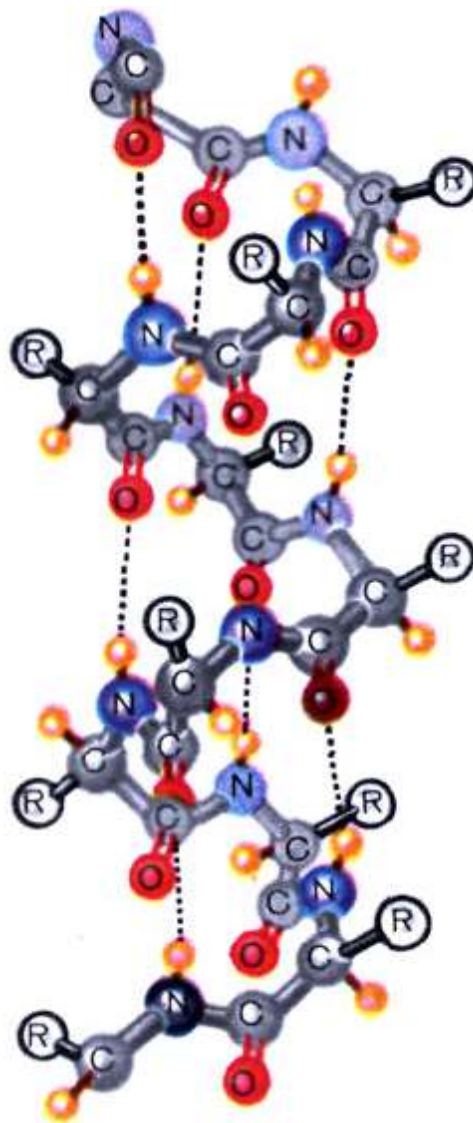
В 1951 году предсказали существование  $\alpha$ -спирали и  $\beta$ -слоев, проводя рентгено-структурный анализ кристаллов ди- и три-пептидов

# Вторичная структура

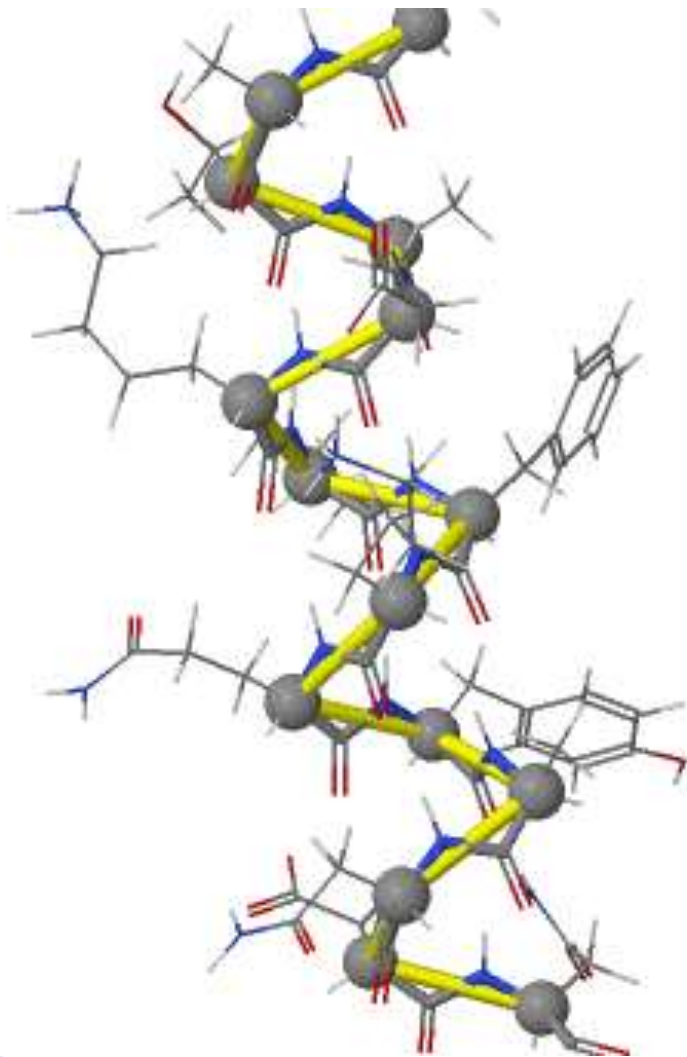
## $\alpha$ -Спираль/ $\alpha$ -helix

### Особенности:

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



# Вторичная структура $\alpha$ -Спираль/ $\alpha$ -helix



Jmol

# Вторичная структура

## Факторы, стабилизирующие $\alpha$ -спираль Ред СОВ

1. Самопроизвольное образование  $\alpha$ -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 $\alpha$ -спираль Ред СОВ

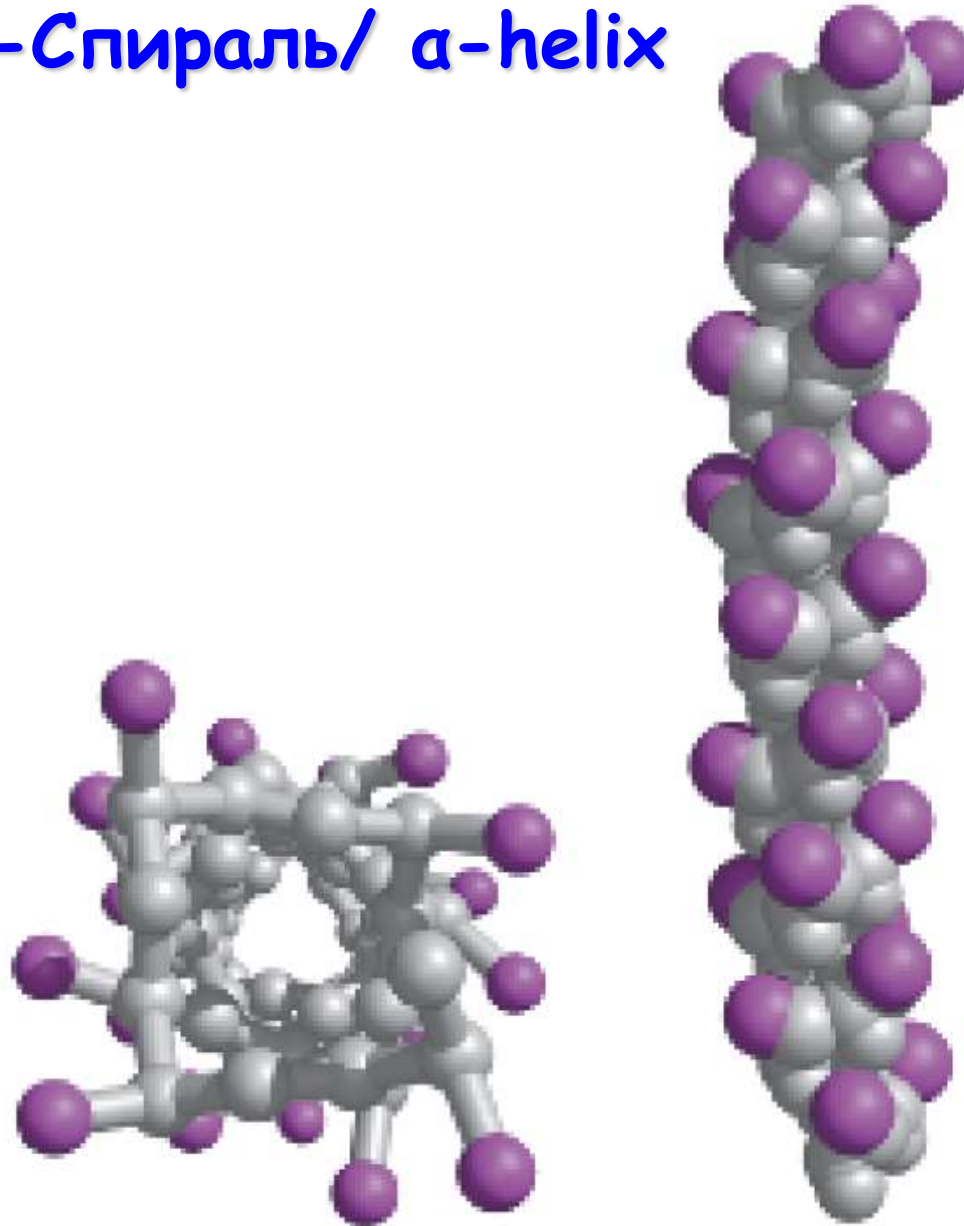
1. Несколько одноименно-заряженных АА подряд (+ или -): **Glu, Lys/Arg** (электростат отталкивание).
2. Близкое расположение Asn, Ser, Thr, and Cys.
3. Много Pro – жесткое кольцо, вращение невозможно – излом спирали. N не имеет H, поэтому не образует H-связь.
4. Много Gly – избыточная конформ гибкость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

