

Структуры и функции биополимеров (ДНК, РНК, белки)

**Введение в молекулярную биологию
(как часть введения в биоинформатику)**

БиБи МГУ, сентябрь 2003

Осенний семестр:

- лекции (среда 17.20-18.55) - коллоквиум

потом занятия по вторникам:

- Банк EMBL (4 + зачётное задание)
 - структура записи
 - поиск по аннотации
 - поиск по последовательности
- пакет EMBOSS (4 + зачётное задание)
 - UNIX, командная строка, возможности
- теор.вер.

Весенний семестр

- продолжение занятий по биоинформатике (биоинформатика с точки зрения биолога)
- введение в алгоритмы – лекции и занятия (биоинформатика с точки зрения разработчика)
- мат. статистика

Четыре лекции + зачёт

1. Структуры

- ДНК
- РНК
- белки

2. Функции

- репликация
- транскрипция
- трансляция
- сплайсинг

3. Регуляция

Литература

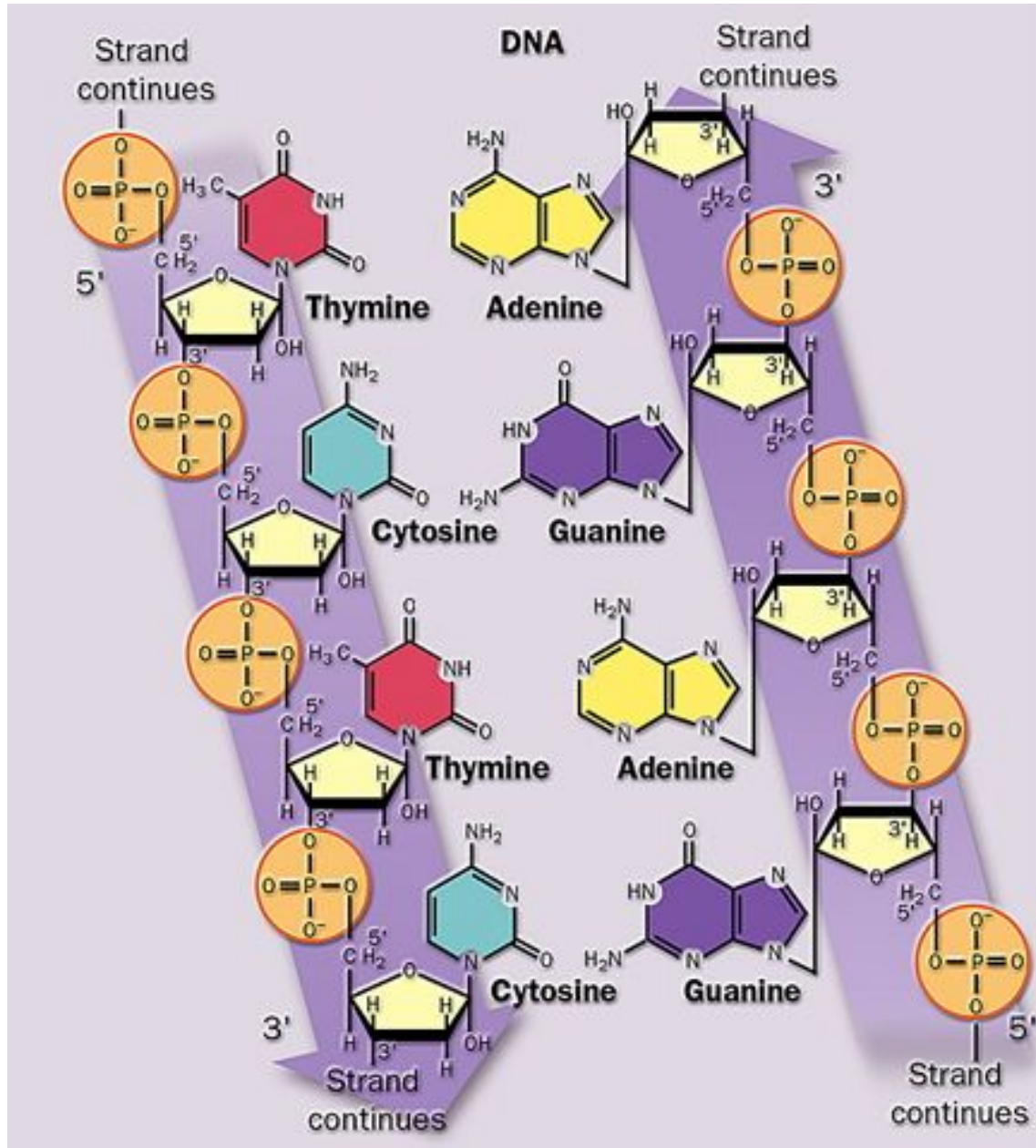
- Э.Рис, М.Стернберг
Введение в молекулярную биологию
(Мир, 2002; оригинал 1984)
- <http://rnp-group.genebee.msu.su/lectures>
(А. Головин)
- Б.Льюин «Гены» (Мир, 1987)
- Б.Албертс - ... - Дж. Уотсон «Молекулярная биология клетки»
(Мир, 1994; оригинал 1989)
- М.Сингер, П.Берг «Гены и геномы»
(Мир, 1998; оригинал 1991)

1. СТРУКТУРЫ

ДНК

- хранение генетической информации, наследственность
- линейный сополимер ортофосфорной кислоты и дезоксирибозы, выделенный Ф. Мишером в 1869 из ядер (**n**ucleus) лейкоцитов

Полинуклеотидная цепь ДНК

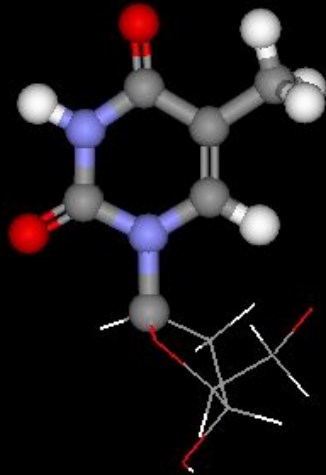


1020 нуклеотидов из 5386 нт. генома фага фХ174

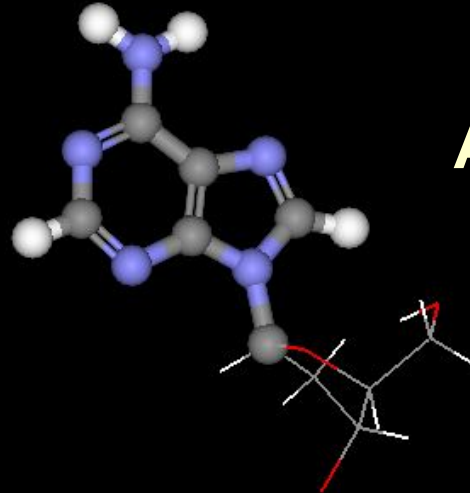
1 gagttttatc gcttccatga cgcagaagtt aacactttcg gatattttctg atgagtcgaa
61 aaattatctt gataaagcag gaattactac tgcttgttta cgaattaaat cgaagtggac
121 tgctggcgga aatgagaaa attcgacctt tccttgcgca gctcgagaag ctcttacttt
181 gcgacctttc gccatcaact aacgattctg tcaaaaactg acgcgttgga tgaggagaag
241 tggcttaata tgcttggcac gttcgtcaag gactggttta gatatgagtc acattttggt
301 catggtagag attctcttgt tgacatttta aaagagcgtg gattactatc tgagtcogat
361 gctgtttcaac cactaatagg taagaaatca tgagtcaagt tactgaacaa tccgtacggt
421 tccagaccgc tttggcctct attaagctca ttcaggcttc tgccgttttg gatttaaccg
481 aagatgattt cgattttctg acgagtaaca aagtttggat tgctactgac cgctctcgtg
541 ctcgtcgctg cgttgaggct tgcgtttatg gtacgctgga ctttgtggga taccctcgtc
601 ttctgctcc tgttgagttt attgctgccc tcattgctta ttatgttcat cccgtcaaca
661 ttcaaaccgc ctgtctcatc atggaaggcg ctgaatttac ggaaaacatt attaatggcg
721 tcgagcgtcc ggttaaagcc gctgaattgt tcgcgtttac cttgcgtgta cgcgcaggaa
781 aactgacgt tcttactgac gcagaagaaa acgtgcgtca aaaattacgt gcggaaggag
841 tgatgtaatg tctaaaggta aaaaacgttc tggcgctcgc cctggtcgtc cgcagccggt
901 gcgaggtact aaaggcaagc gtaaaggcgc tcgtctttgg tatgtaggtg gtcaacaatt
961 ttaattgcag gggcttcggc cccttacttg aggataaatt atgtctaata ttcaaactgg

Гетероциклические основания (нуклеотиды)

