

Молекулярная биология для биоинформатиков

- **Академический университет**
- **Ефимова Ольга Алексеевна**



Rapid variance components–based method for whole-genome association analysis

Gulnara R Svishcheva¹, Tatiana I Axenovich¹, Nadezhda M Belonogova¹, Cornelia M van Duijn² & Yurii S Aulchenko¹

Лекция 3 – Биохимия (макромолекулы)

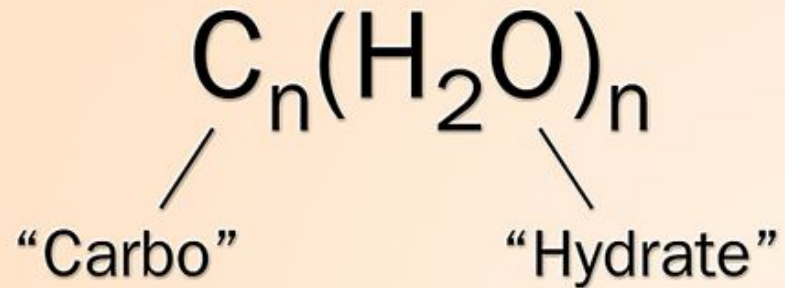
Биологические макромолекулы

- Белки
- Углеводы
- Липиды
- Нуклеиновые кислоты

Углеводы

- Содержат углерод, водород, кислород
- Главная функция – обеспечение питания клетки

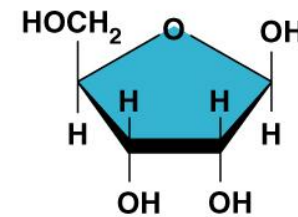
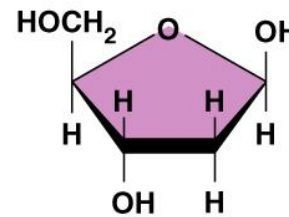
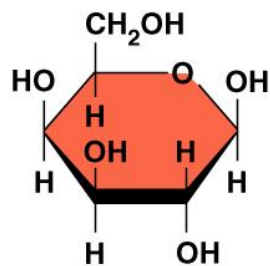
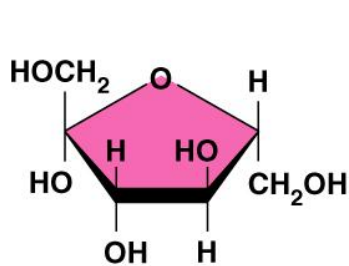
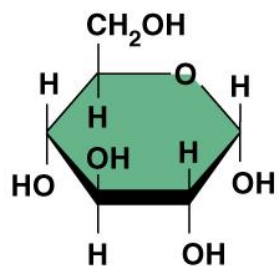
**ОБЩАЯ
ФОРМУЛА:**



Углеводы

1. Моносахариды (простые сахара)
2. Олигосахариды (в т.ч. дисахариды)
3. Полисахариды:
 - Гомополисахариды: гликоген, крахмал, целлюлоза, хитин
 - Гетерополисахариды: гиалуроновая кислота, гепарин и др.
4. Гликоконъюгаты: гликопротеины и протеогликаны

Моносахариды (простые сахара)