**Нескомпенсированные заряды 3-4 пептидных групп на концах -> диполь**



# Вторичная структура $\alpha$ -Спираль/ $\alpha$ -helix

Пример:  
 $\alpha$ -Кератин волос



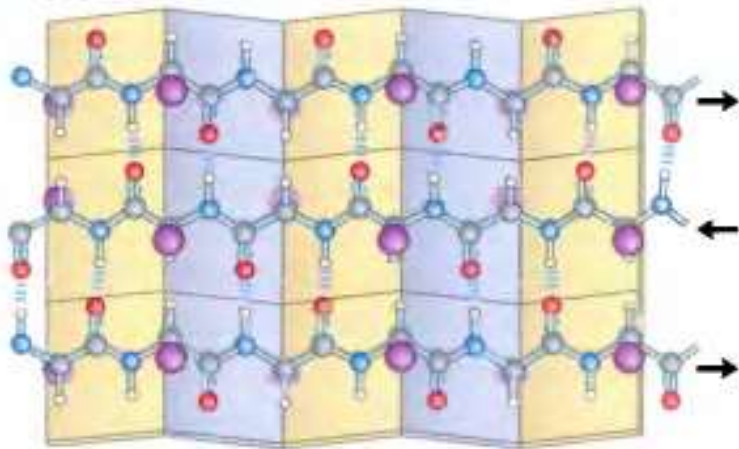
# Вторичная структура

## $\beta$ -Слой/ $\beta$ -Sheet

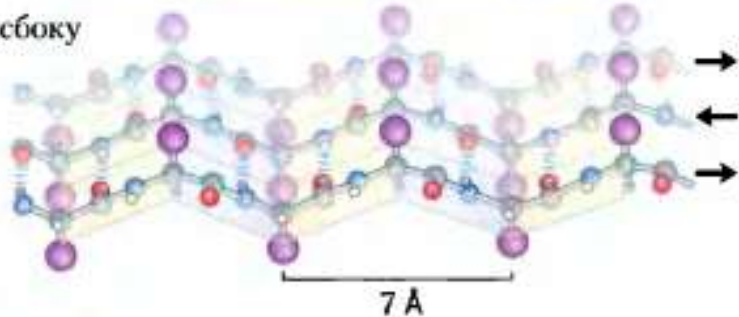
Это разновидность вторичной регулярной структуры, которая имеет слабо изогнутую конфигурацию полипептидной цепи и формируется с помощью межпептидных водородных связей в пределах отдельных участков одной полипептидной цепи или смежных полипептидных цепей.

Антипараллельный  $\beta$ -слой

Вид сверху

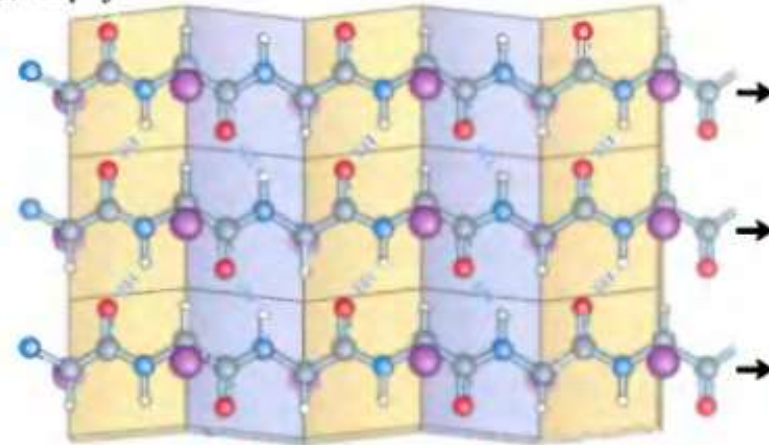


Вид сбоку

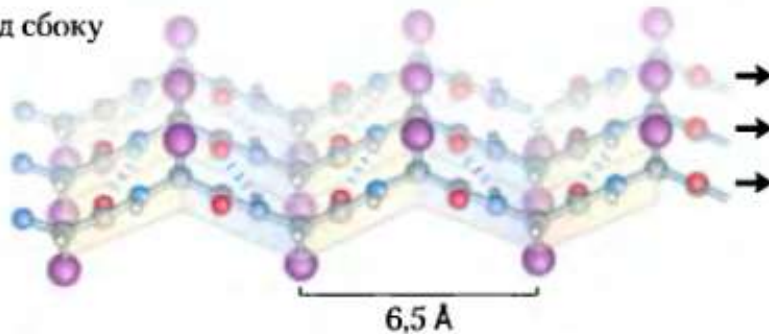


Параллельный  $\beta$ -слой

Вид сверху



Вид сбоку



# Вторичная структура

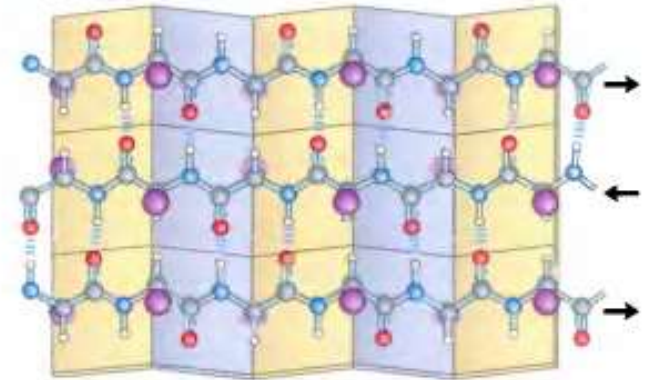
## $\beta$ -Слой/ $\beta$ -Sheet

### 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 $\alpha$  находятся на вершинах складок
- В одну складку 2 аминокислотных остатка;