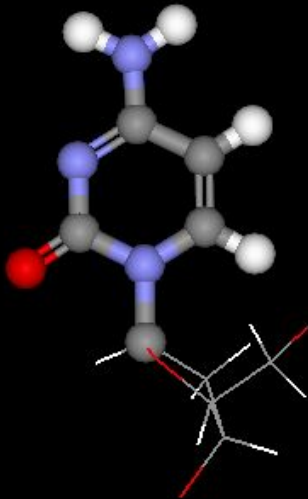
T



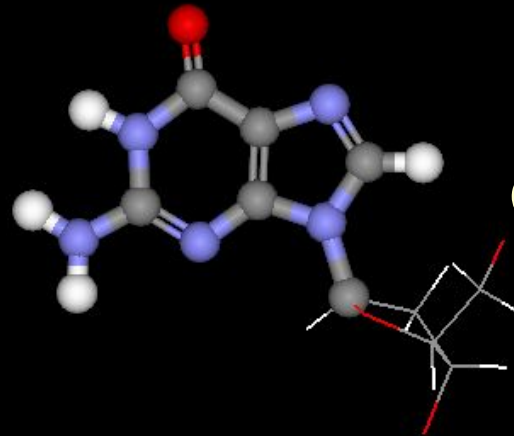
A



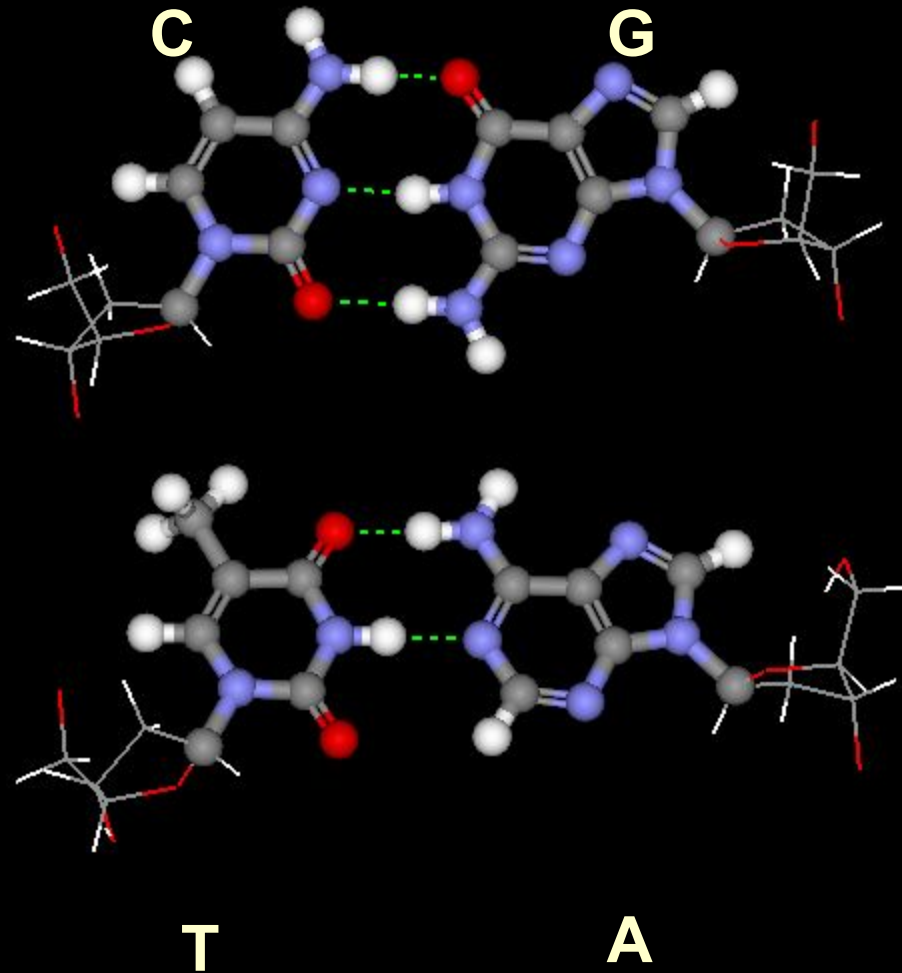
C



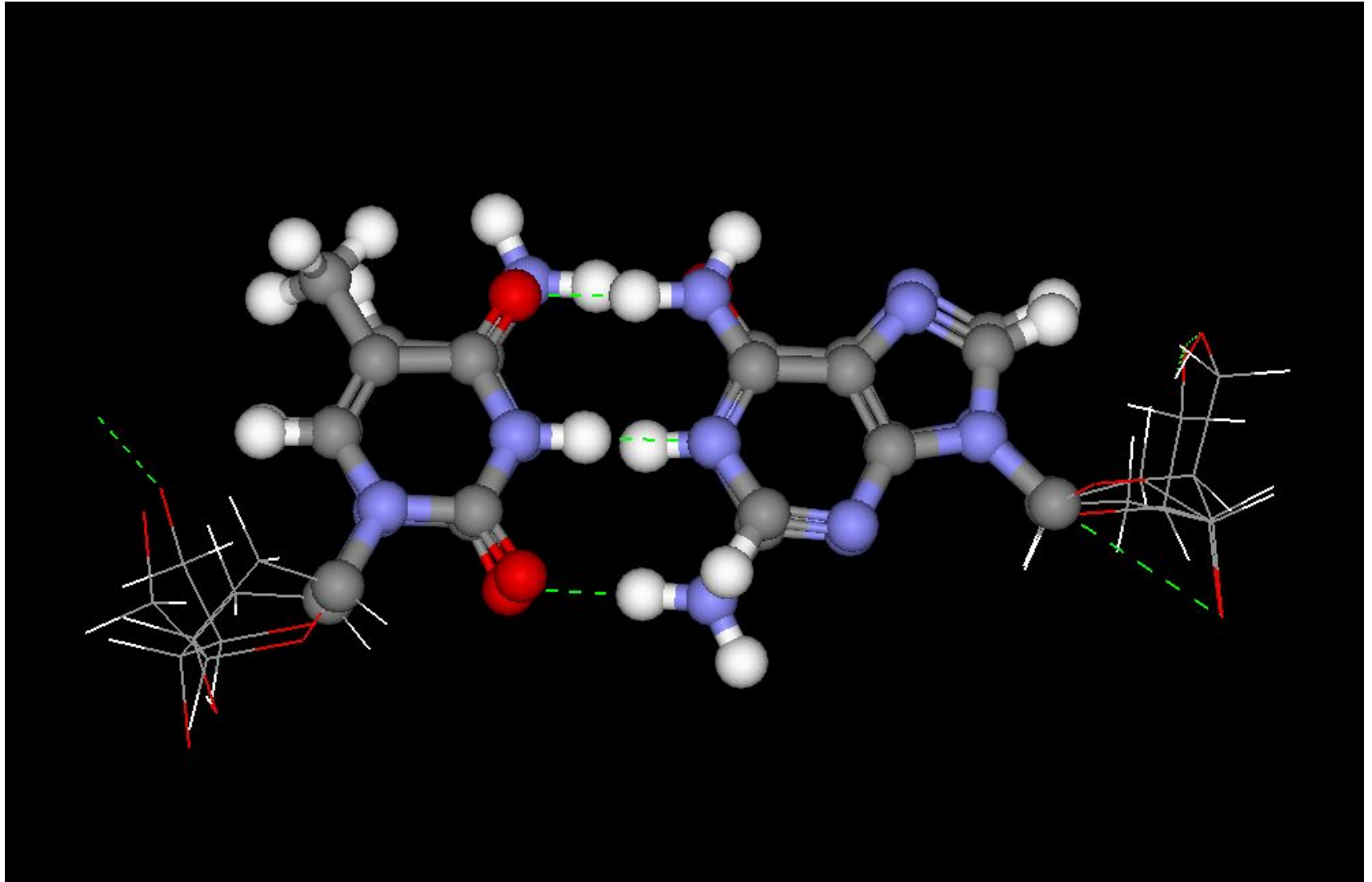
G



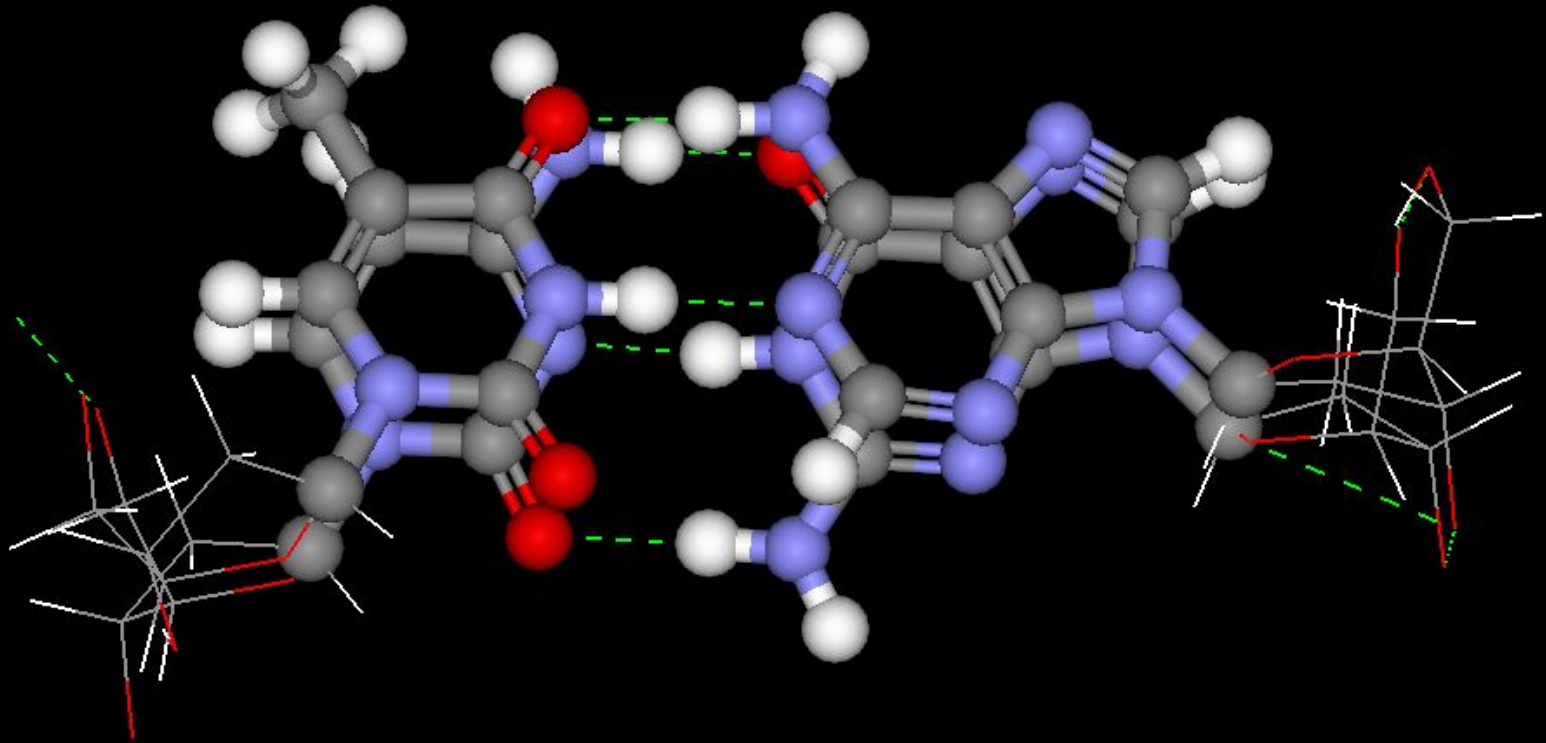
Комплементарные пары



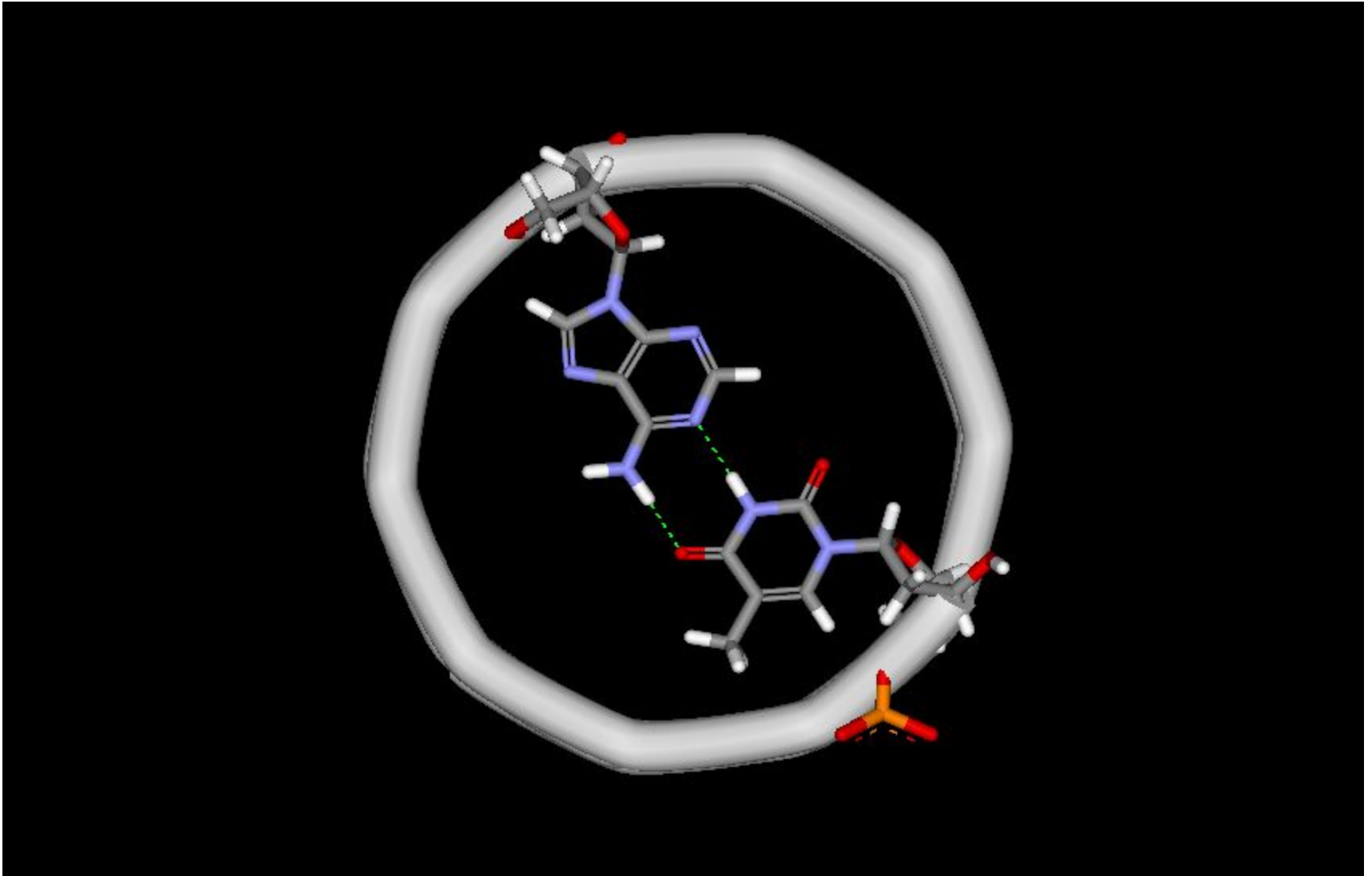
Изогеометричность комплементарных пар



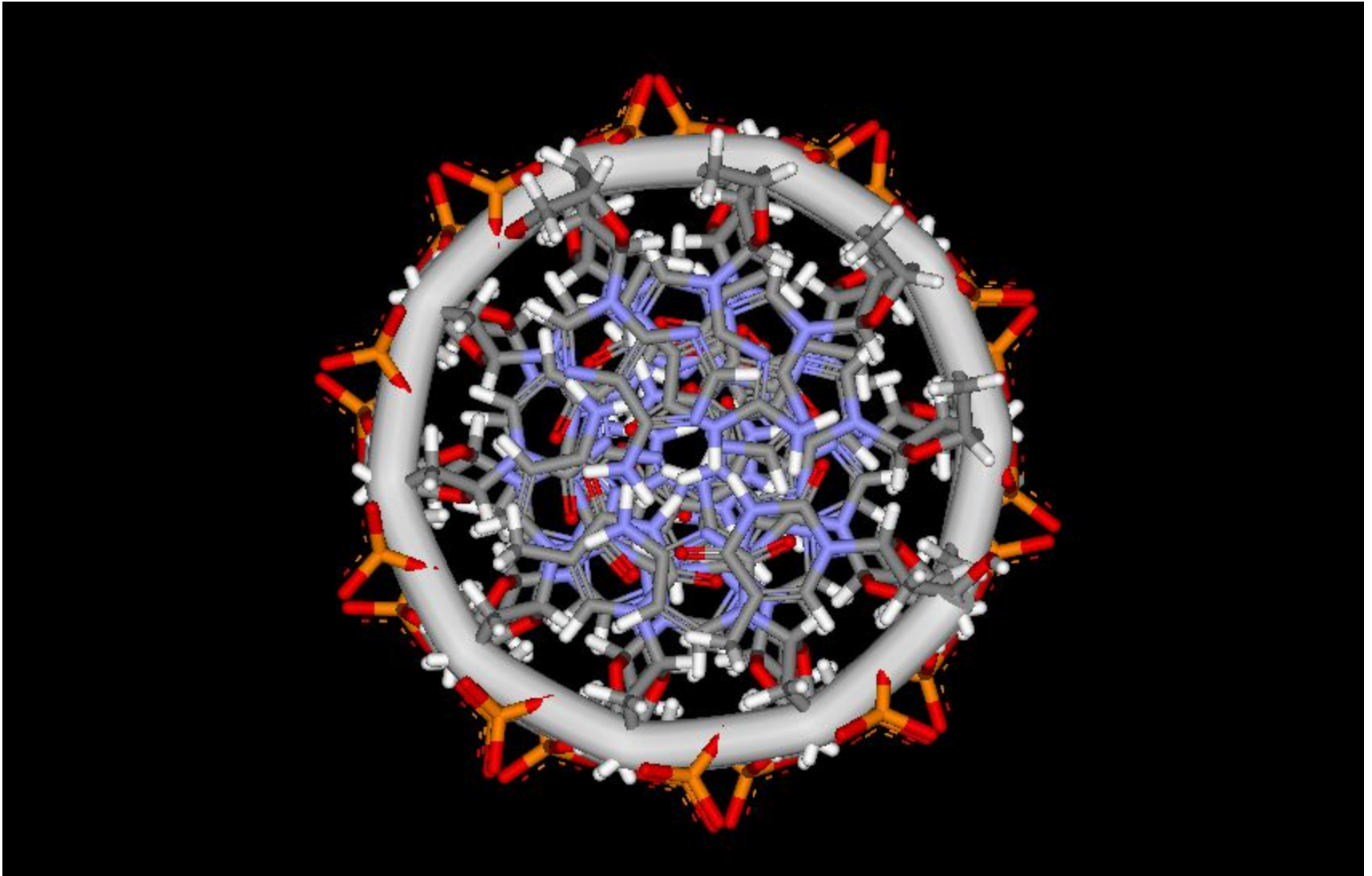
Изогеометричность комплементарных пар



Двойная спираль ДНК (вид с торца)



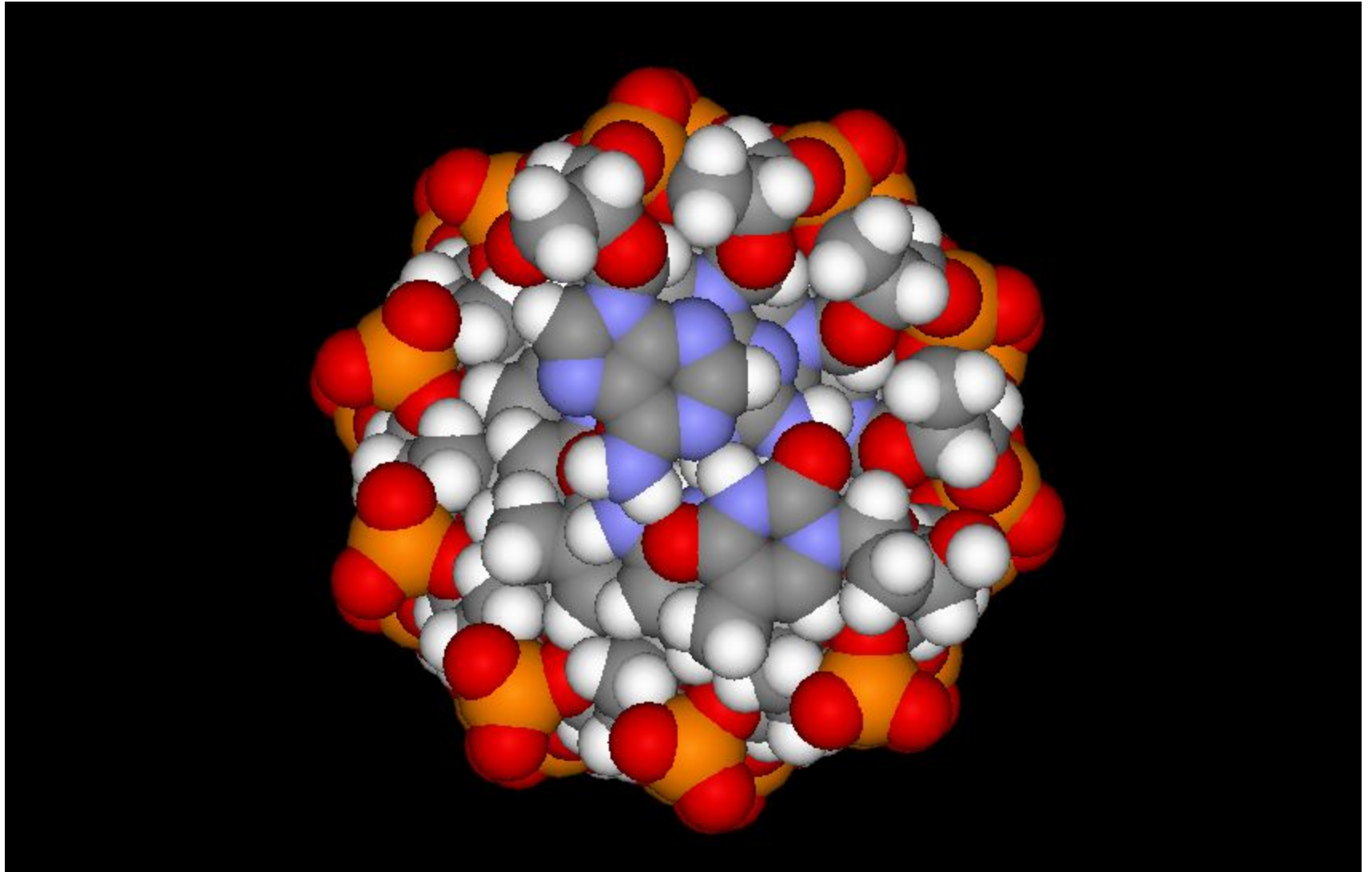
Двойная спираль ДНК (вид с торца)



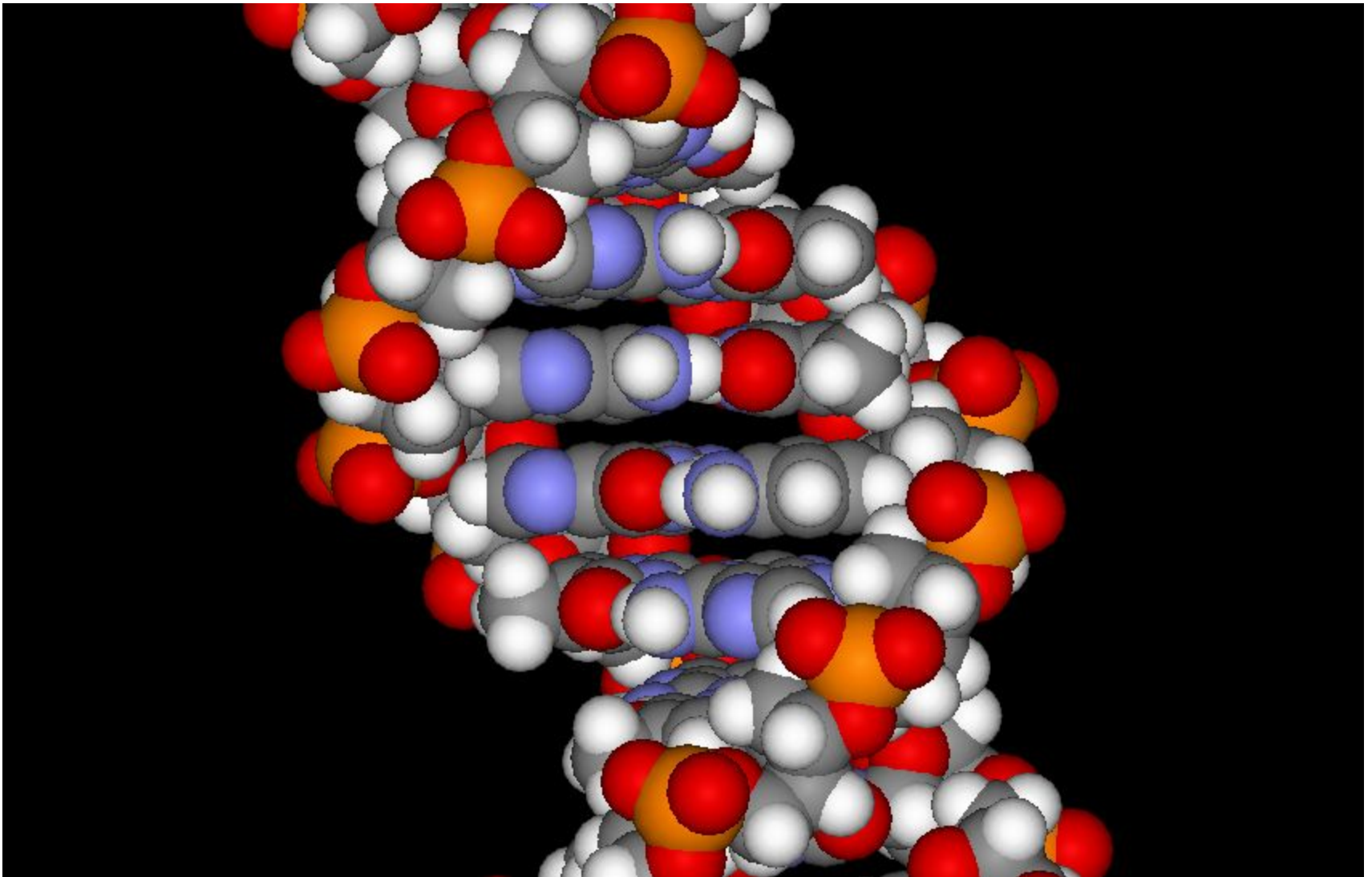
Двойная спираль ДНК (вид сбоку)



Двойная спираль ДНК (вид с торца)



Двойная спираль ДНК (вид сбоку)

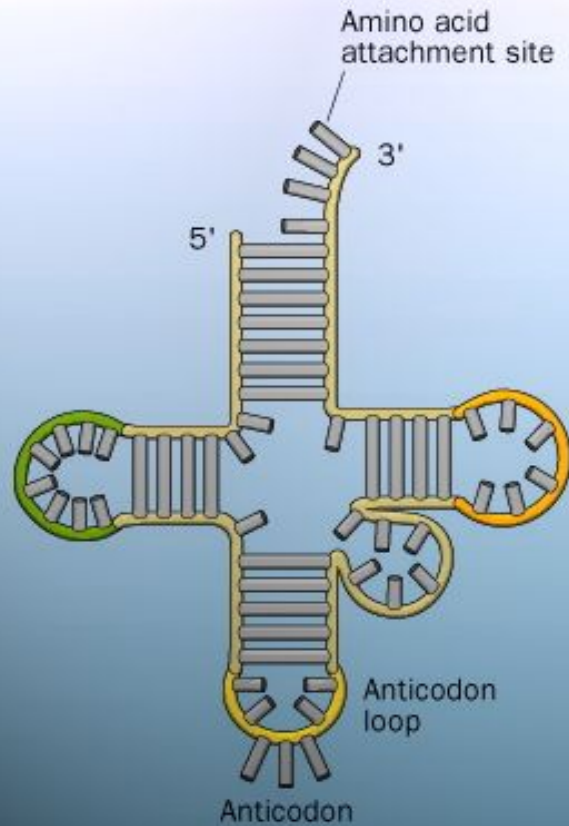


РНК

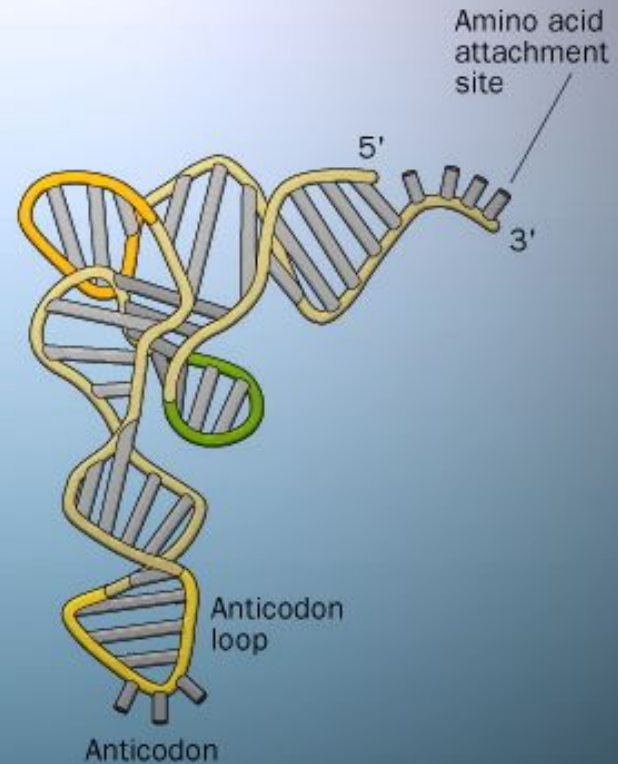
- мРНК - перенос информации от ДНК к белку
- хранение генетической информации (вирусы и фаги)
- рибозимы - катализ
- рРНК - структура (+ катализ)
- тРНК - трансляция
- регуляция

Вторичная структура тРНК

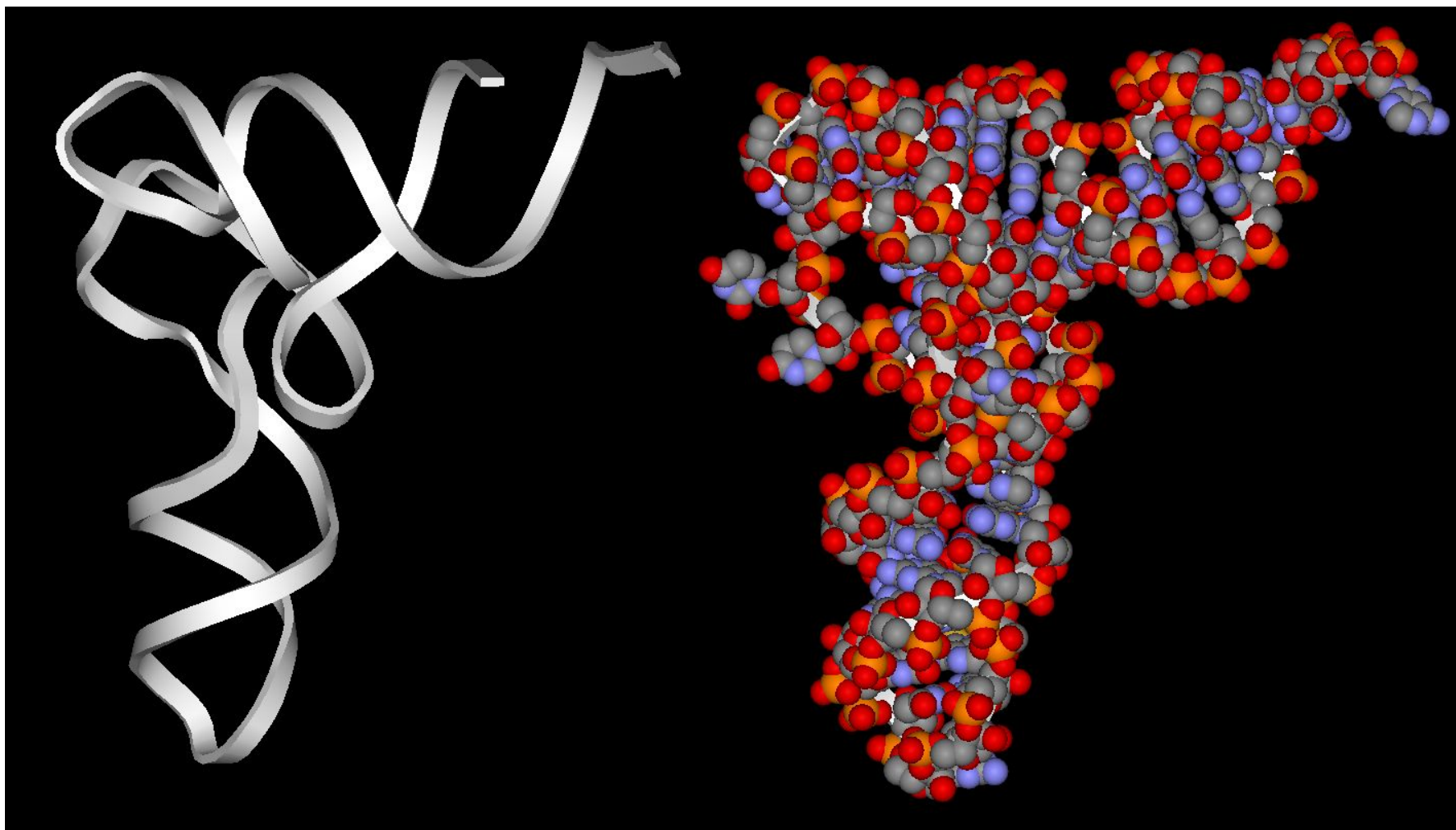
tRNA ("cloverleaf" model)



tRNA (folded model)