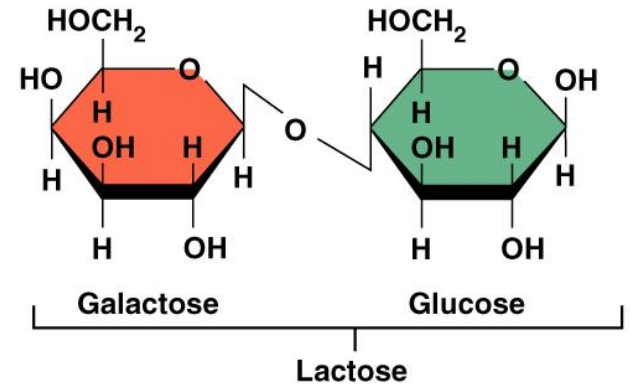
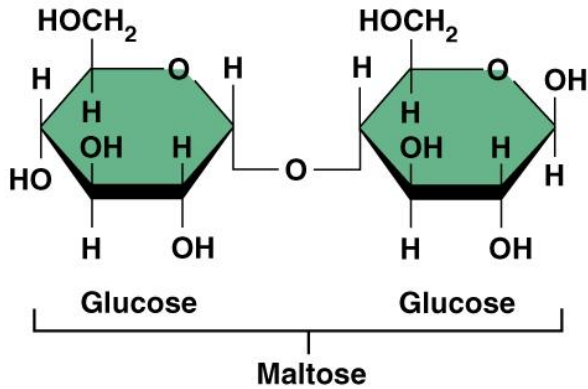
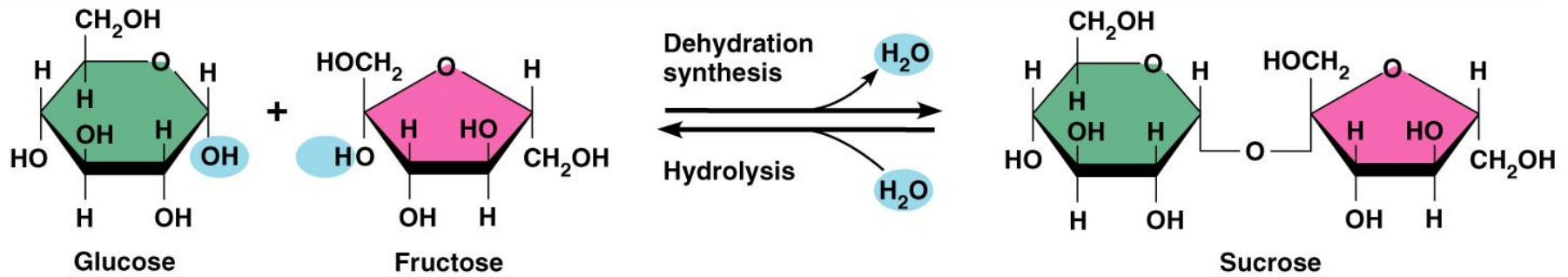


(a) Monosaccharides

Сокращенные обозначения моносахаридов

МОНОСАХАРИД	СОКРАЩЕНИЕ	МОНОСАХАРИД	СОКРАЩЕНИЕ
Ксилоза	<i>Xyl</i>	N-ацетил-галактозамин	<i>GalNac</i>
Рибоза	<i>Rib</i>	N-ацетил-глюкозамин	<i>GlcNac</i>
Фукоза	<i>Fuc</i>	N-ацетилмурамовая кислота	<i>Mur2Ac</i>
Галактоза	<i>Gal</i>	N-ацетилнейраминовая кислота	<i>Neu5Ac</i>
Глюкоза	<i>Glc</i>	Галактозамин	<i>GalN</i>
Манноза	<i>Man</i>	Глюкозамин	<i>GlcN</i>
Рамноза	<i>Rha</i>	Глюкуроновая кислота	<i>GlcA</i>
Фруктоза	<i>Fru</i>	Мурамовая кислота	<i>Mur</i>

Дисахариды



(b) Disaccharides

Полисахариды

Гомополисахариды

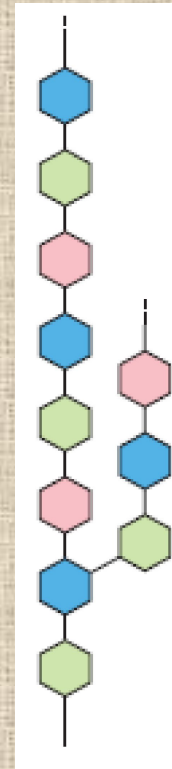
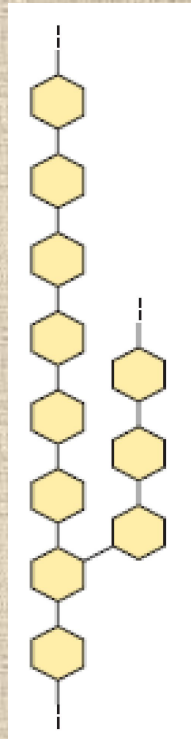
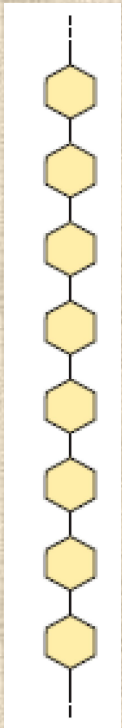
Гетерополисахариды