Антипараллельный  $\beta$ -слой

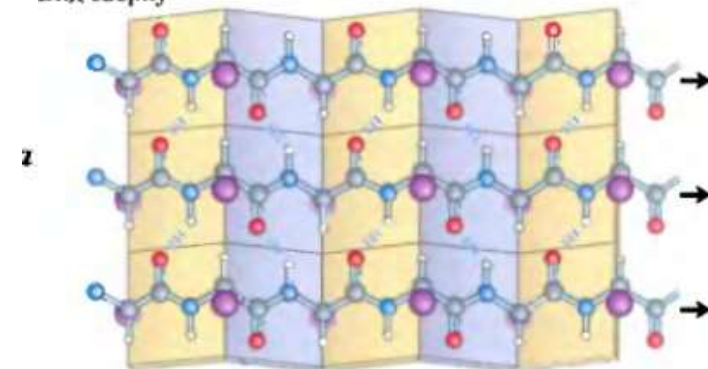
Вид сверху



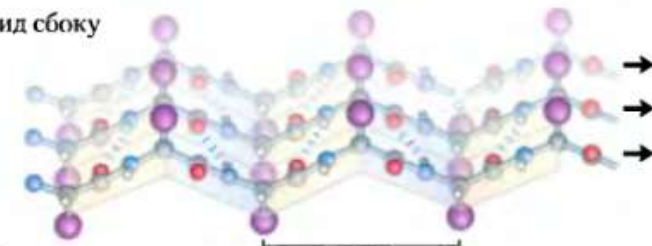
Вид сбоку

Параллельный  $\beta$ -слой

Вид сверху



Вид сбоку



б

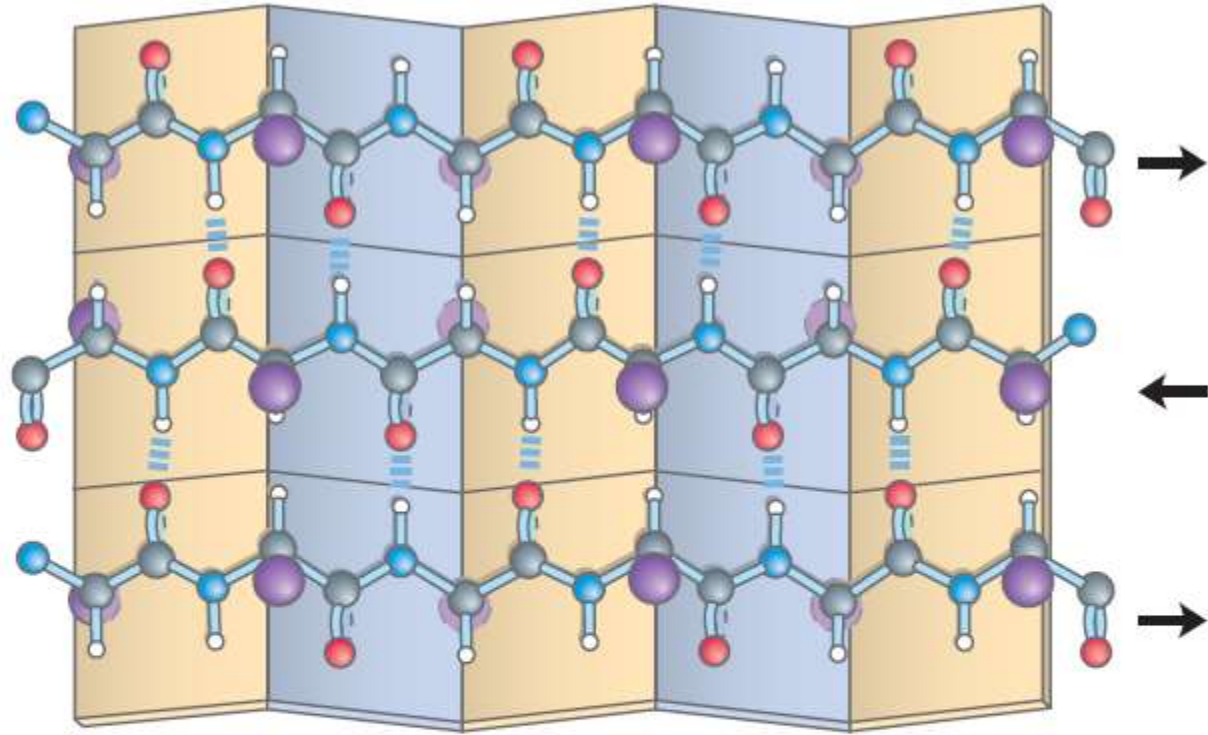
6.5 Å



# Вторичная структура

## $\beta$ -Слой/ $\beta$ -Sheet

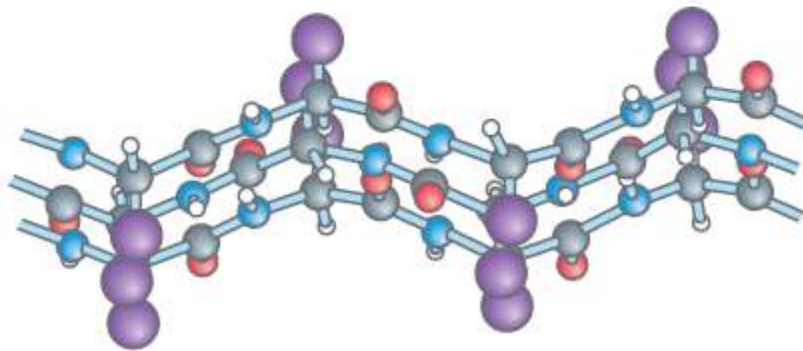
(a) Antiparallel



### Особенности:

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

Side view

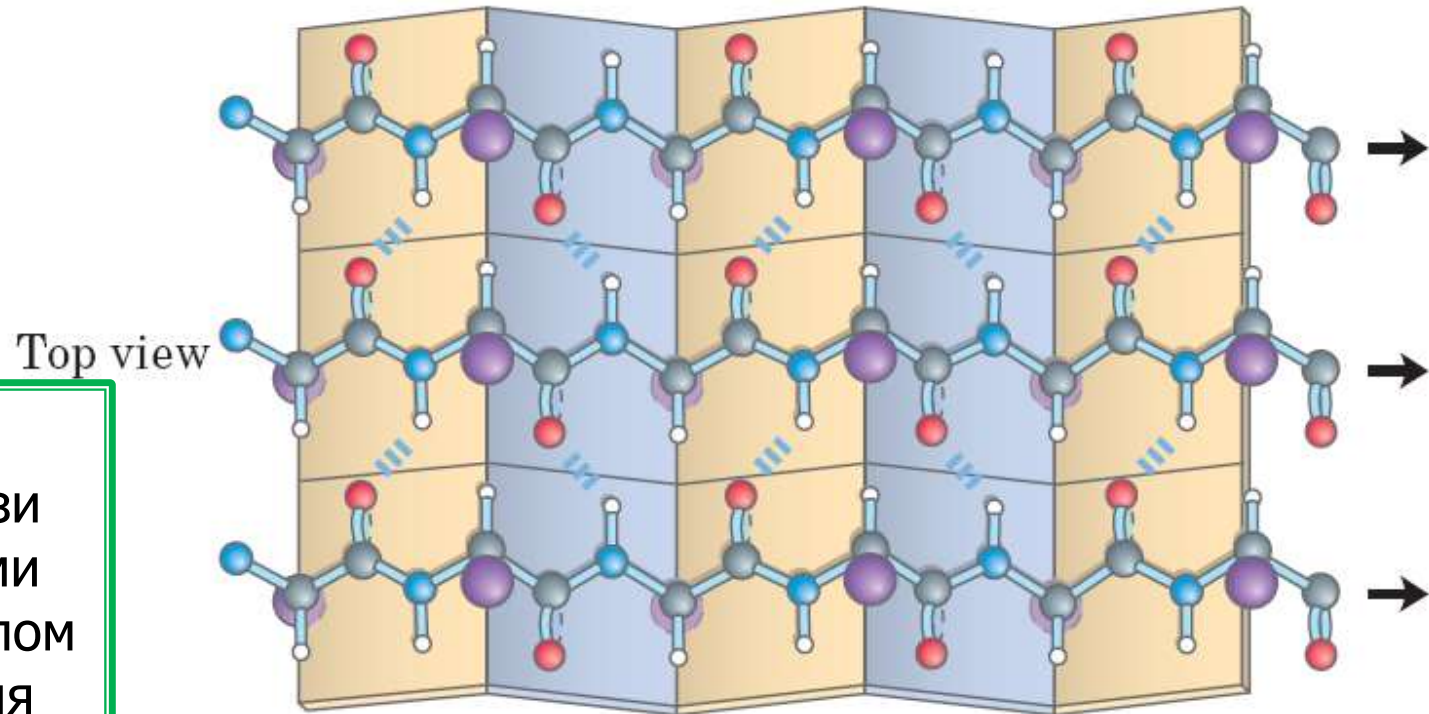




# Вторичная структура

## $\beta$ -Слой/ $\beta$ -Sheet

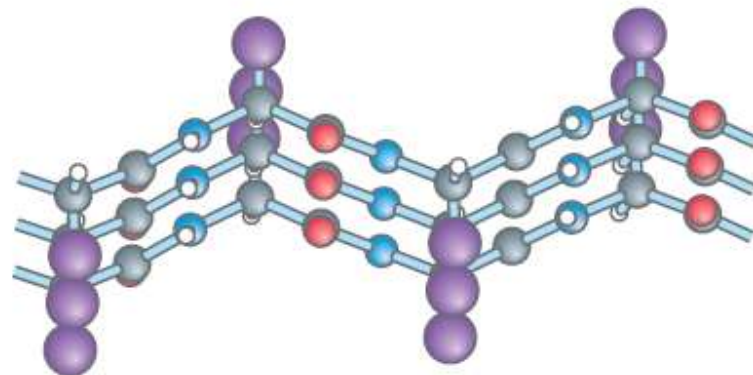
(b) Parallel