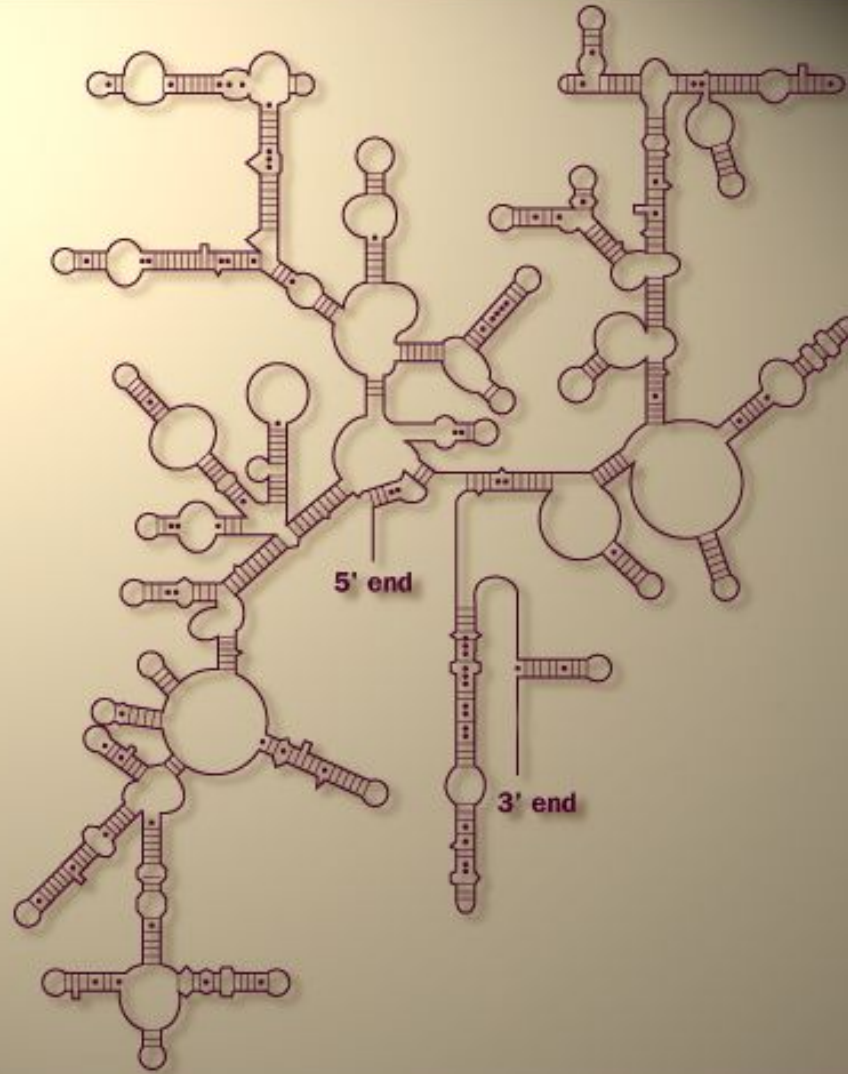


Пространственная структура тРНК



Вторичная структура рРНК

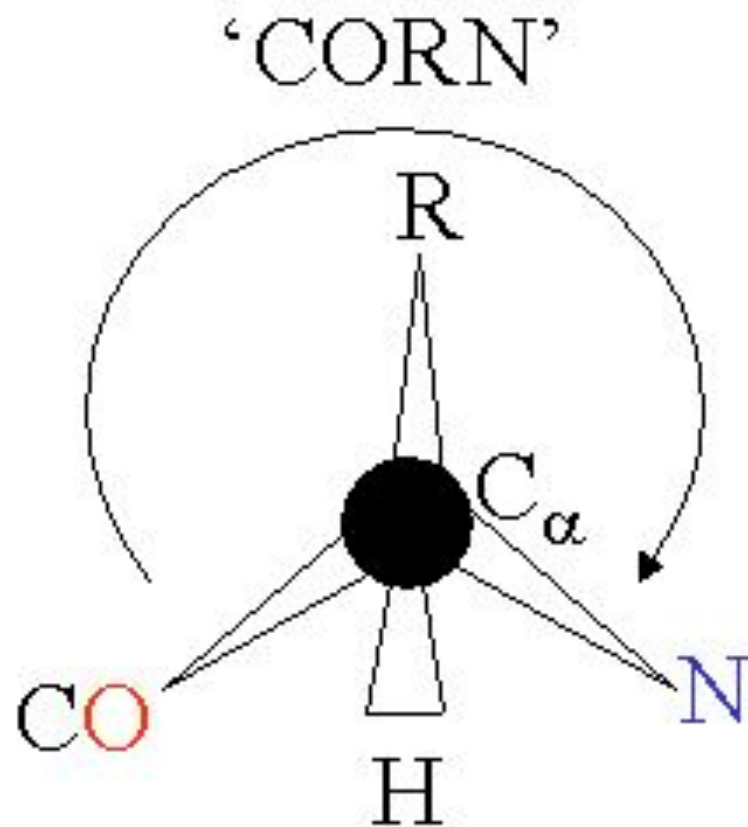
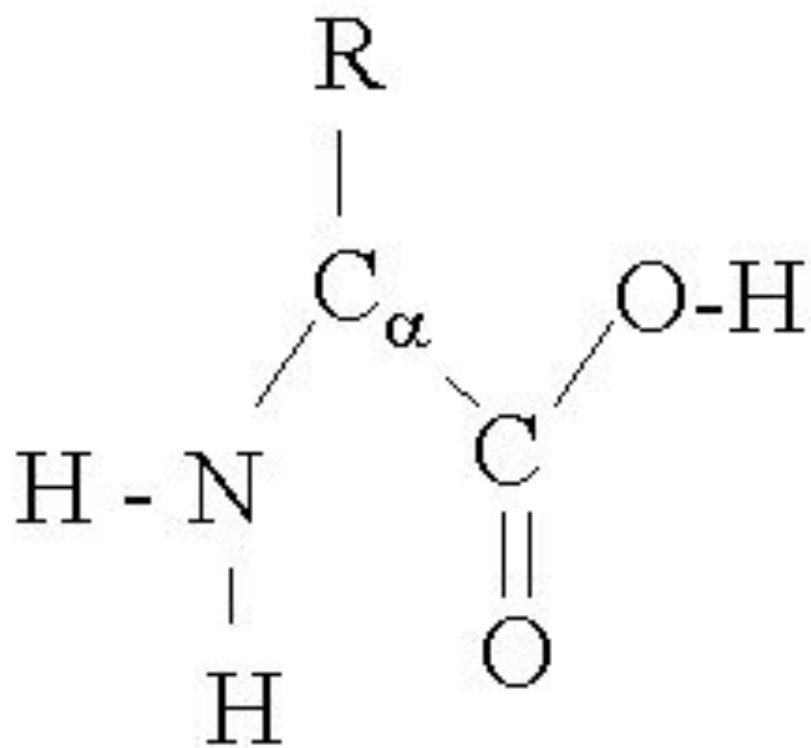
Ribosomal RNA



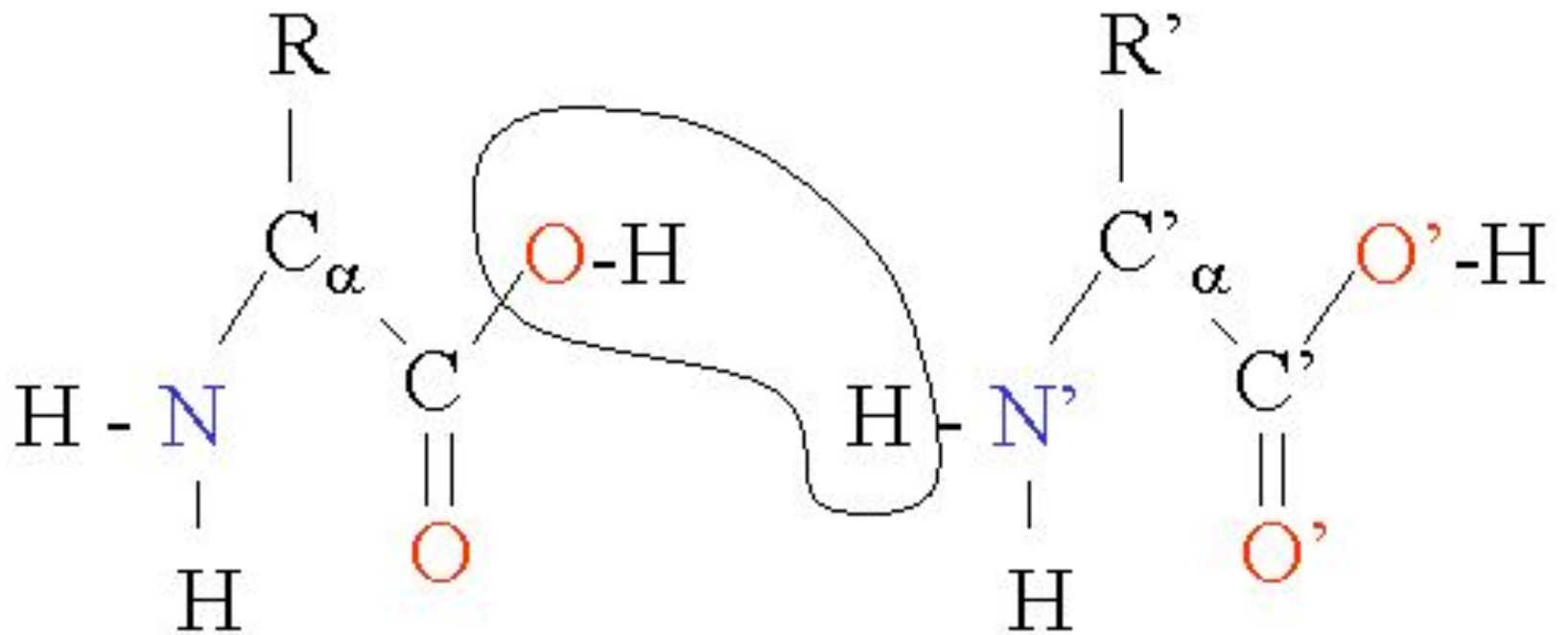
Белки

- ферментативный катализ
- транспорт
- структура (цитоскелет и т.п.)
- передача сигнала

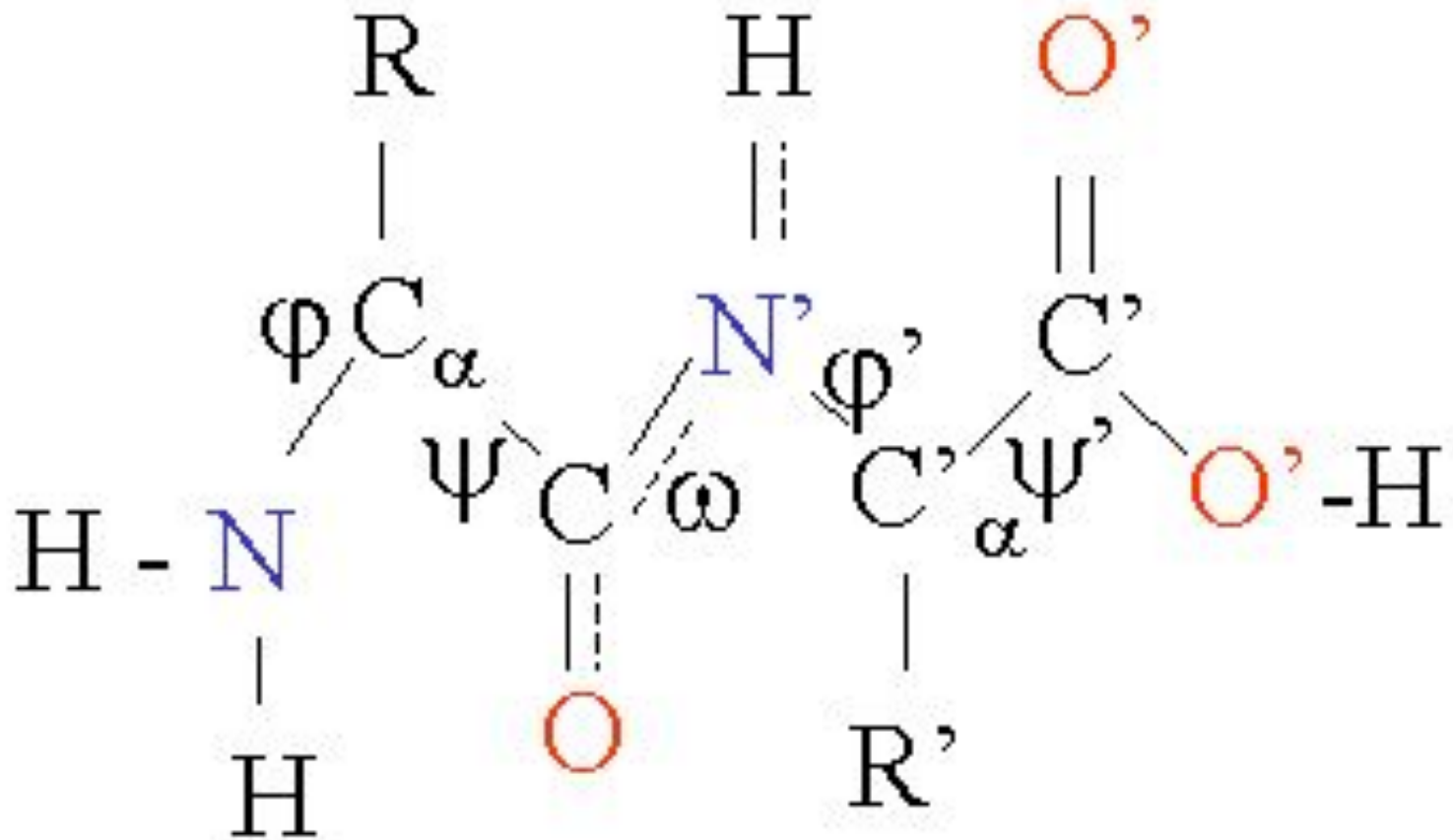
Аминокислота



Пептидная связь

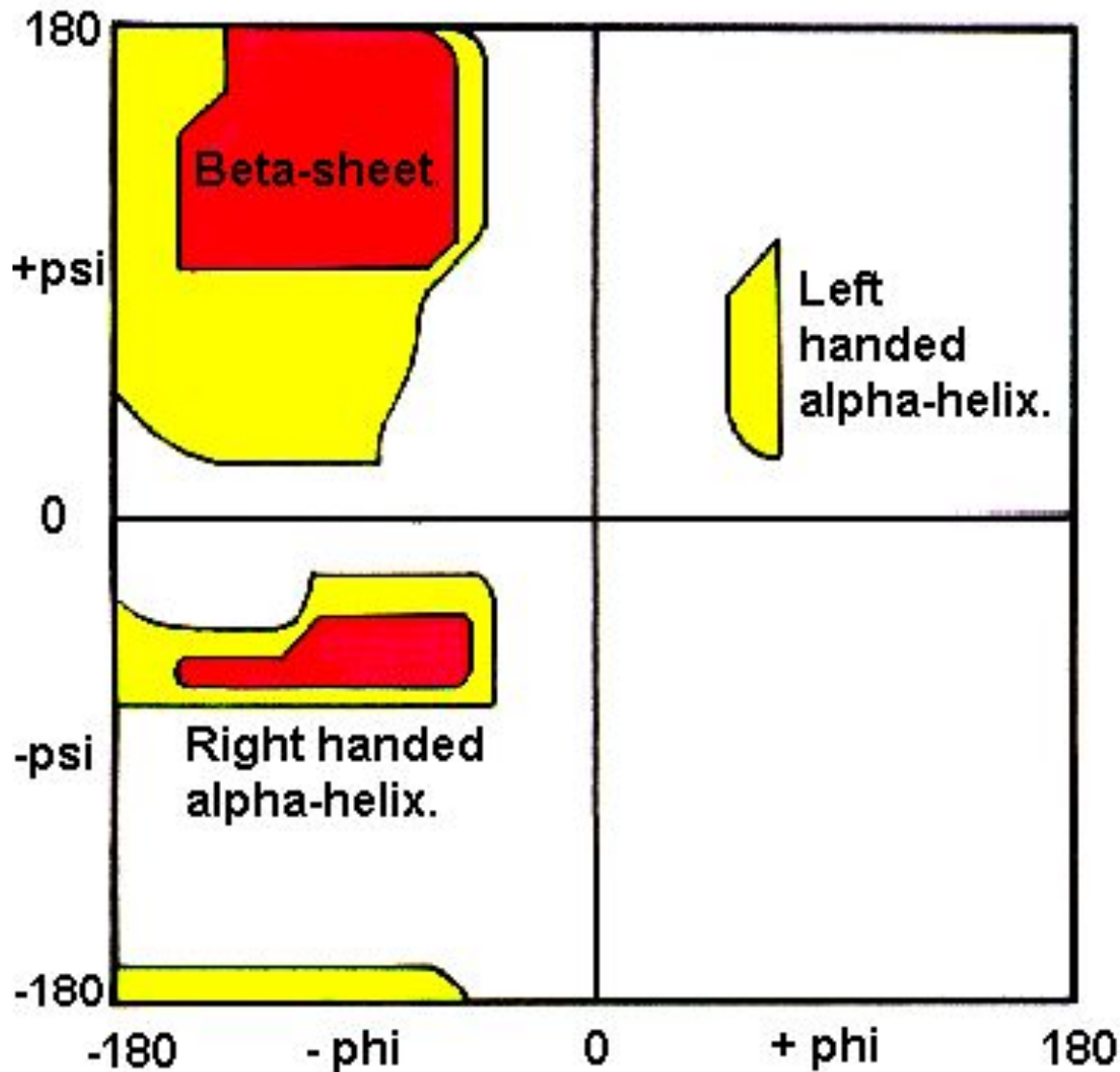


Торсионные углы

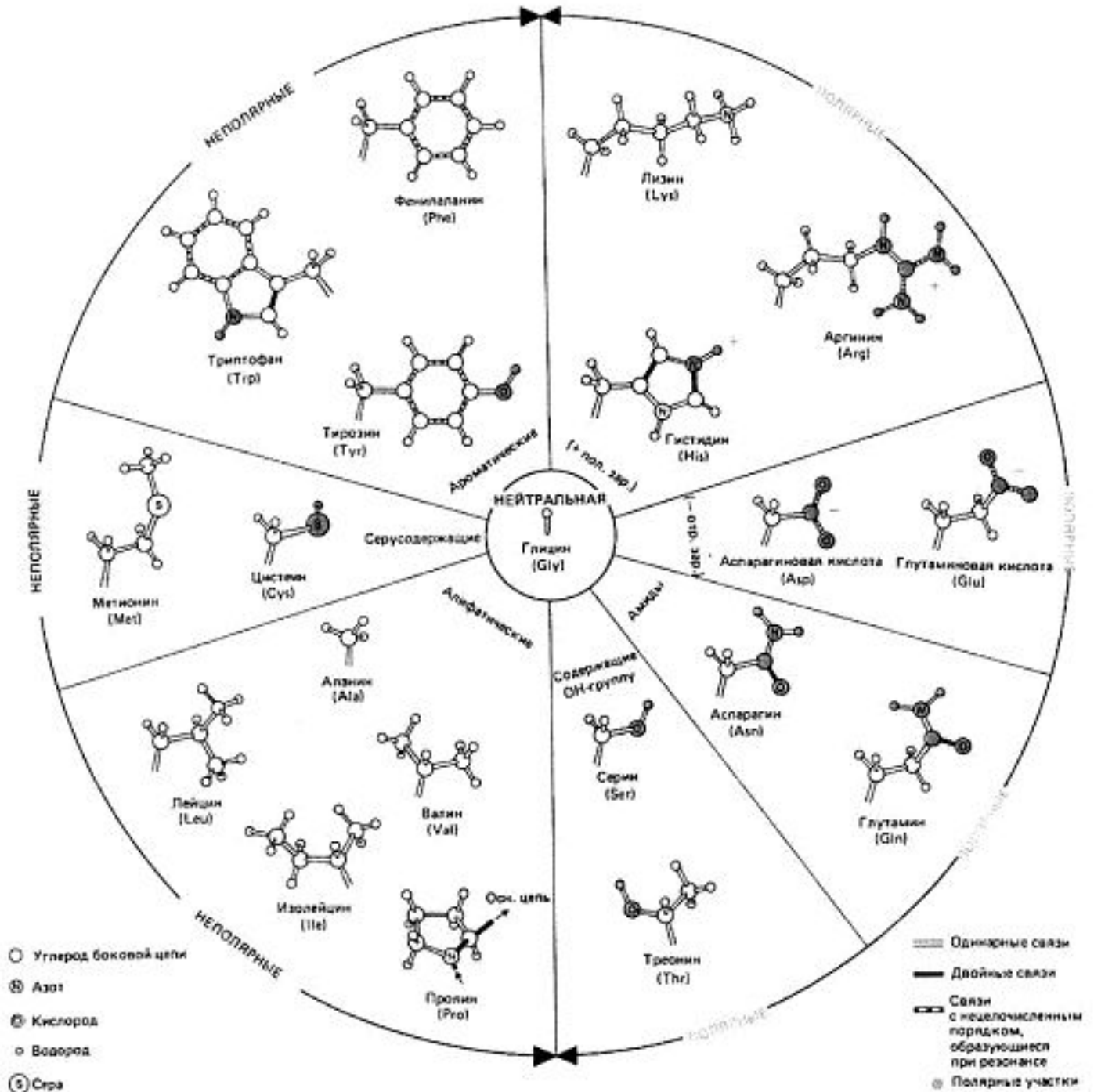


Карта Рамачандрана

The Ramachandran Plot.