Линейные

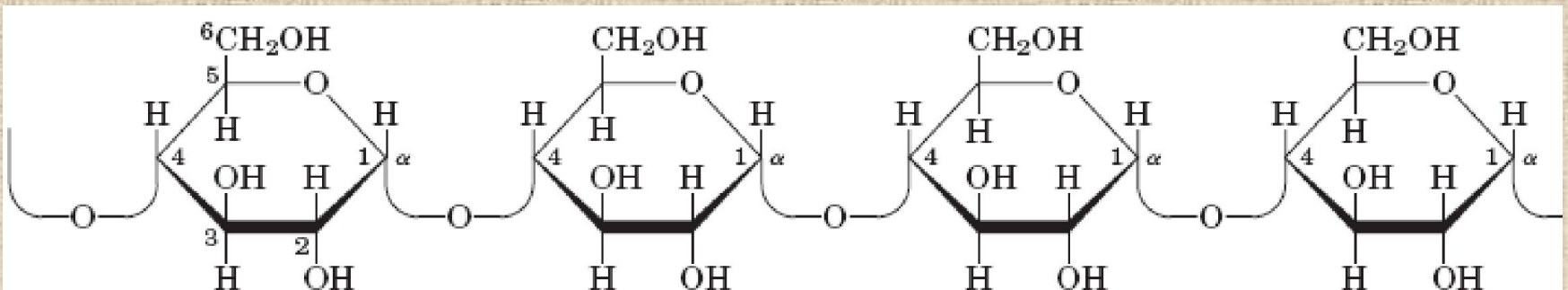
Разветвленные

Линейные

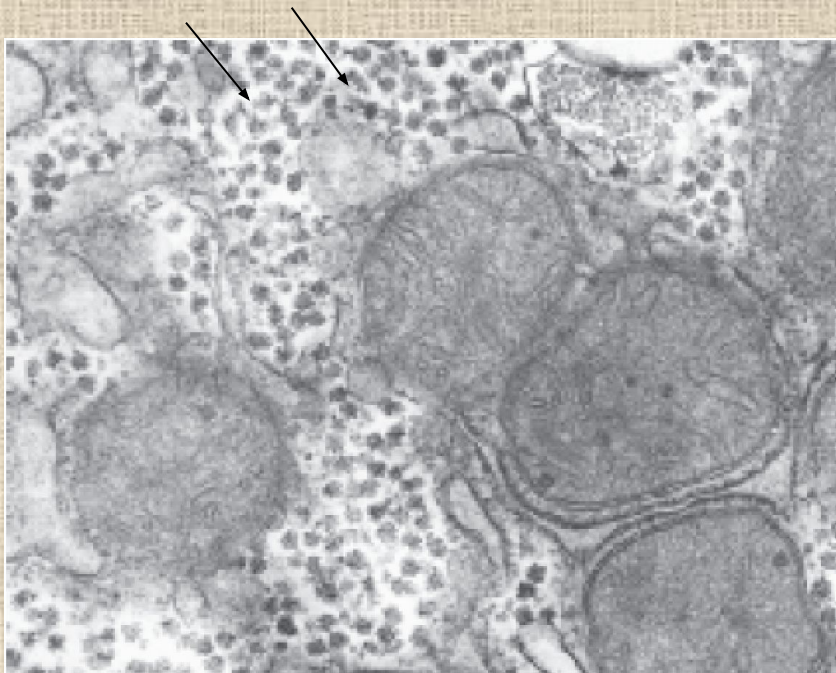
Разветвленные



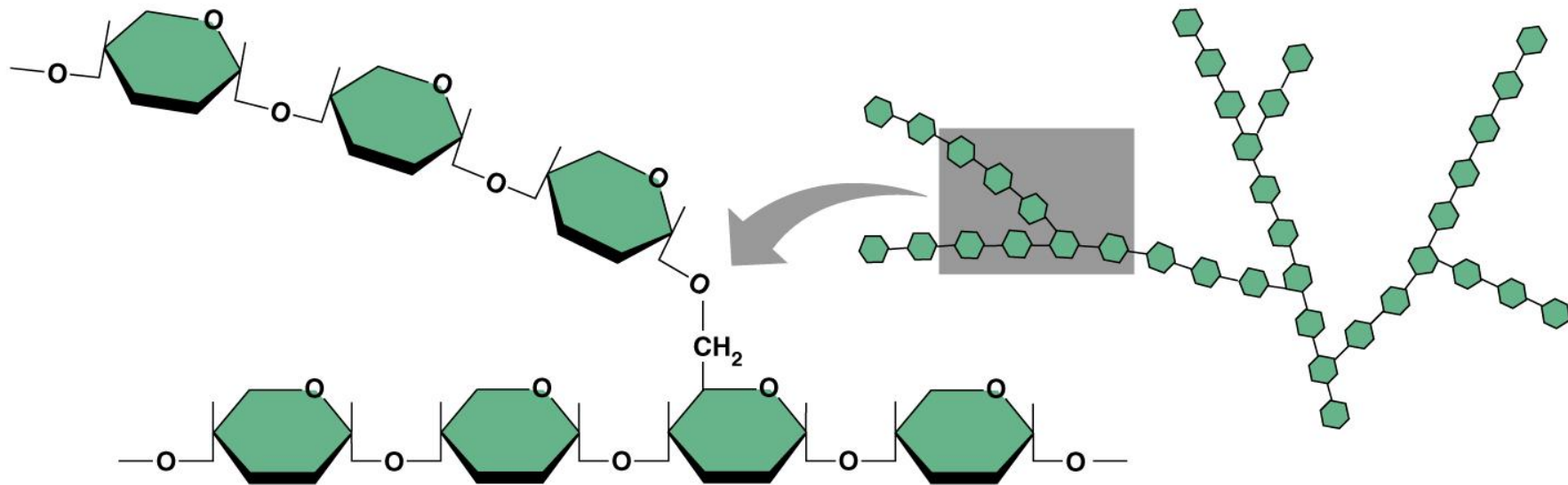
Крахмал –
основной