### 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

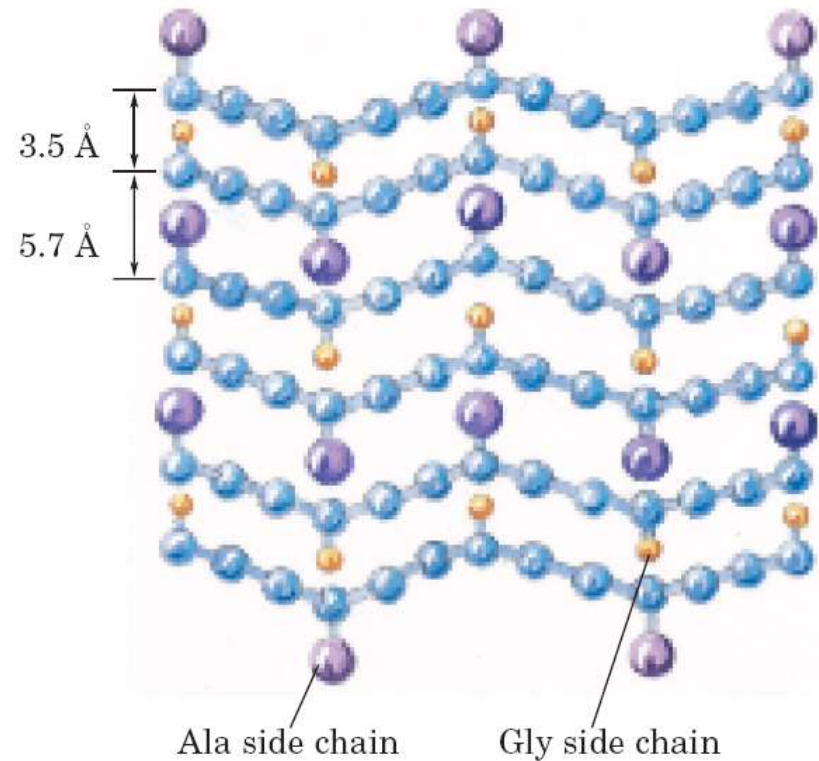


# Вторичная структура

## Факторы, стабилизирующие $\beta$ -Слои

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

Пример:  
 $\beta$ -Кератины шелка и паутины



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

# Вторичная структура

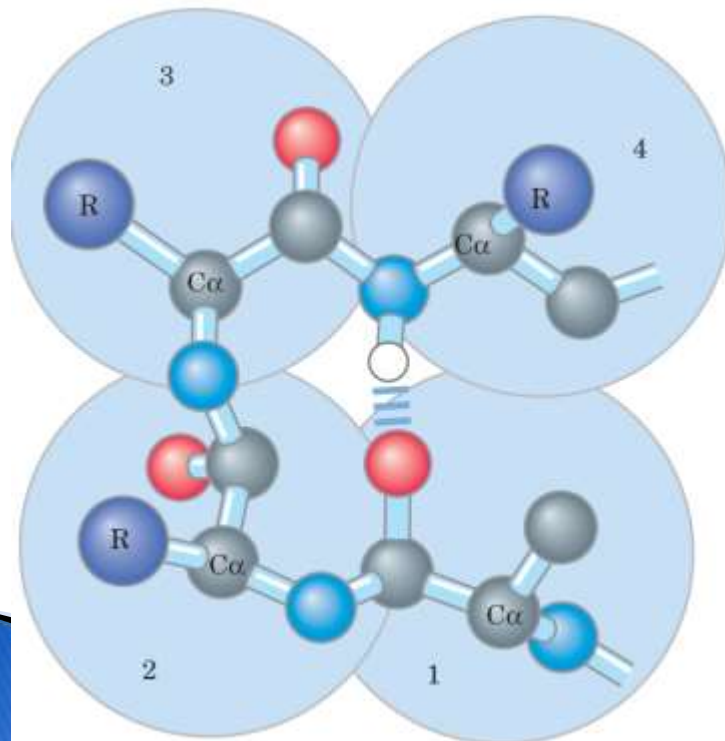
## $\beta$ -поворот/ $\beta$ -turn

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

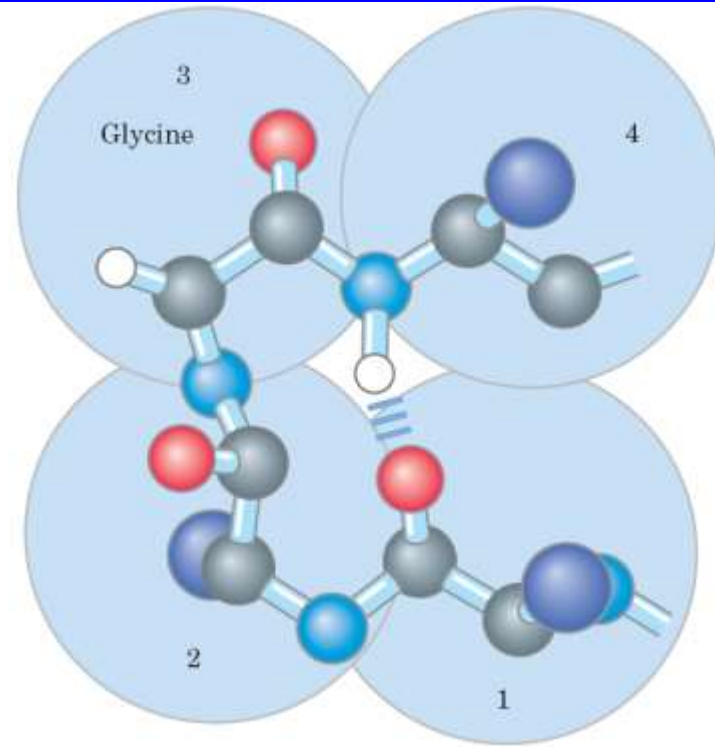
**$\beta$ -поворот** - повернутая на  $180^\circ$  петля.

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

В такой структуре часто встречаются остатки Гли и Про.