Физические свойства аминокислотных остатков



Уровни структуры белка

Primary structure



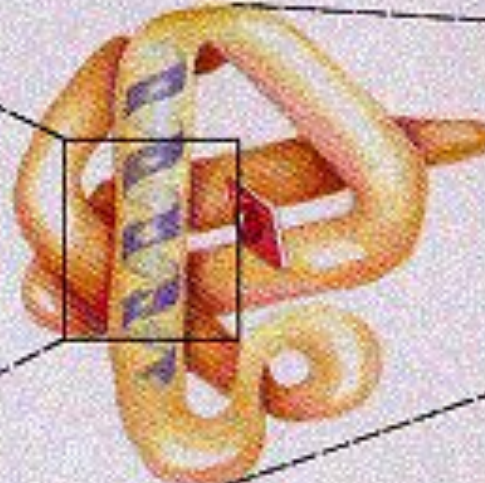
Amino acids

Secondary structure



α Helix

Tertiary structure



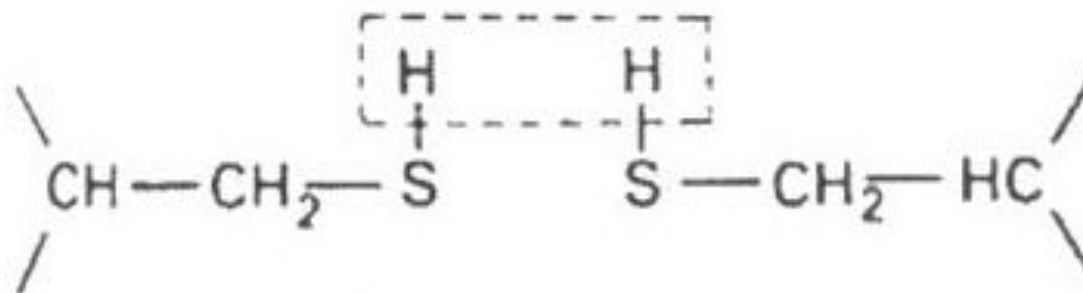
Polypeptide chain

Quaternary structure

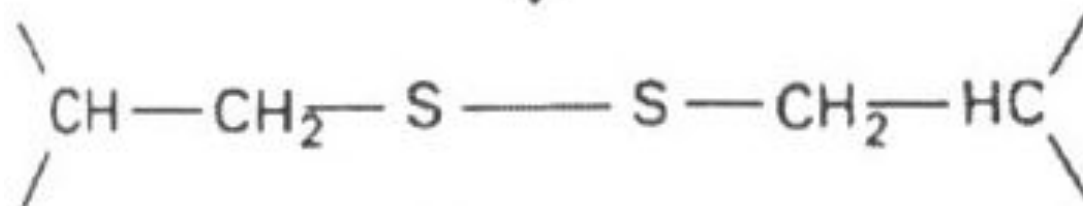


Assembled subunits

Цистеиновый мостик

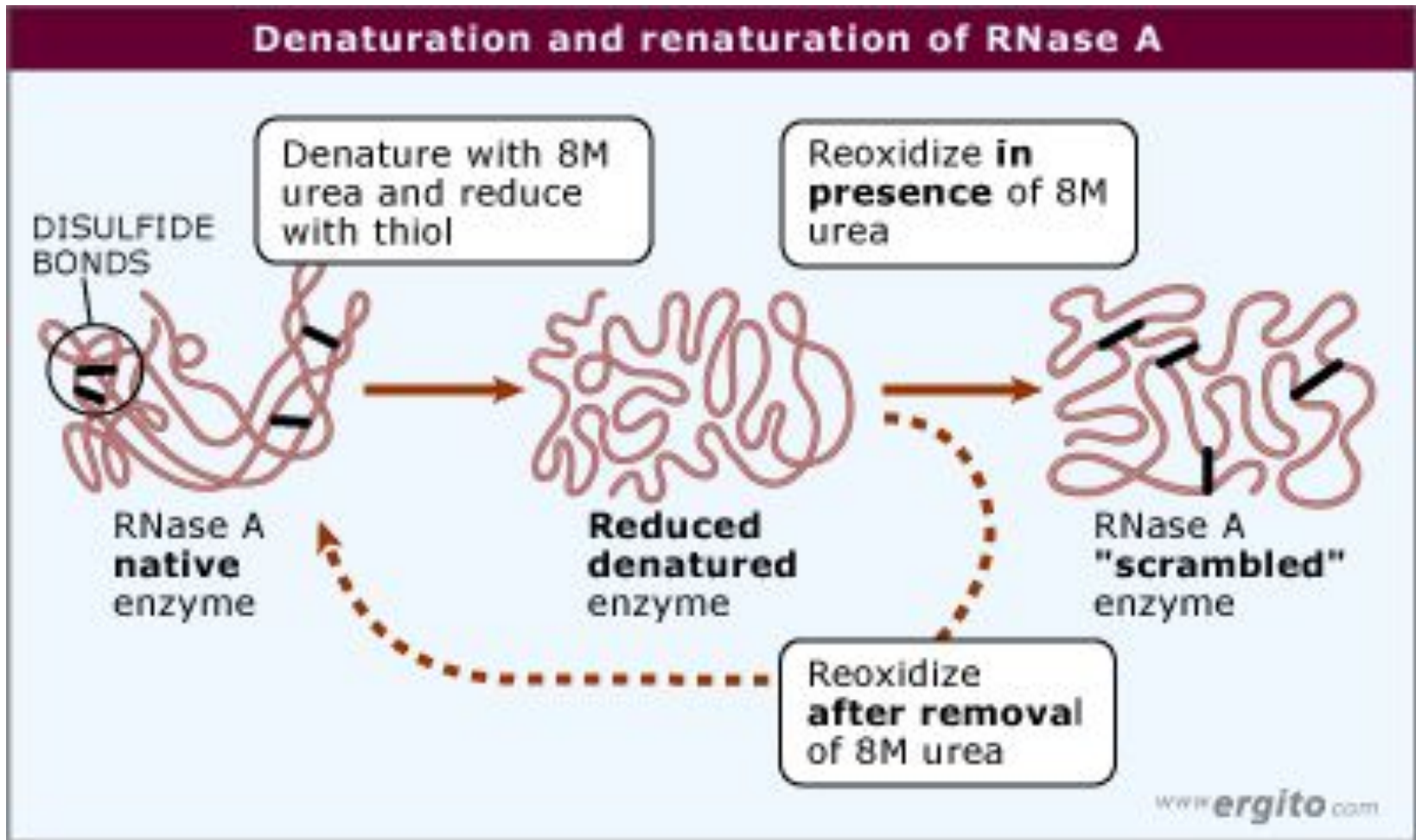


Два цистеина



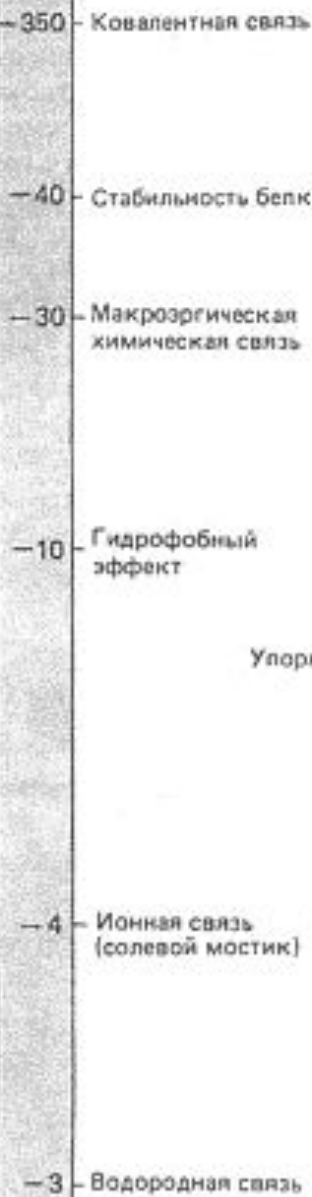
Цистин

Эксперимент Анфинсена (1961)

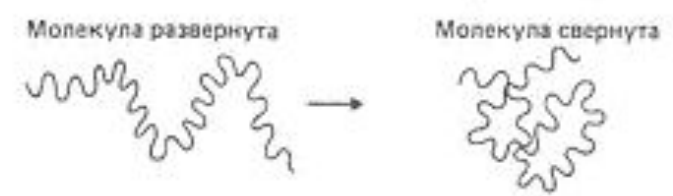


Виды взаимо- дей- ствий

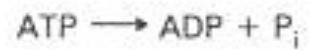
ИЗМЕНЕНИЕ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ
кДж/моль (без соблюдения масштаба)



ПРИМЕР
Образование одинарной
углерод-углеродной
связи



Свертывание
лизоцима в воде

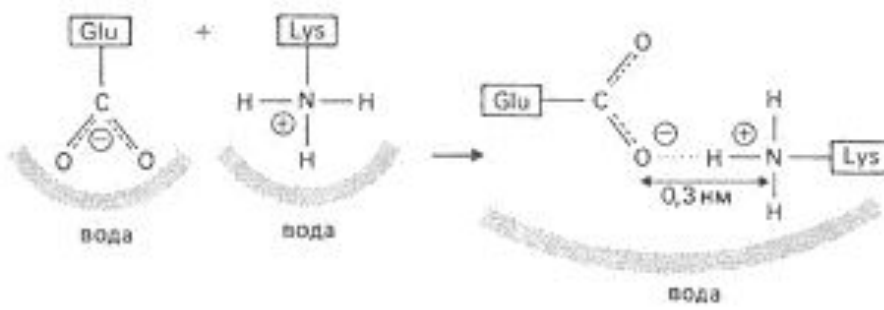


Гидролиз ATP



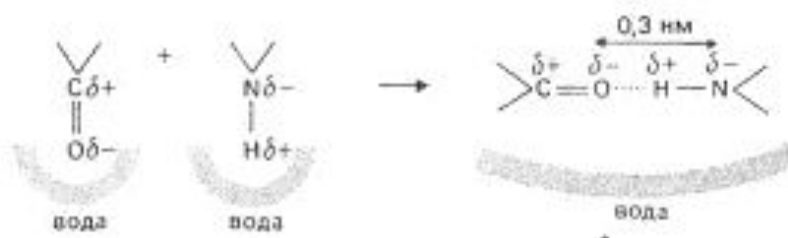
Переход боковой цепи
остатка Phe
из раствора внутрь
белковой молекулы

Ионная связь
(солевой мостик)



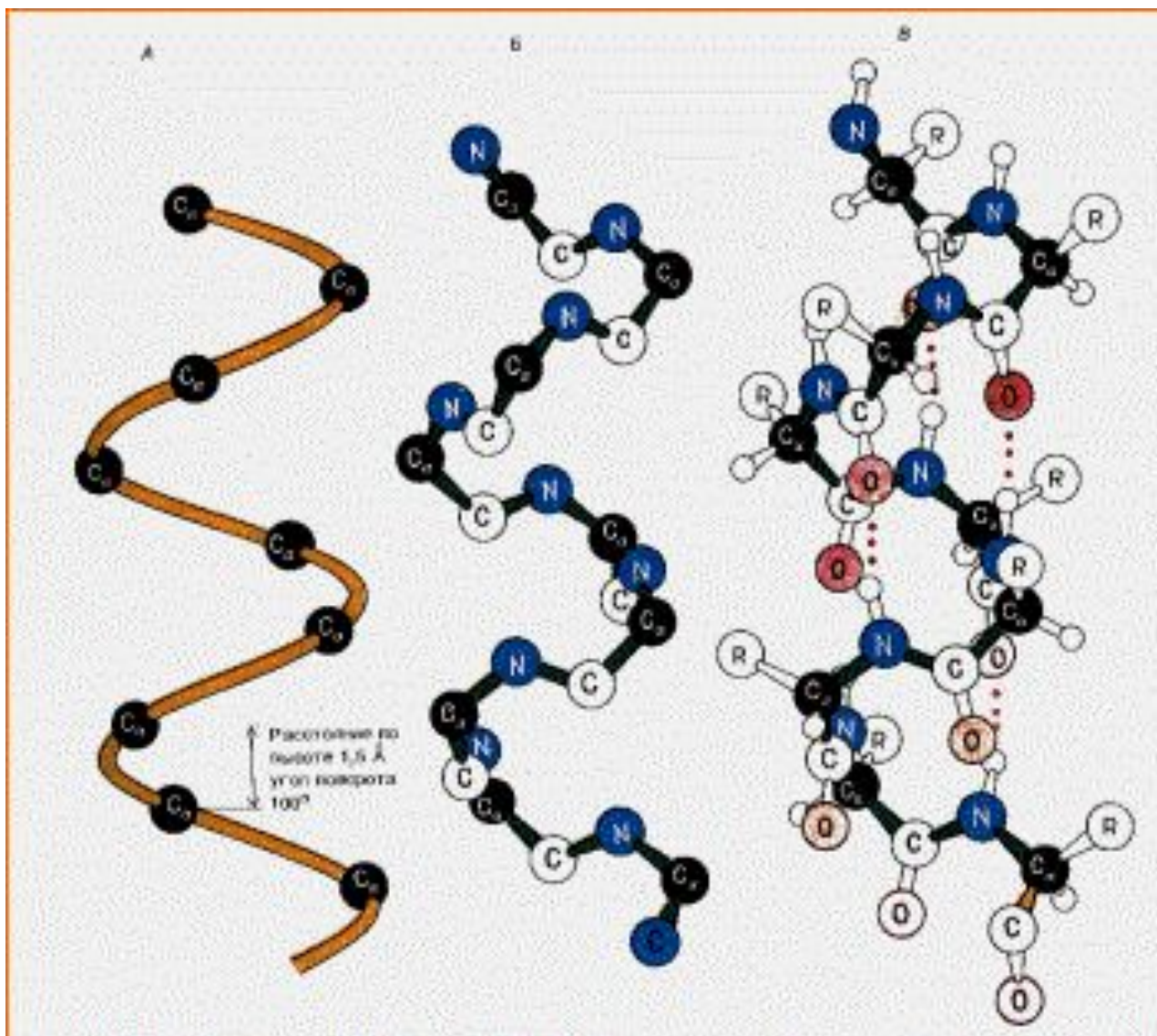
Образование
солевого мостика
в белковой
молекуле

Водородная связь



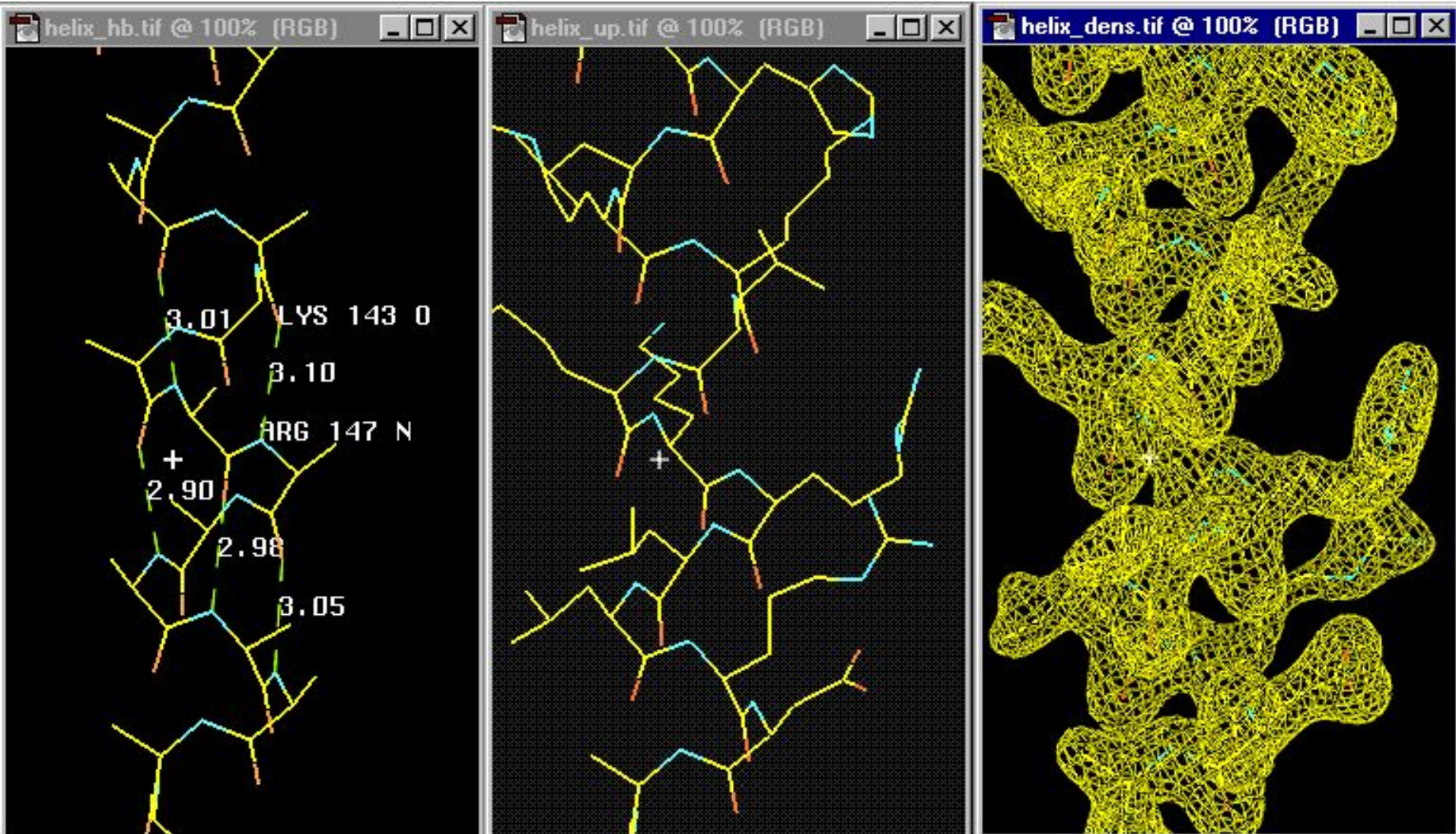
Образование
водородной связи
между двумя
пептидными
группами