запасной
полисахарид
растений



Амилоза – линейный компонент крахмала



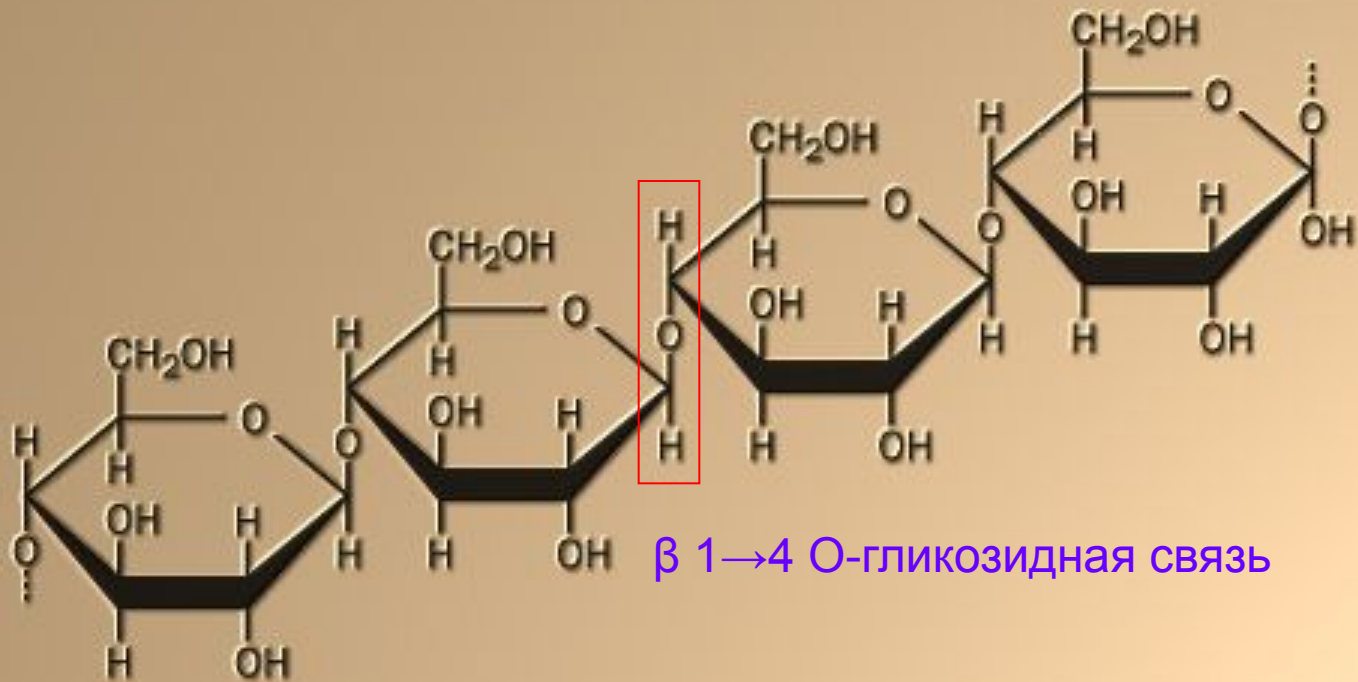
Гранулы гликогена –
запасного
полисахарида
ЖИВОТНЫХ – В КЛЕТКАХ
печени