Type I



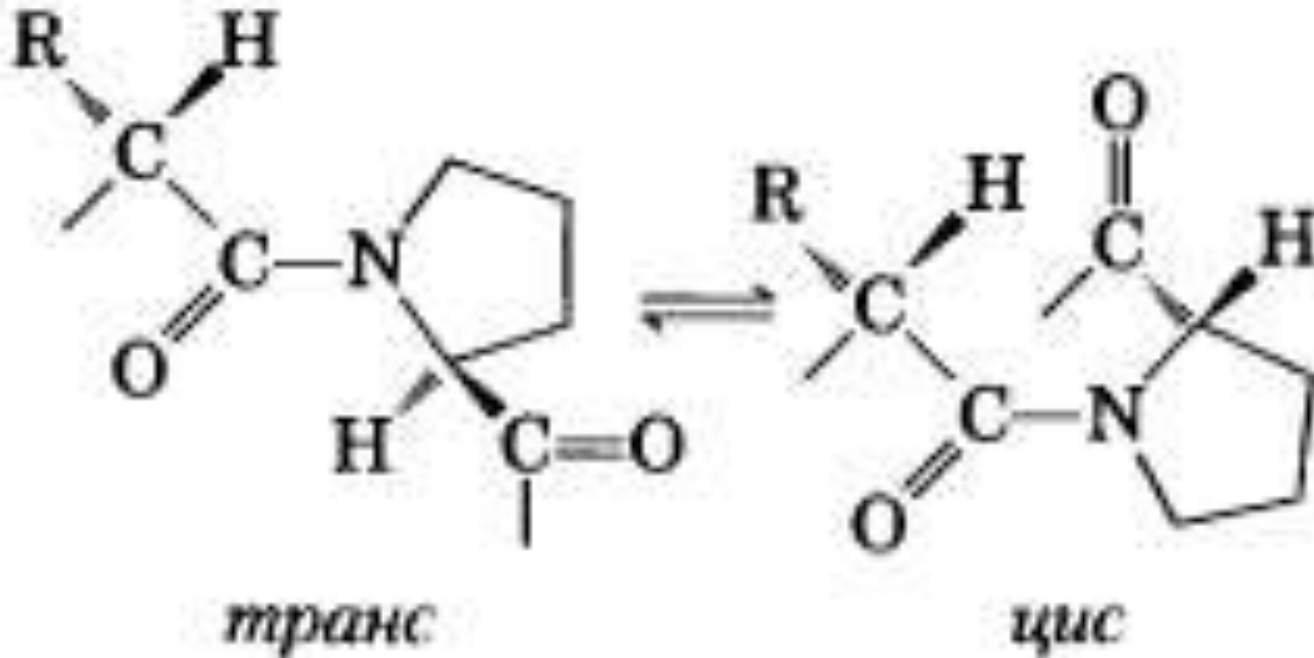
Type II

# Вторичная структура

## $\beta$ -поворот/ $\beta$ -turn

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

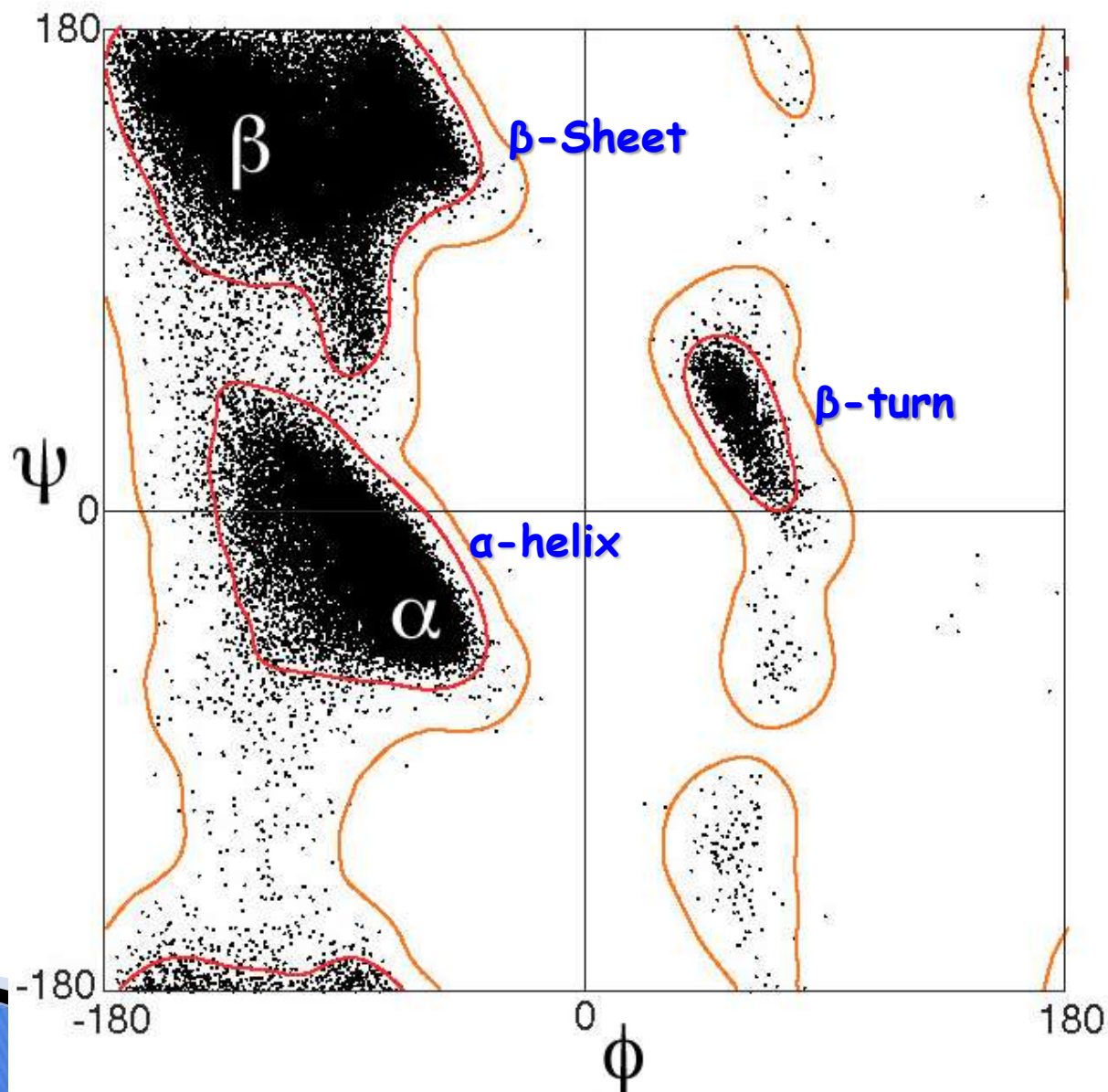
### б Изомеры пролина





# Вторичная структура

Опять карты Рамачандрана/Ramachandran plot





# Вторичная структура

## Беспорядочный клубок (соединительные петли)

Это способ укладки полипептидной цепи, который нельзя отнести к  $\alpha$ -спирали или  $\beta$ -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**  $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$ -Петля



**б**  $\beta$ -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

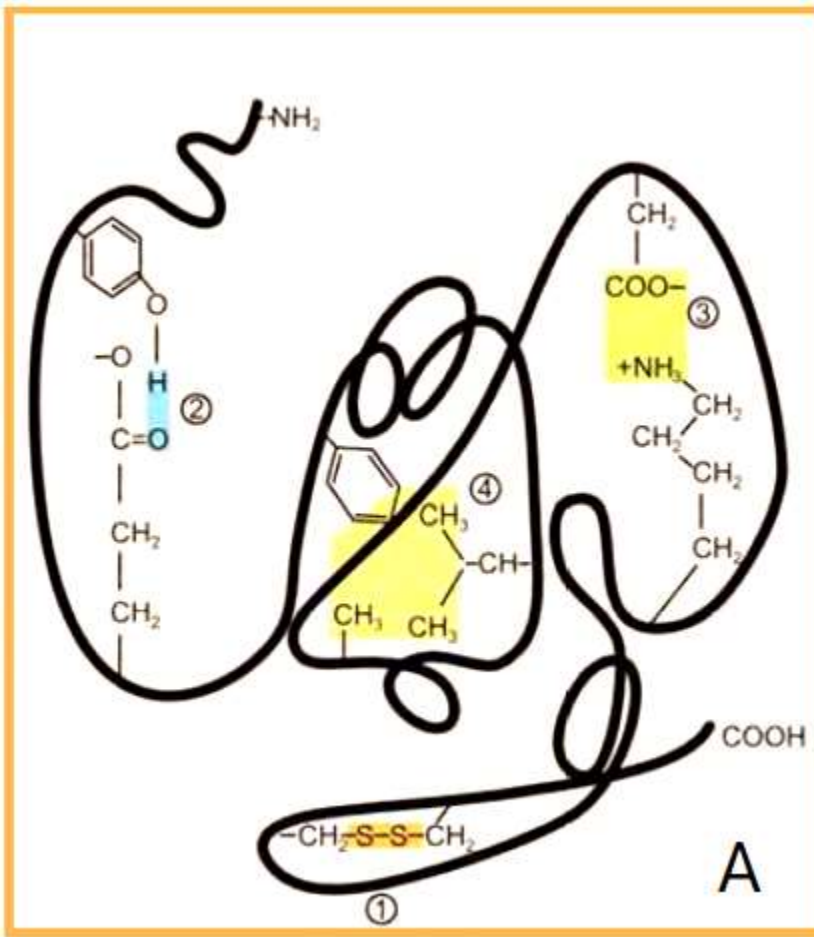
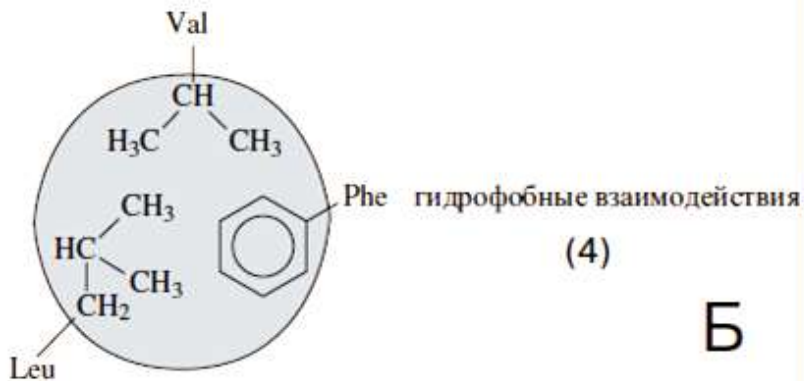
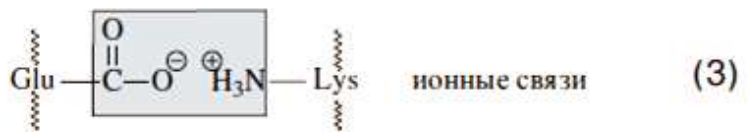
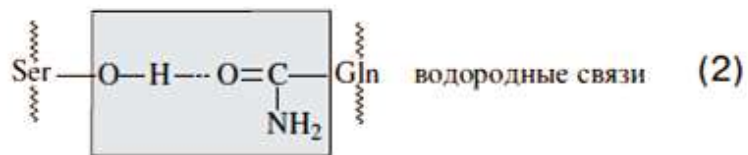
Гидрофобные ядра

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.