Альфа-спираль



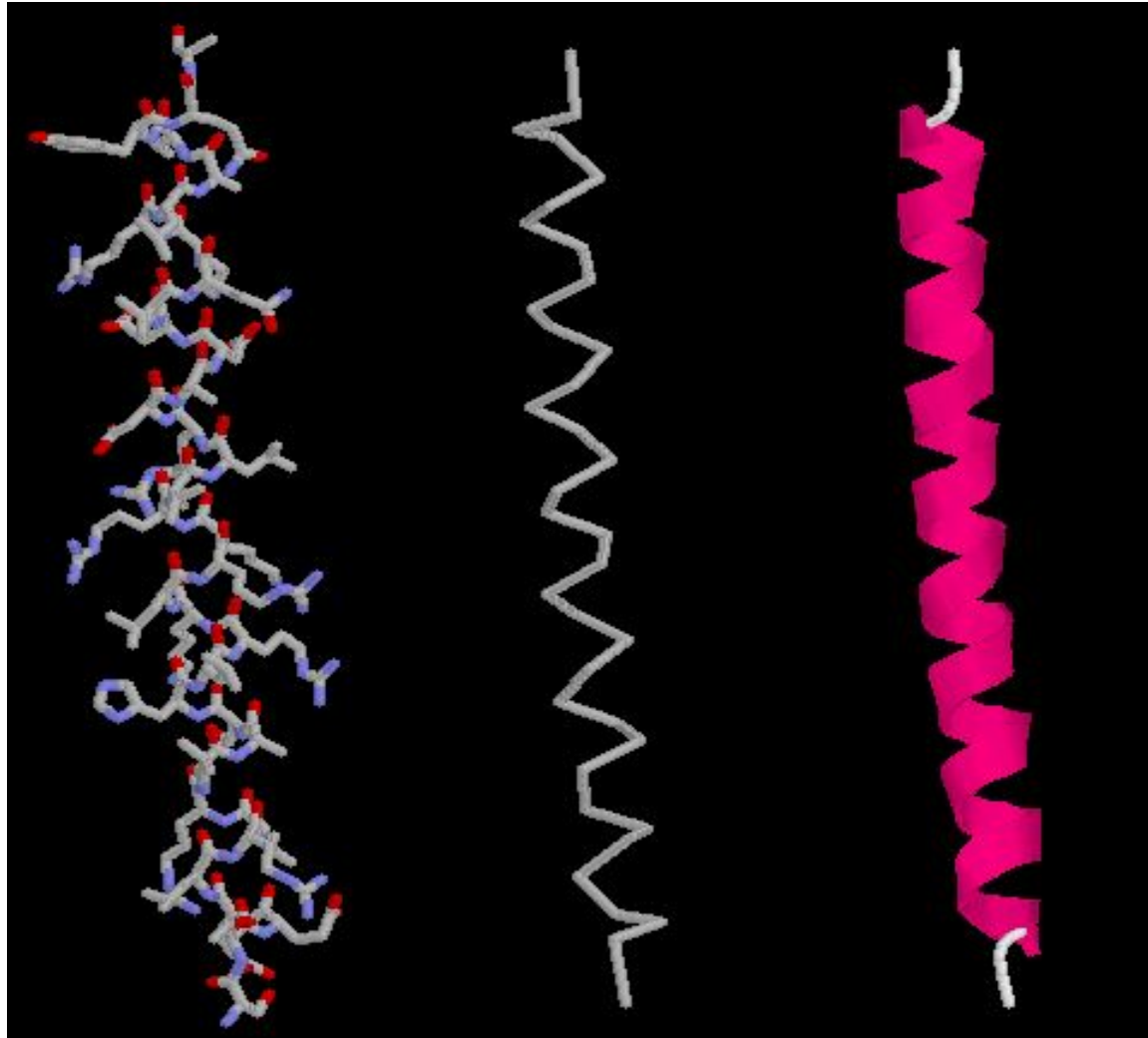
Альфа-спираль:

основная цепь и водородные связи, аминокислотные остатки / боковые группы, электронные плотности

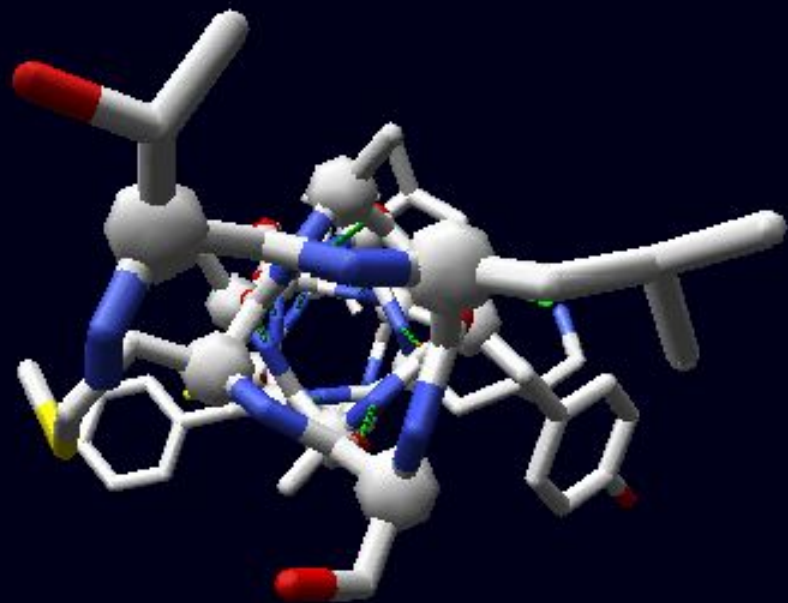
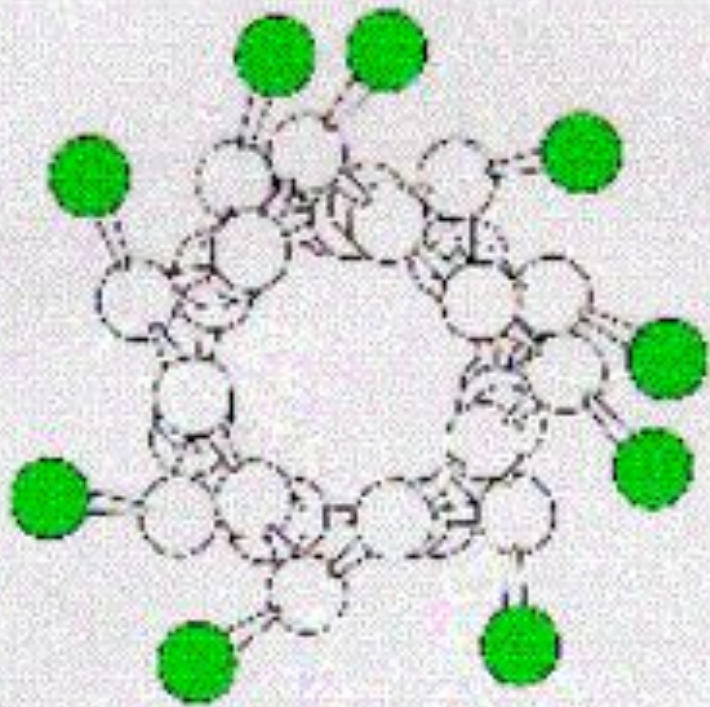


Альфа-спираль:

варианты схематического представления

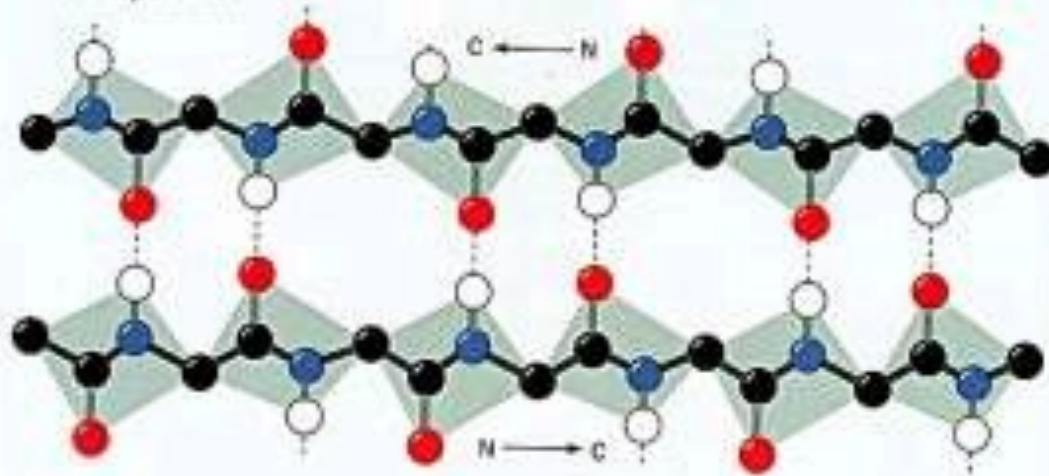


Альфа-спираль (вид сверху)

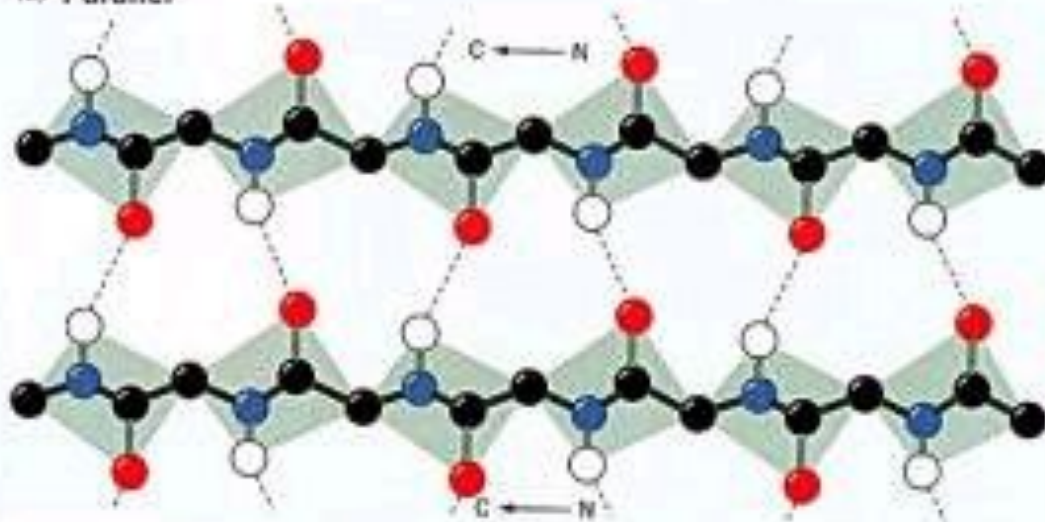


Бета-лист

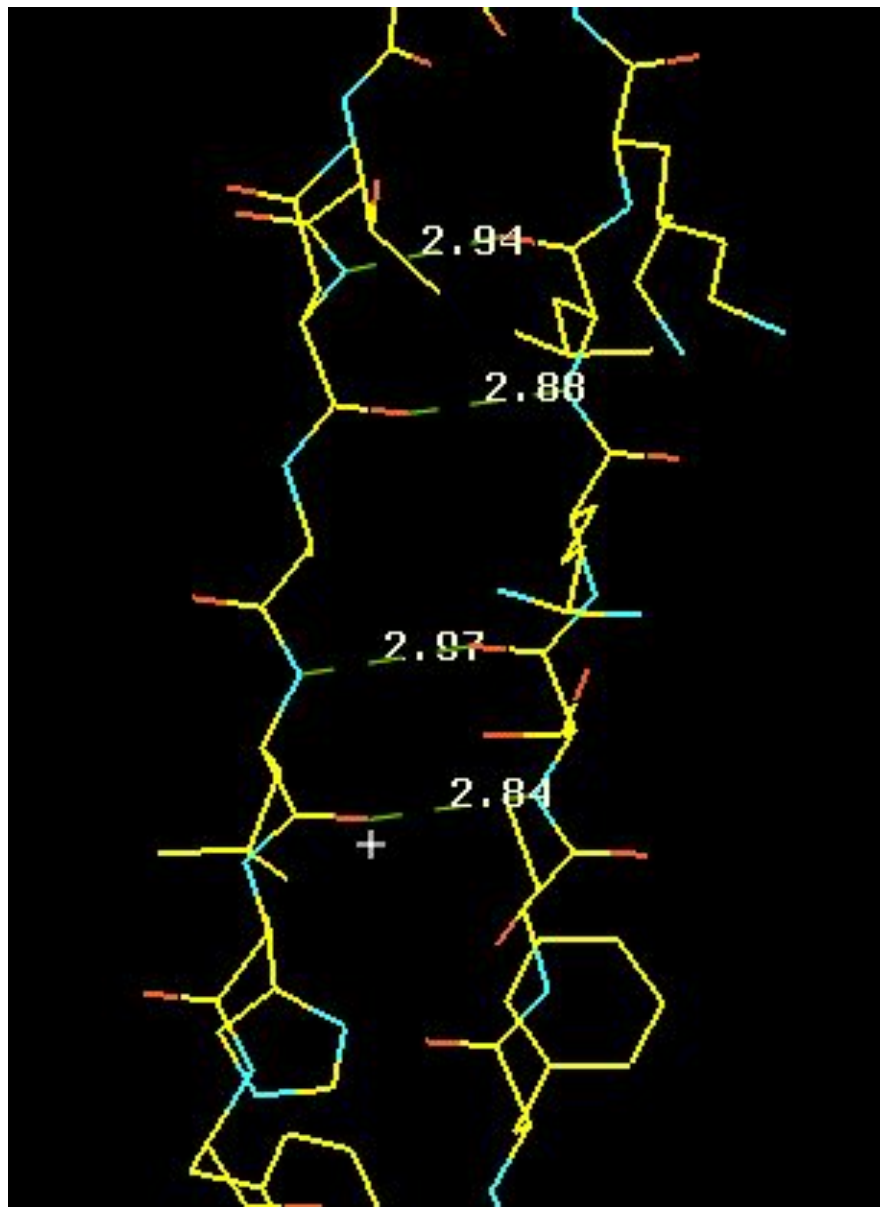
(e) Antiparallel



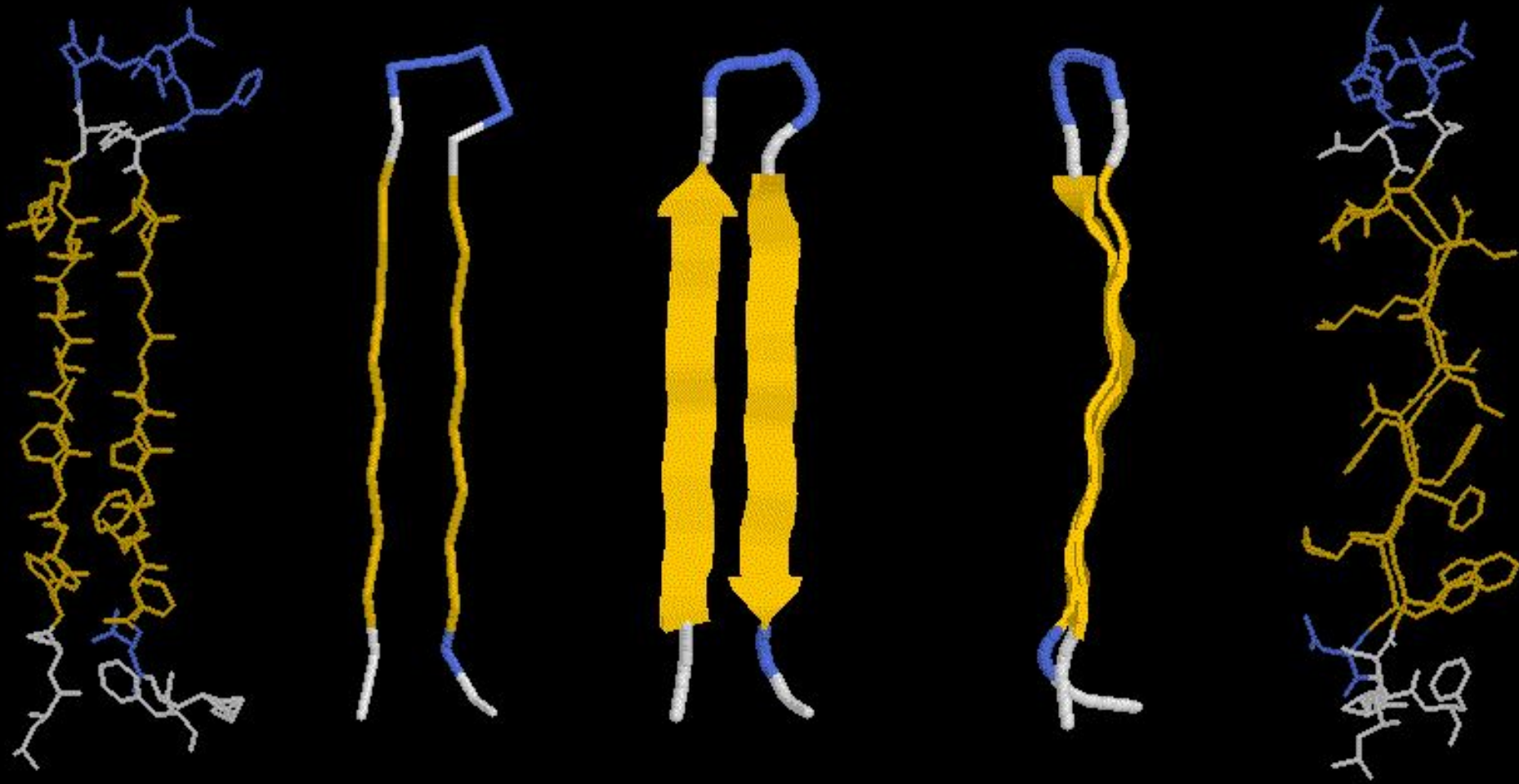
(b) Parallel



Антипараллельный бета-лист

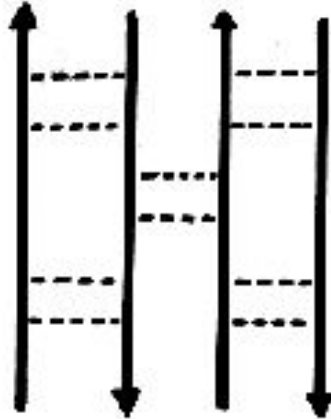


Бета-лист с разных сторон

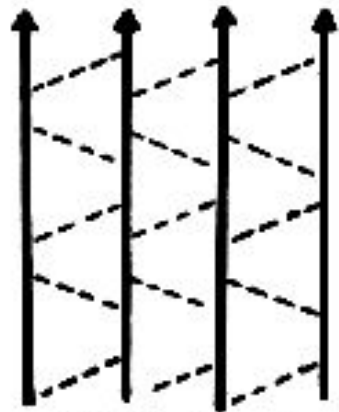


Бета-листы

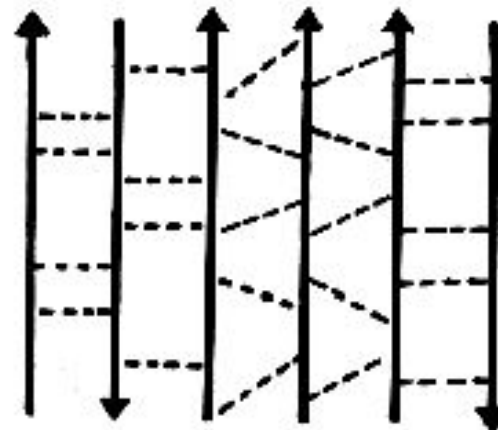
Antiparallel beta-sheet



The different types of beta-sheet. Dashed lines indicate main chain hydrogen bonds.