Glycogen

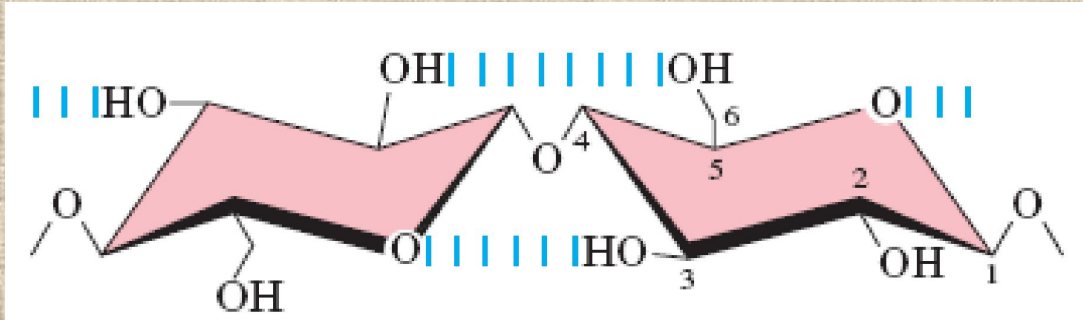
(c) Portion of a polysaccharide molecule (glycogen)

ЦЕЛЛЮЛОЗА – СТРУКТУРНЫЙ ПОЛИСАХАРИД



Целлюлоза

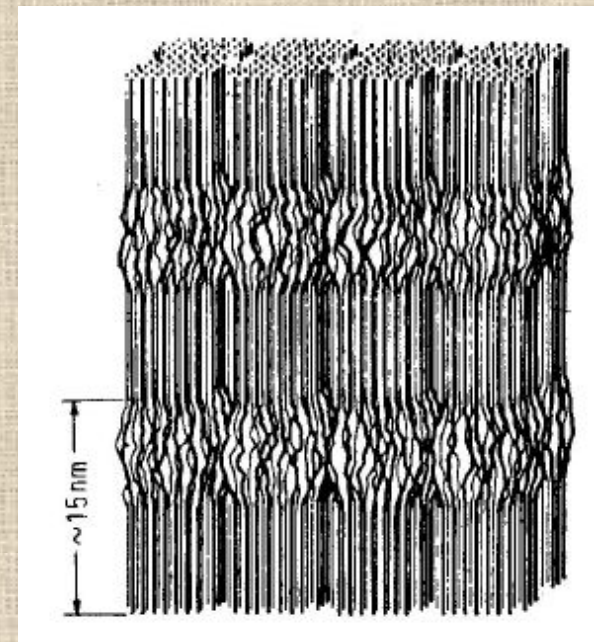
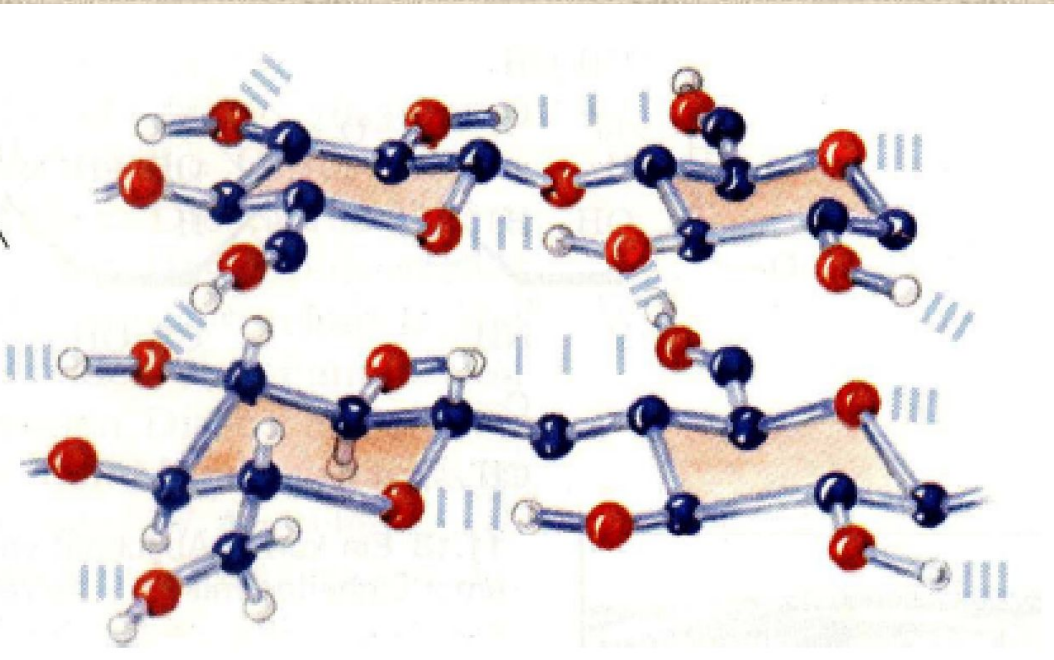
Структура целлюлозы