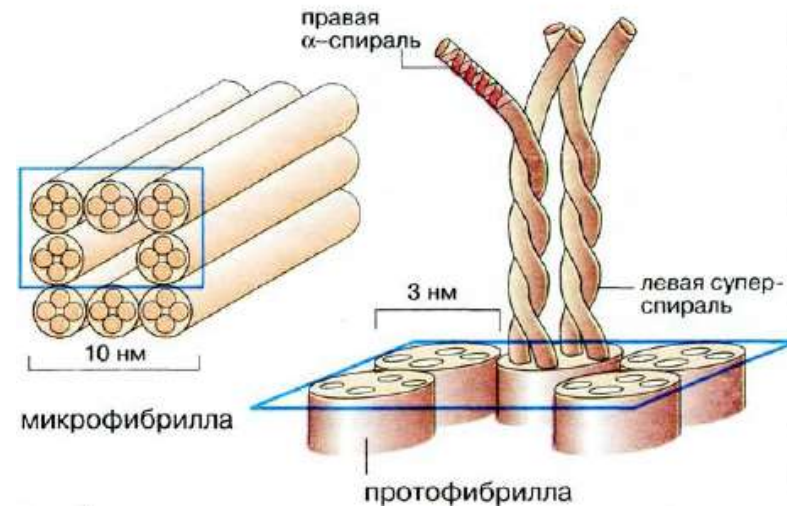




# Третичная структура белка

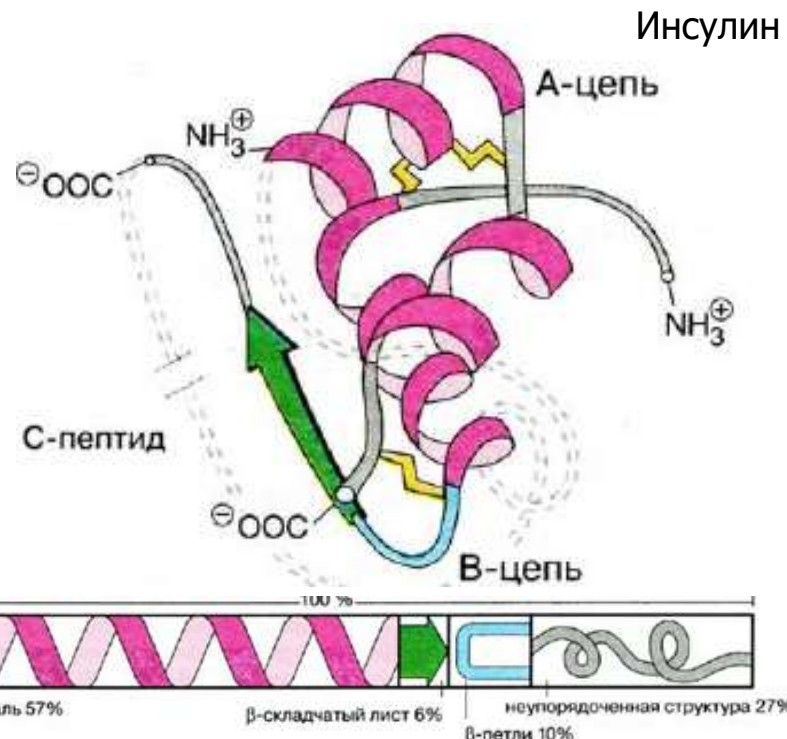
## Фибриллярные белки

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



## Глобулярные белки

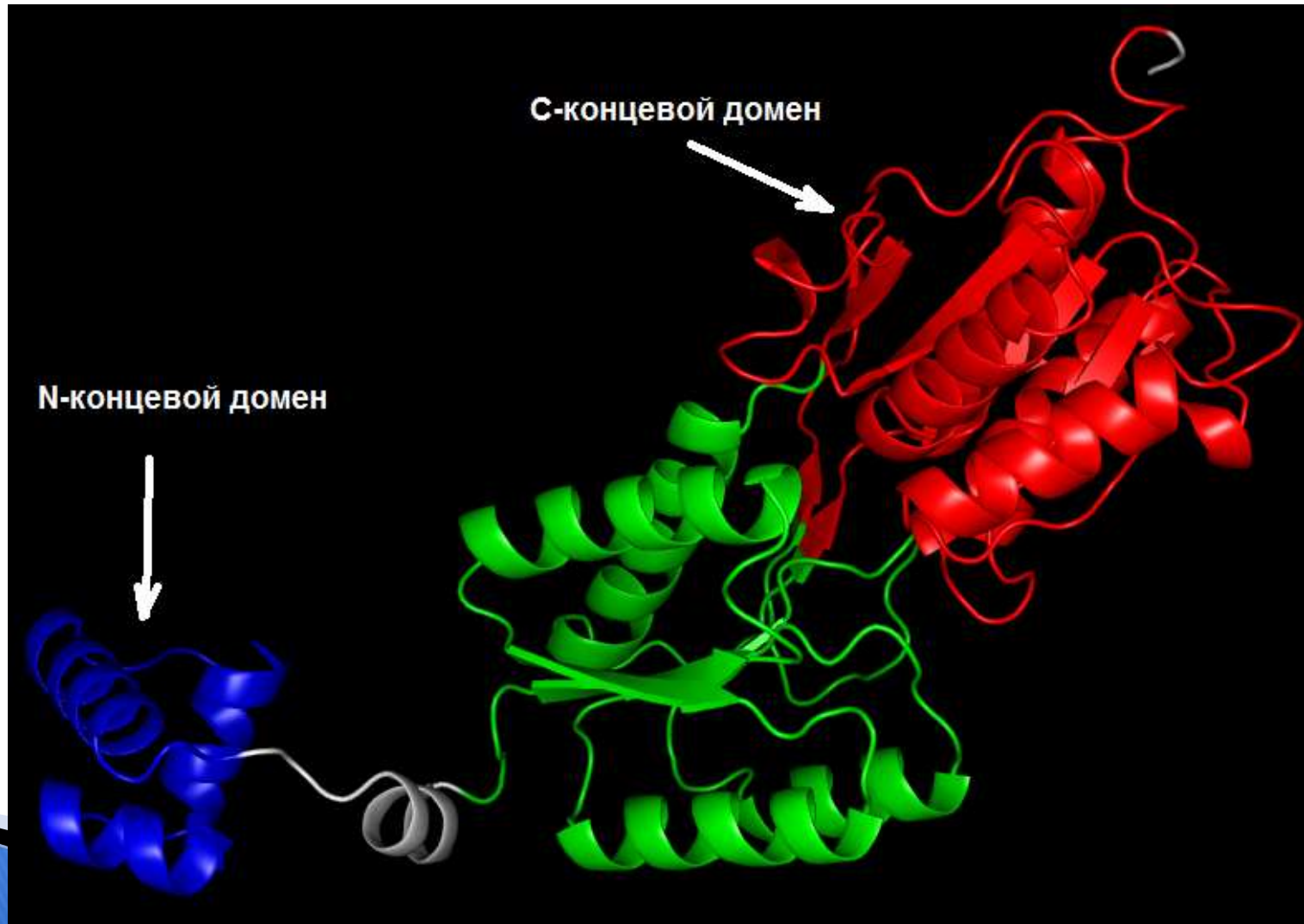
- Частично растворимы в воде
- Образуют сферические структуры - глобулы
- Включают несколько типов вторичной структуры
- Выполняют ферментативную и регуляторную функции