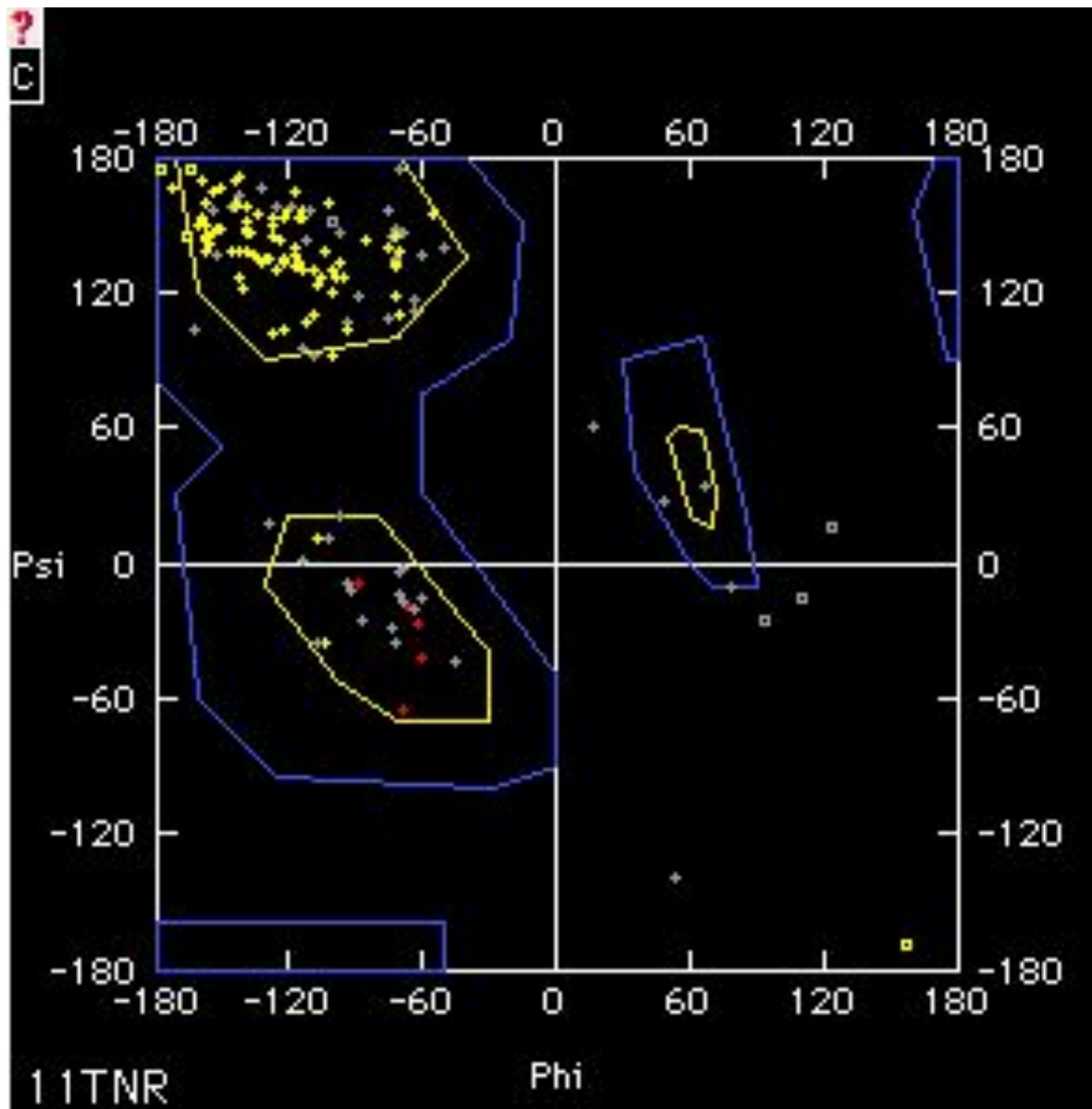


Parallel beta-sheet



Mixed beta-sheet

Карта Рамачандрана - пример



- желтый – бета-листы
- красный – альфа-спираль
- квадраты – глицин

Виды взаимо- дей- ствий

ИЗМЕНЕНИЕ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ
кДж/моль (без соблюдения масштаба)

-350

Ковалентная связь

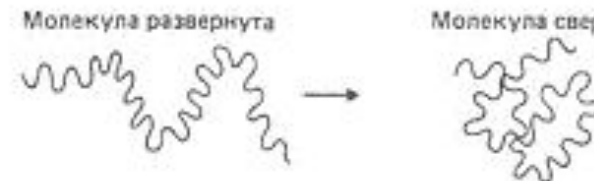


ПРИМЕР

Образование одинарной
углерод-углеродной
связи

-40

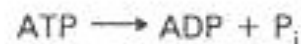
Стабильность белка



Свертывание
лизоцима в воде

-30

Макроэргическая
химическая связь



Гидролиз ATP

-10

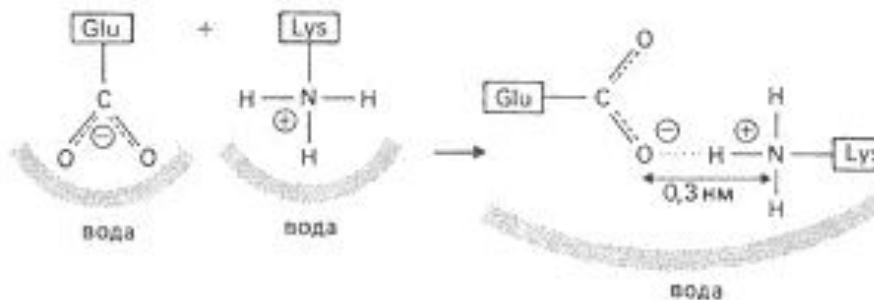
Гидрофобный
эффект



Переход боковой цепи
остатка Phe
из раствора внутрь
белковой молекулы

-4

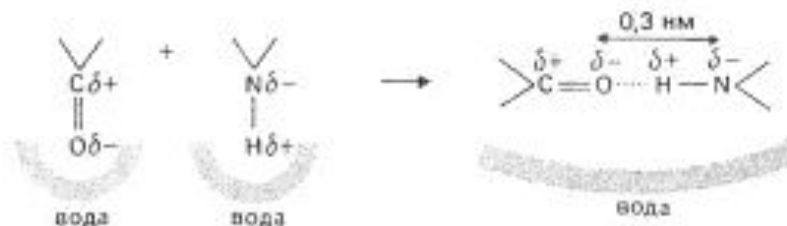
Ионная связь
(солевой мостик)



Образование
солевого мостика
в белковой
молекуле

-3

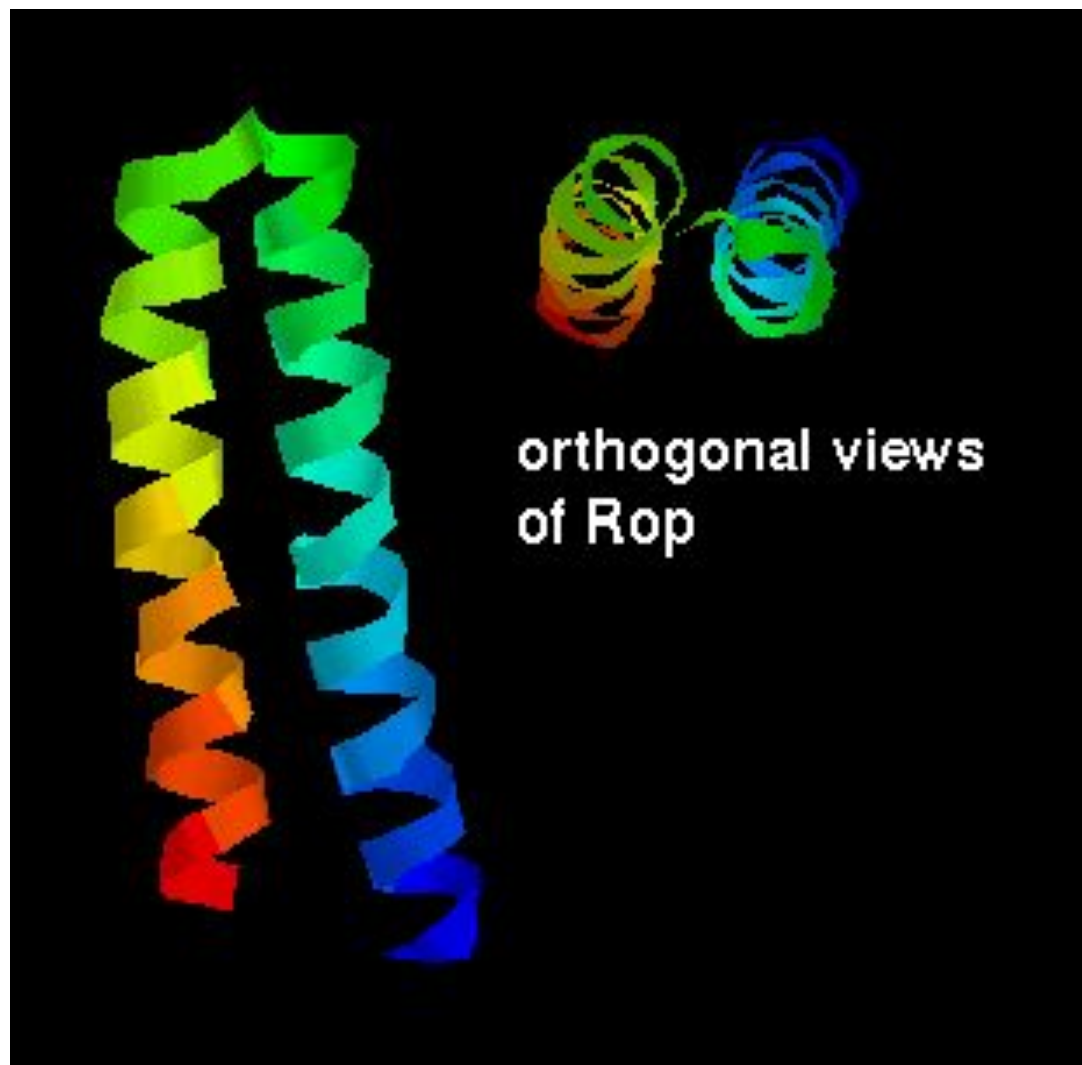
Водородная связь



Образование
водородной связи
между двумя
пептидными
группами

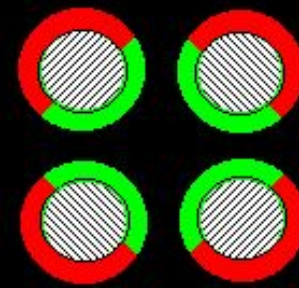
Спираль-поворот-спираль

(РНК-связывающий белок Rop)



Четырёхспиральный пучок

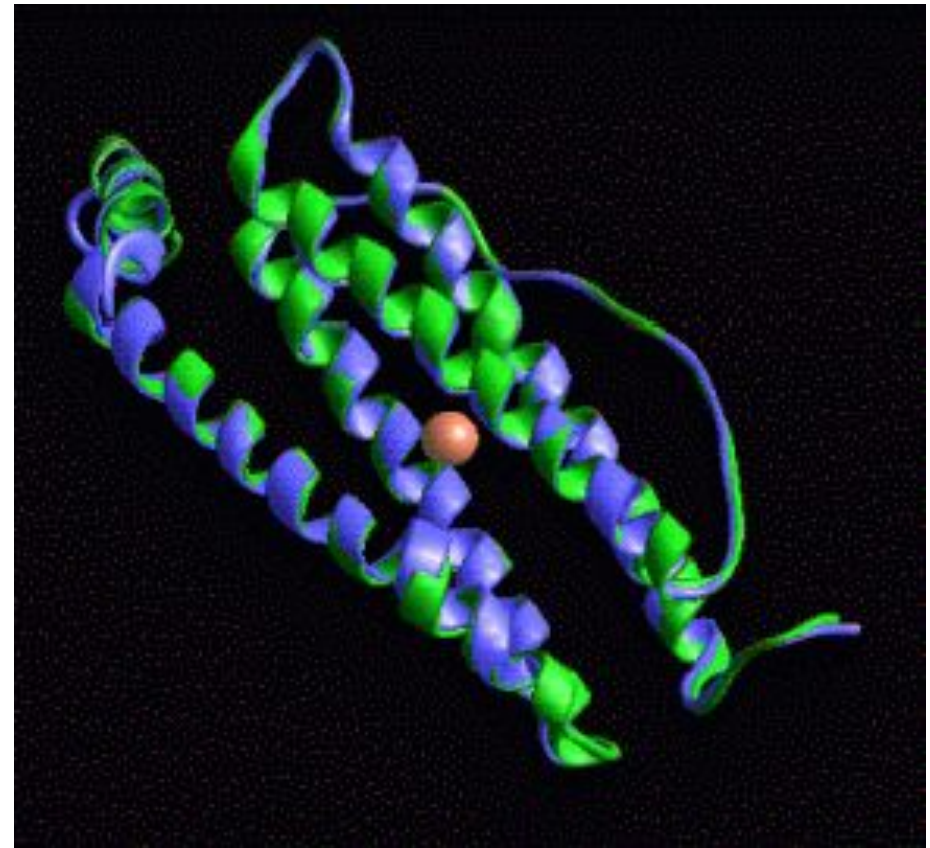
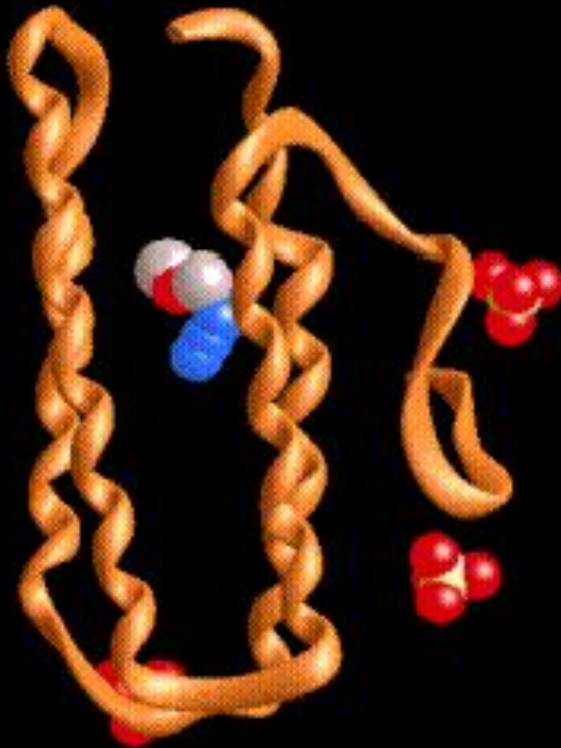
(миогемэритрин, ферритин)



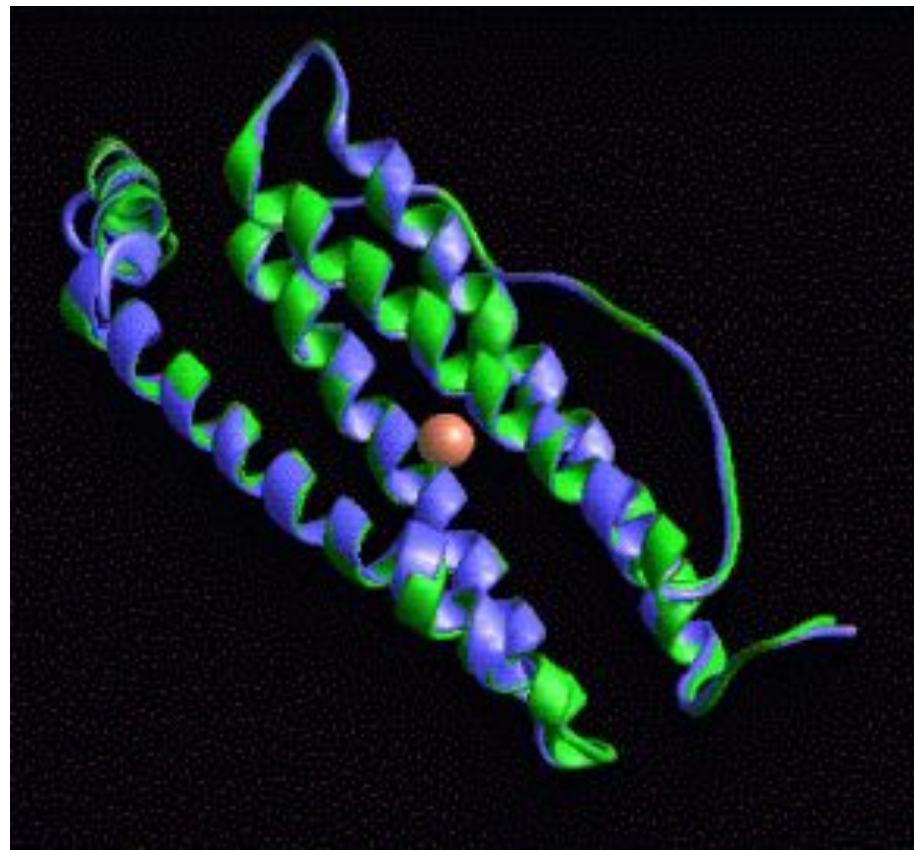
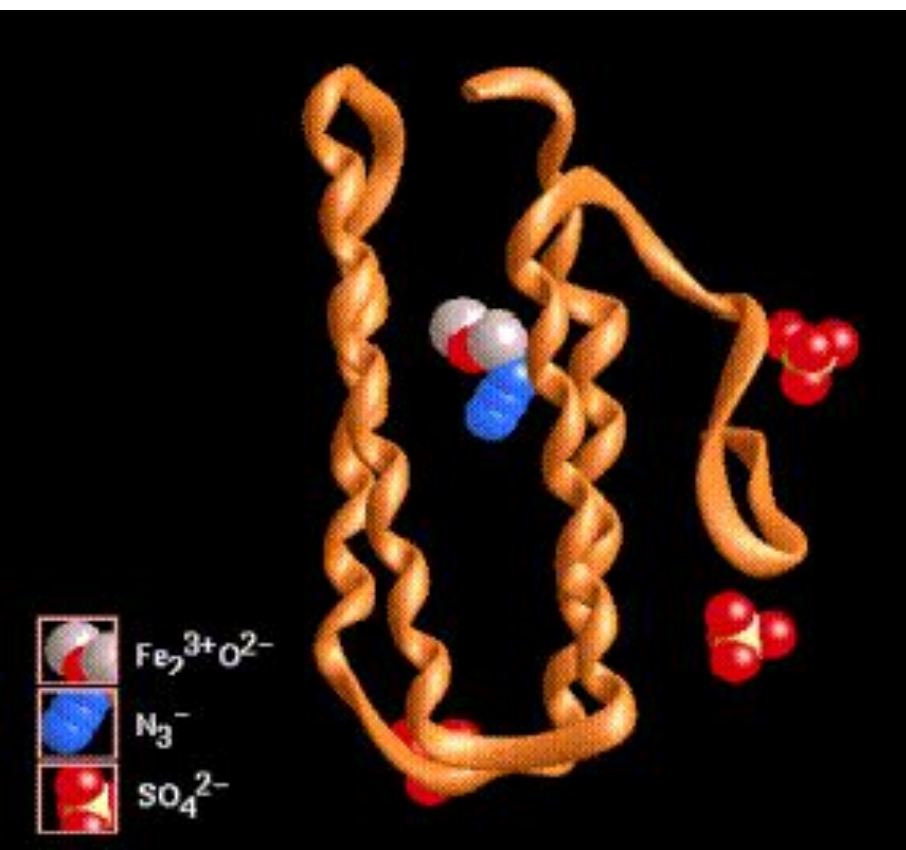
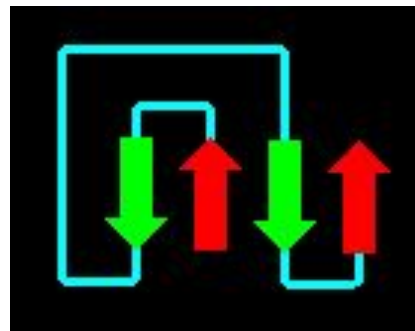
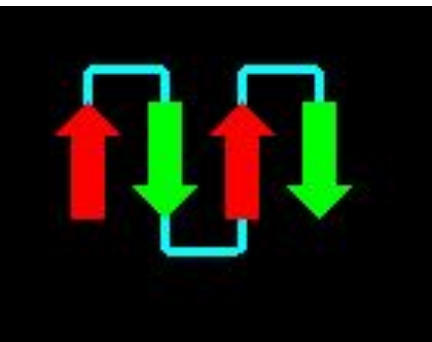
4-helix bundle

■ hydrophobic surface

■ hydrophilic surface



Четырёхспиральный пучок - ТОПОЛОГИЯ



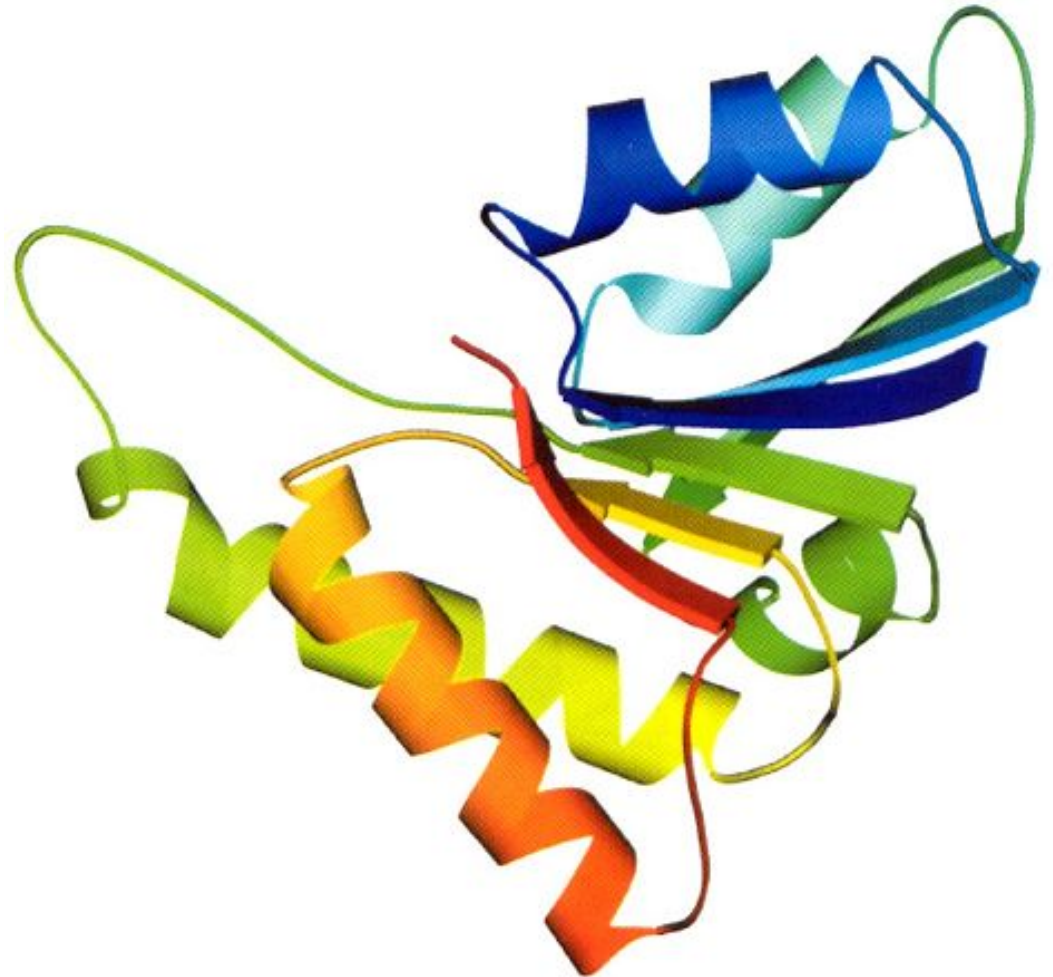
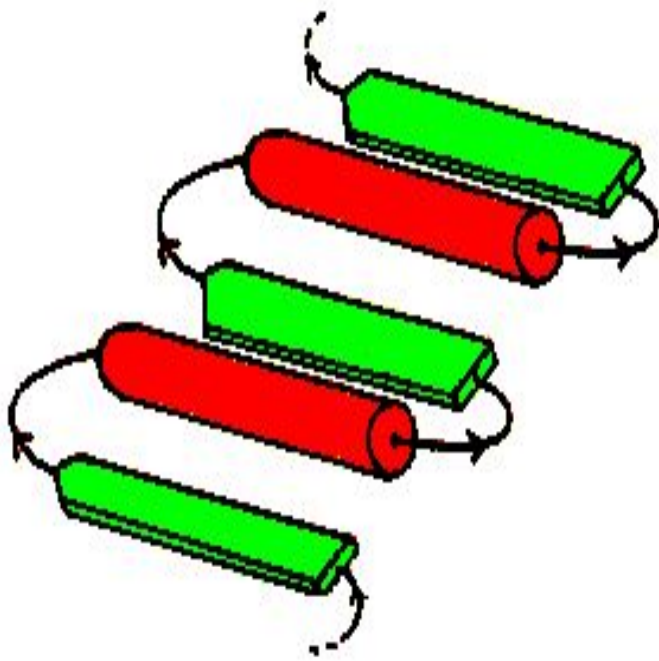
Бета-лист

(константный домен
иммуноглобулина)

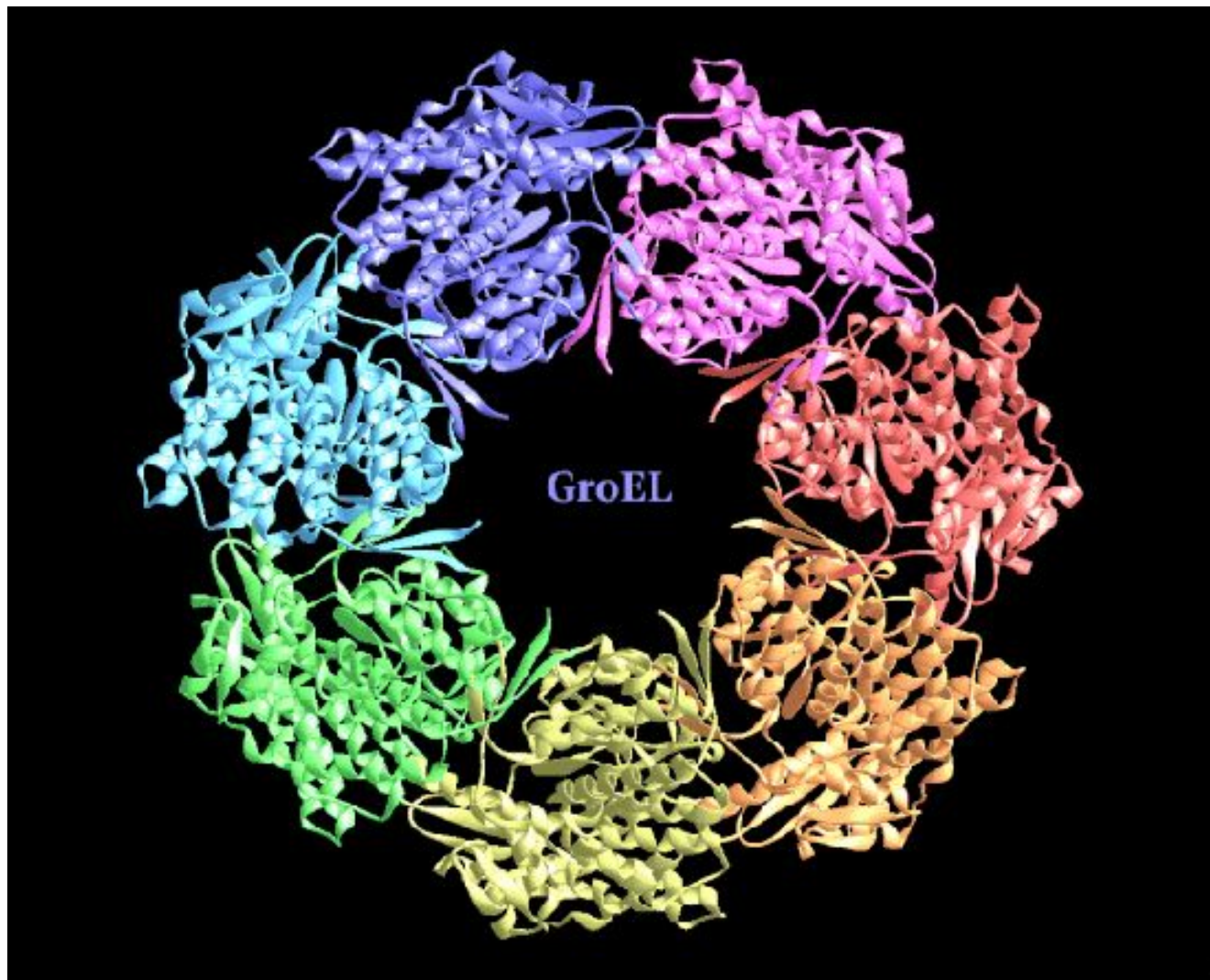


Укладка Россманна (альфа/бета) (NAD-связывающий домен малатдегидрогеназы)

The Rossman fold

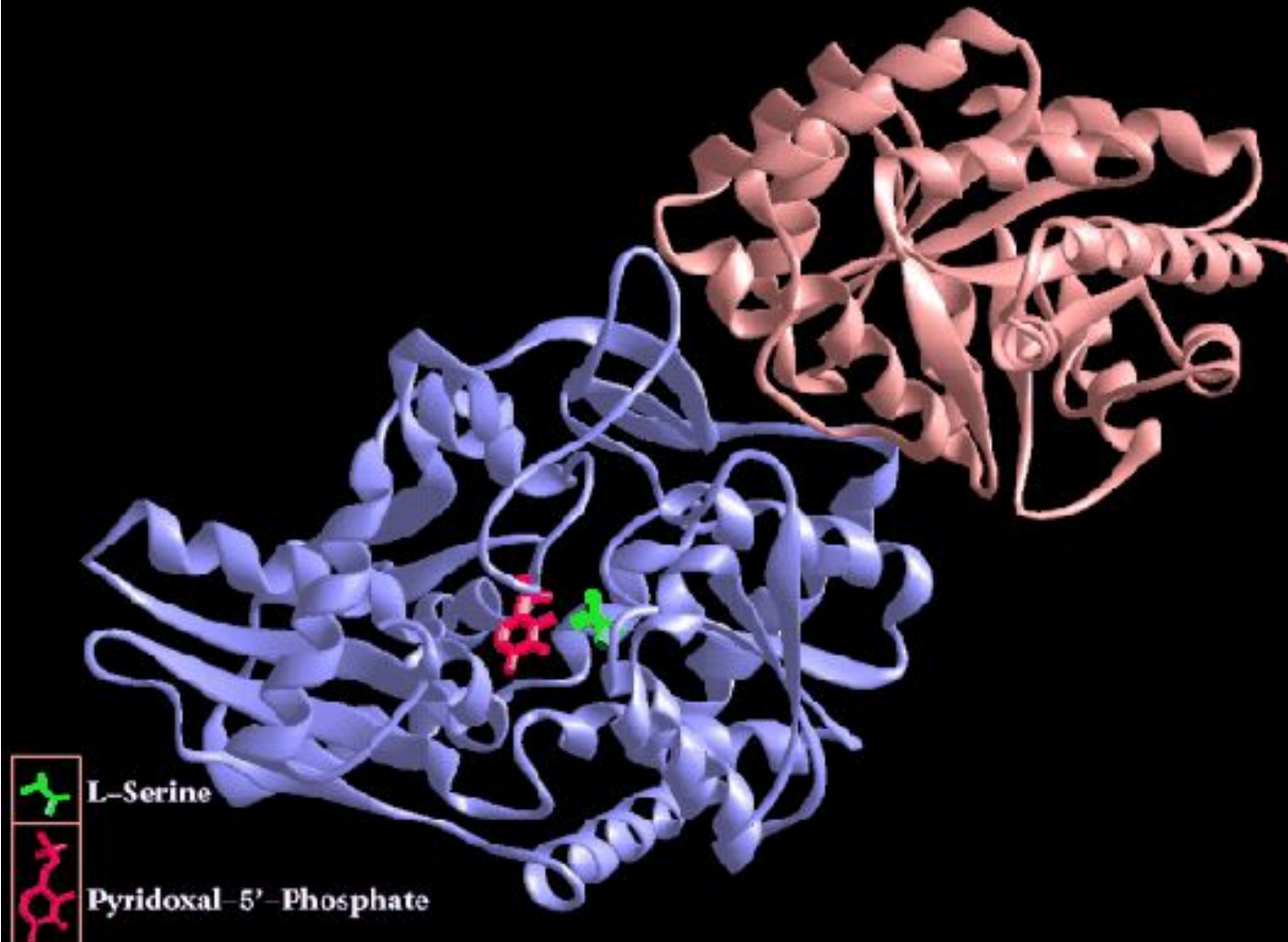


Гомомультимер (GroEL)

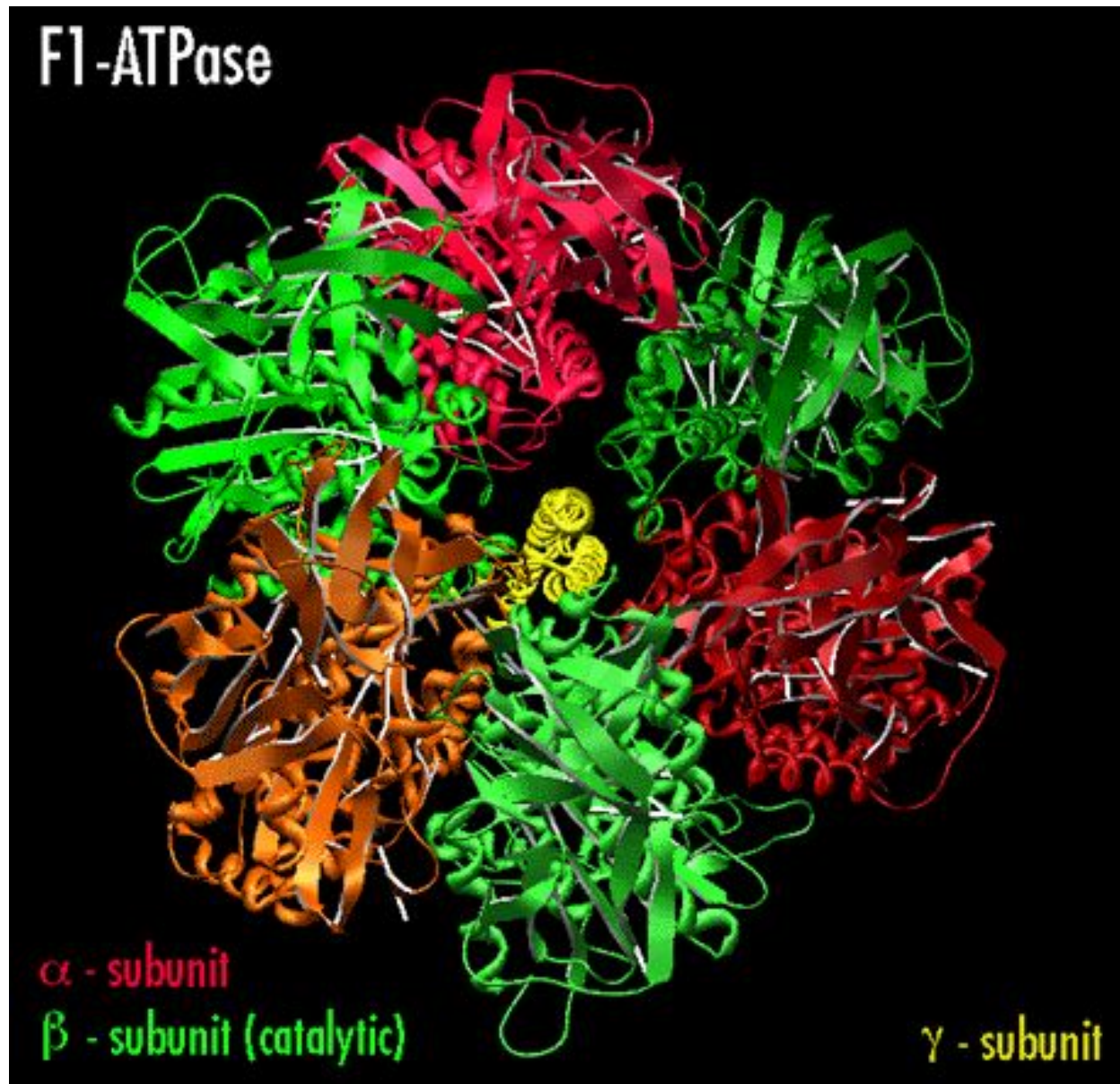


Гетеродимер (триптофан-синтаза)

Tryptophan Synthase (E.C. 4.2.1.20)

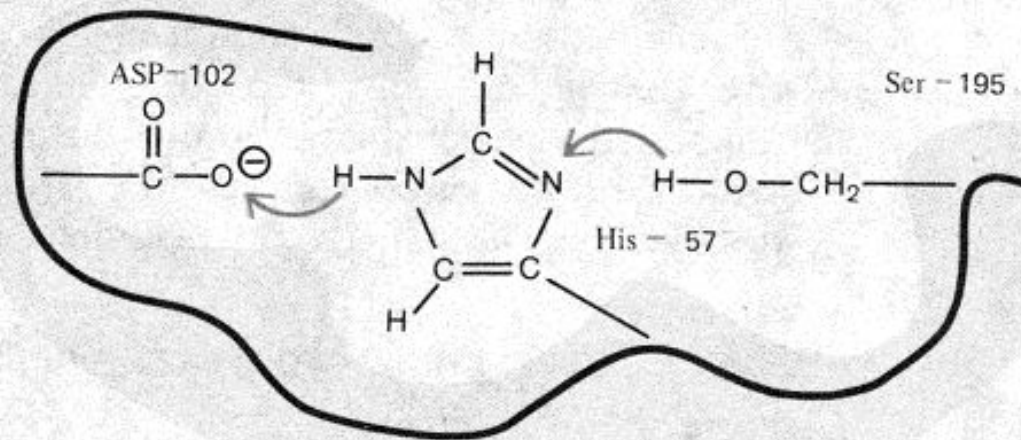


Сложный мультимер (F1-АТФаза)

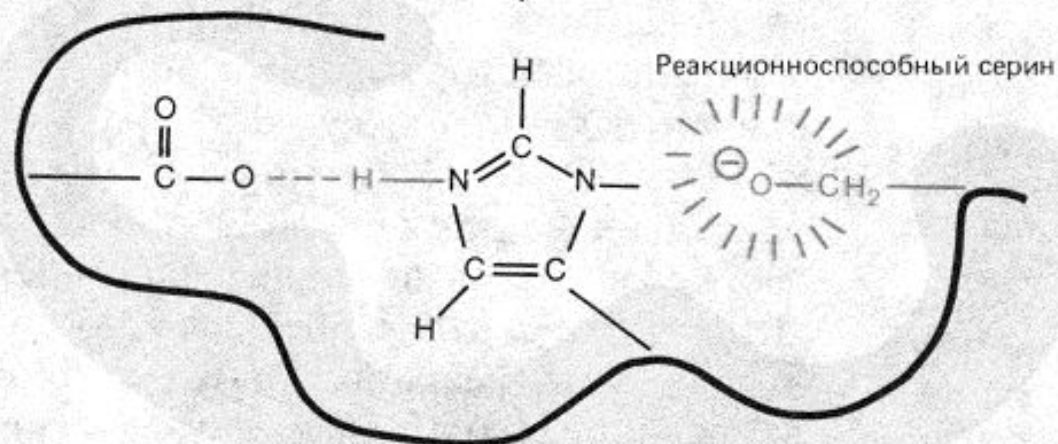


Пример фермента: сериновые протеазы.