# Домен

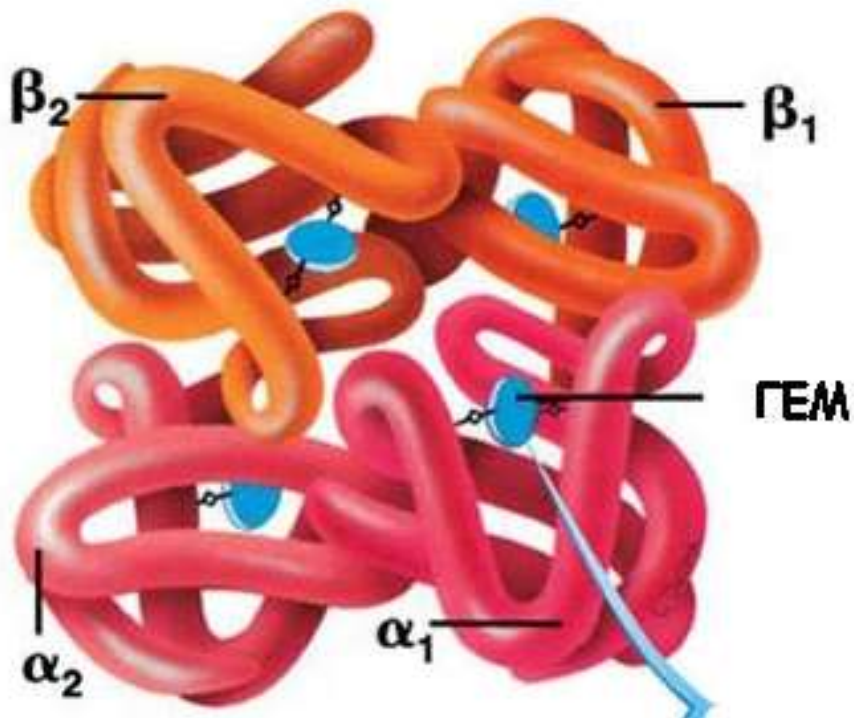
Это часть полипептидной цепи, которая стабильна вне зависимости от остальной цепи и может перемещаться по отношению к белку как самостоятельная единица. Часто имеет **определенную биологическую активность**: E, Ag, рецепторную и т.д.



# Четвертичная структура

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

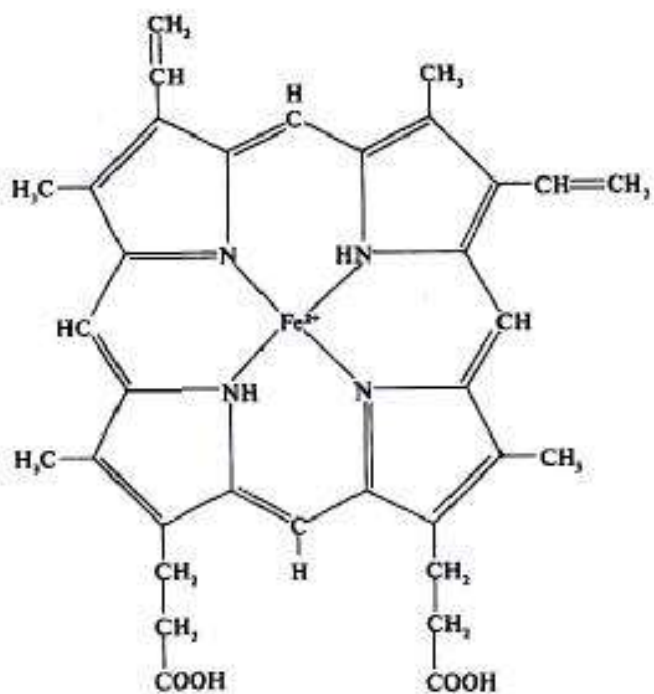
Четвертичная структура гемоглобина



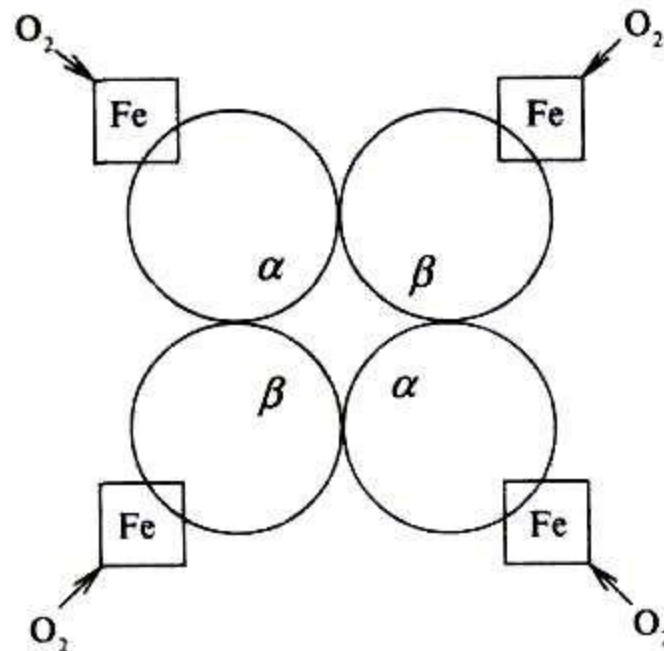
Структура гема гемоглобина



# 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.