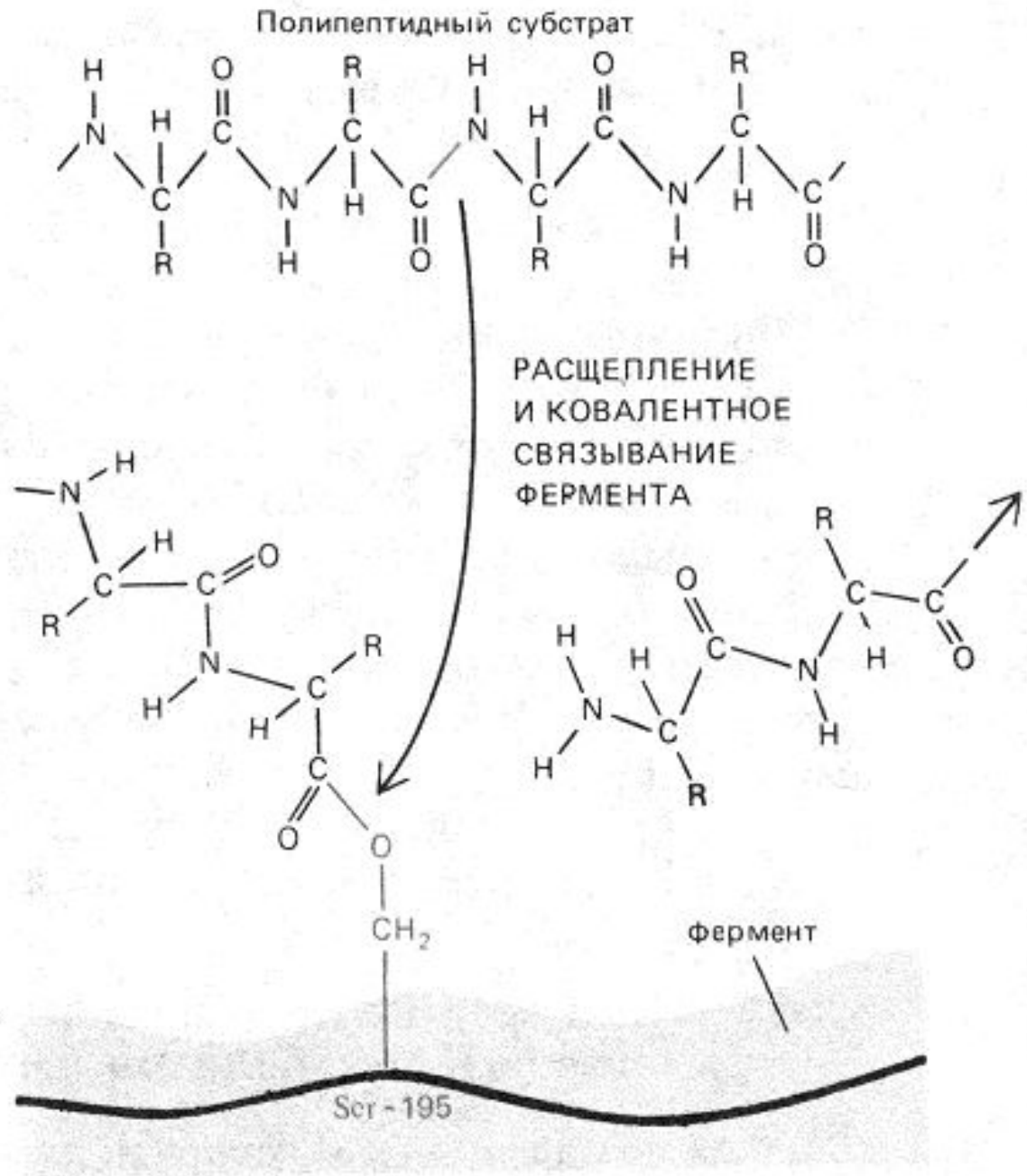
1. Перенос заряда и образование активного серина



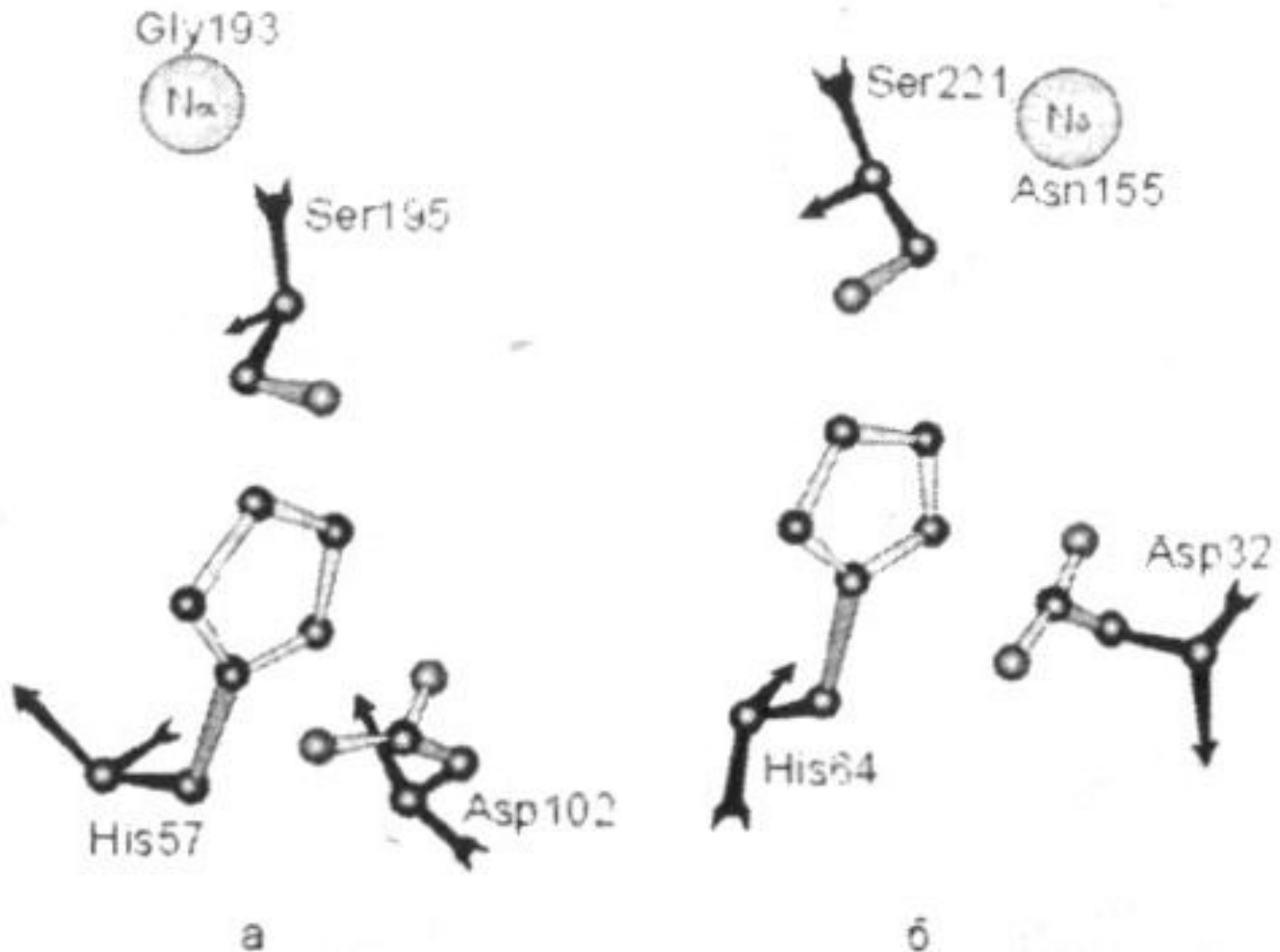
Перестройка системы водородных связей



2. Катализ –
разрыв
пептидной связи
(первая стадия)

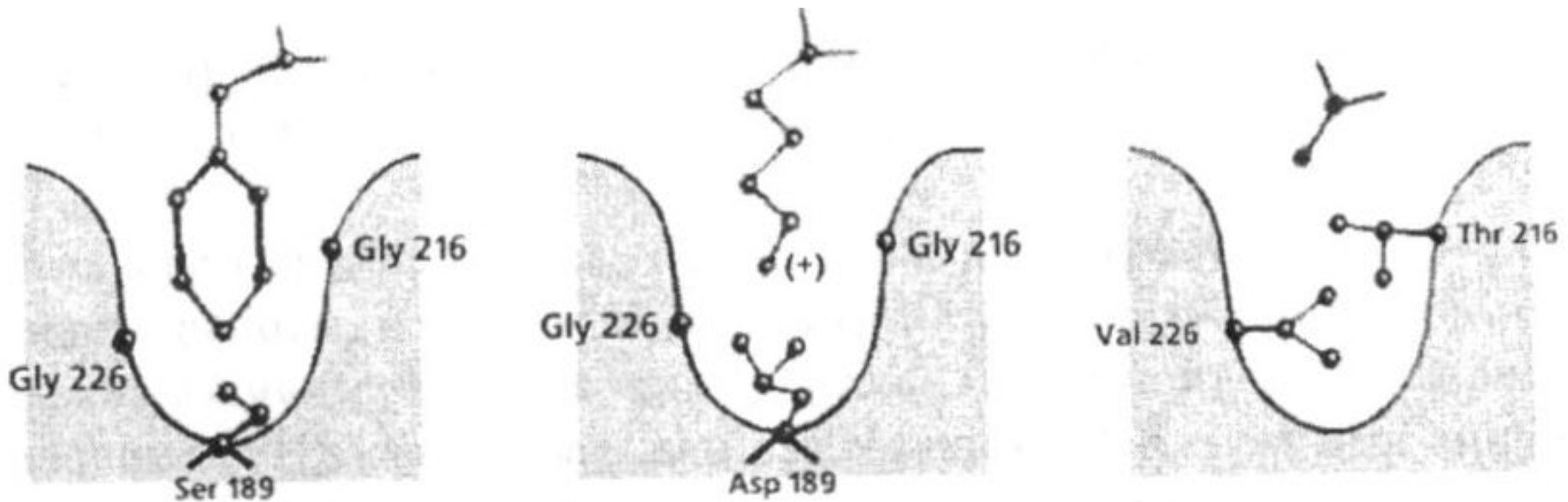


Активный центр различных сериновых протеаз (трипсин и субтилизин)

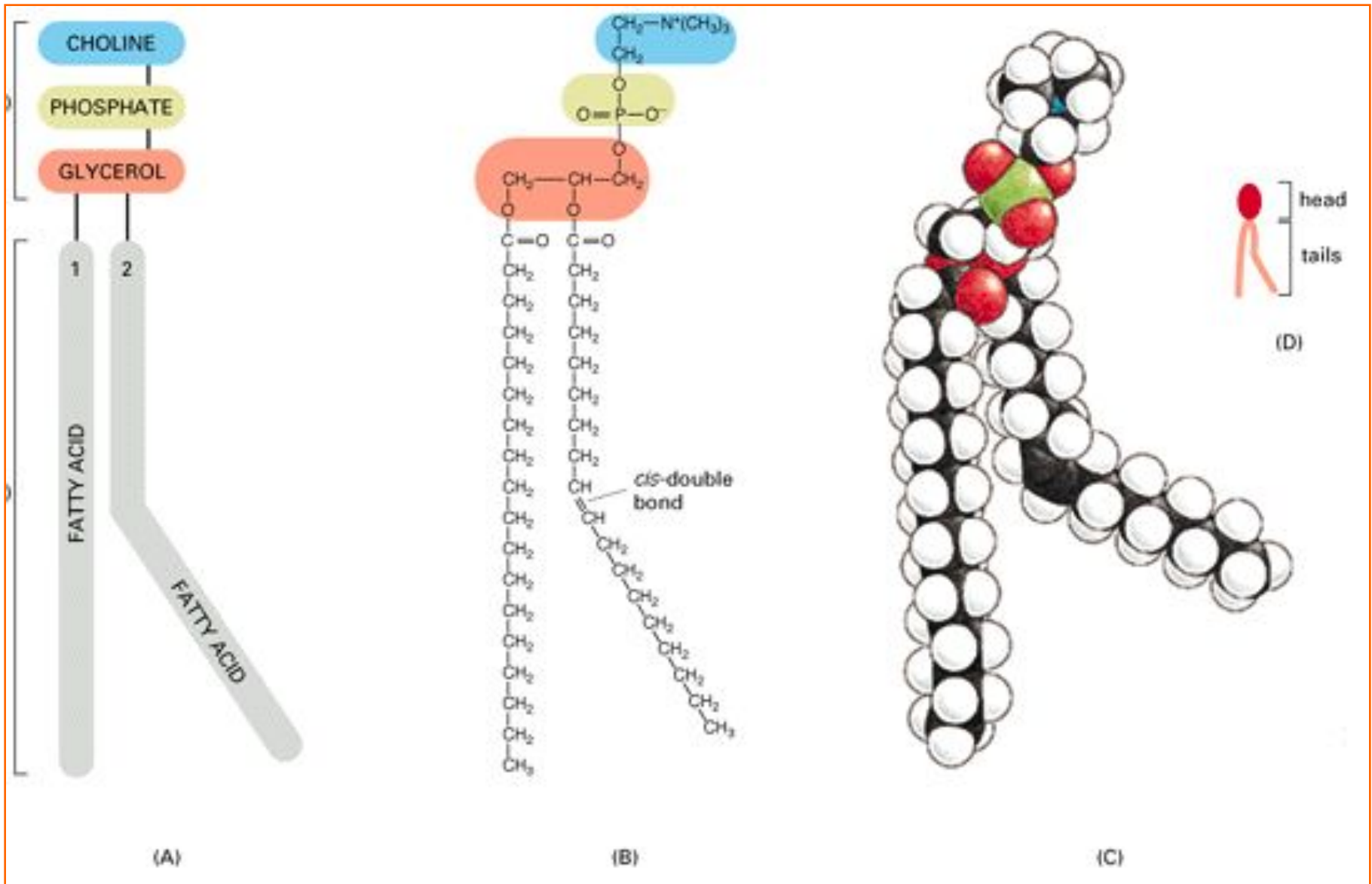


Специфичность узнавания субстрата:

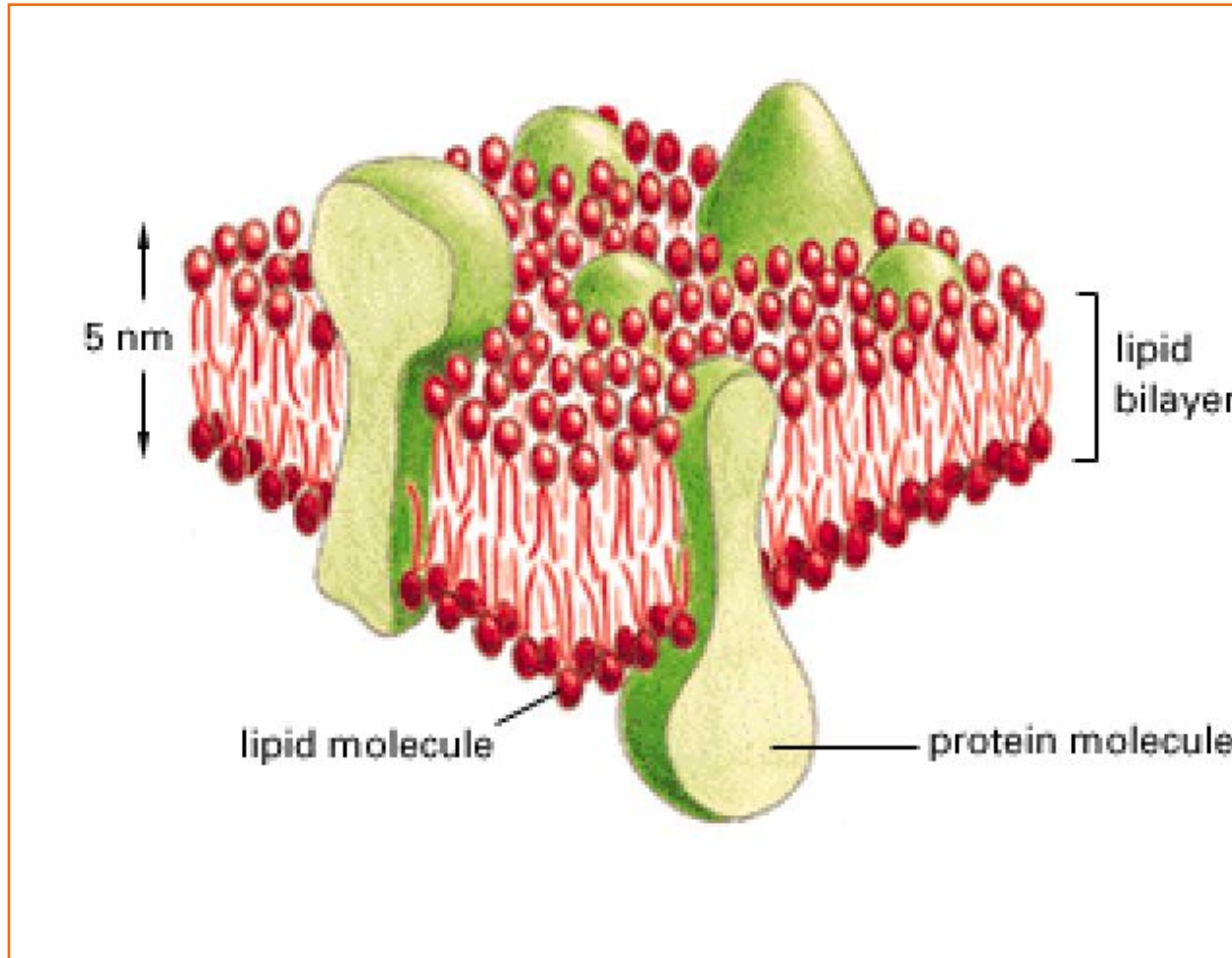
- химотрипсин – после ароматических
- трипсин – после положительно заряженных
- эластаза – после маленьких



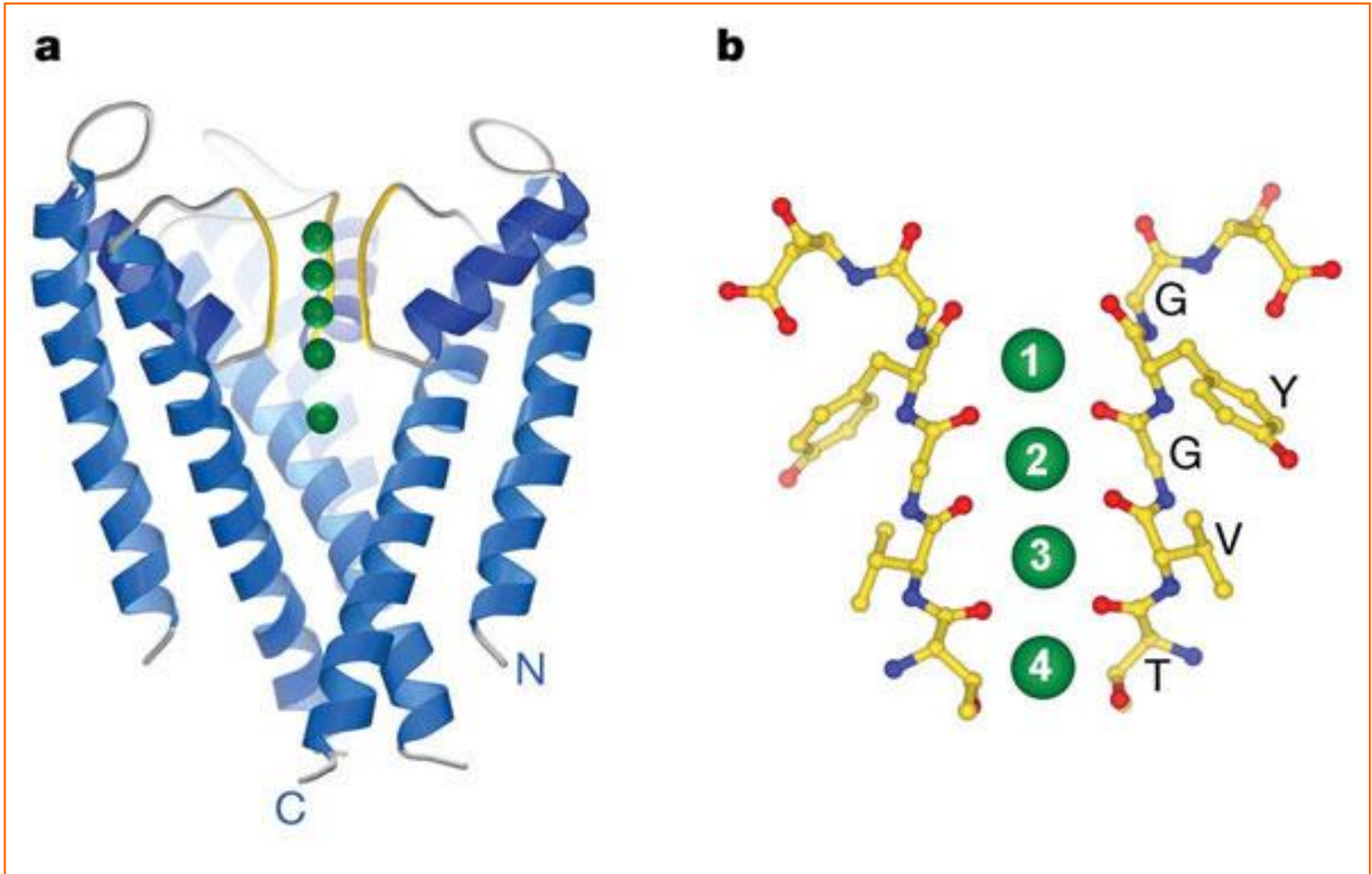
Структура фосфолипида



Вид биологической мембраны



Мембранный белок - калиевый канал



2. ФУНКЦИИ

(в следующей серии)