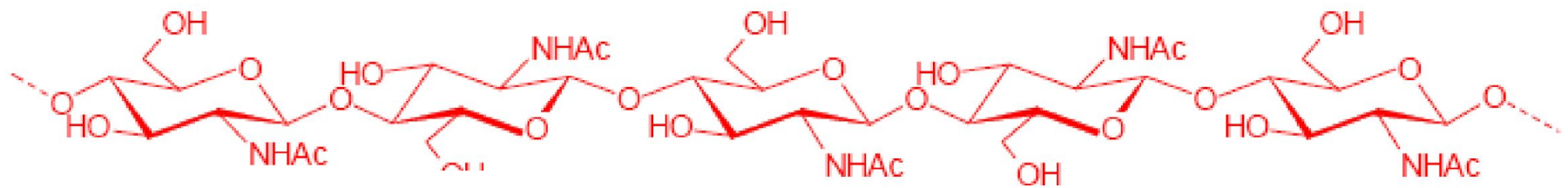
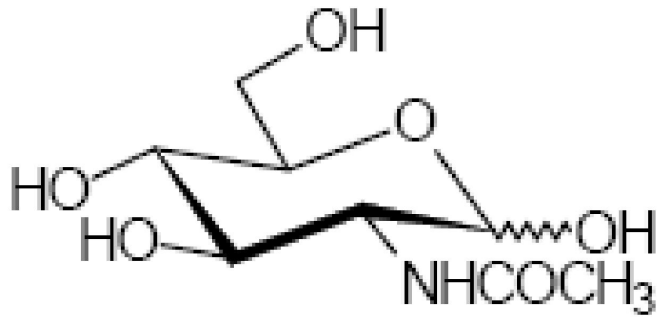
Водородные связи в целлюлозе



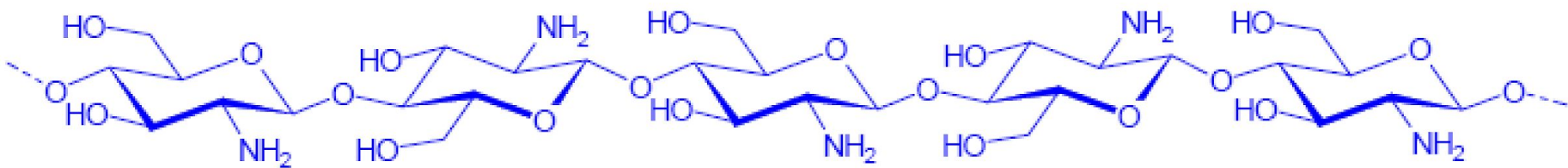
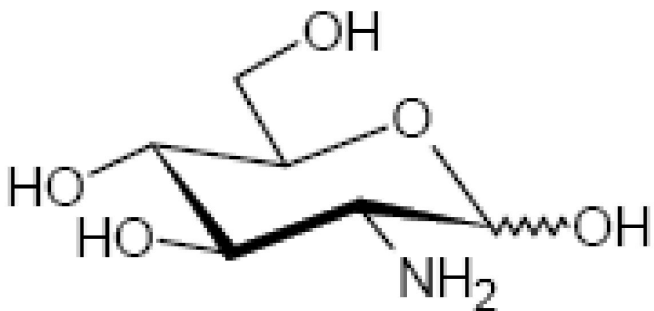
Клеточная стенка водоросли



ХИТИН



ХИТОЗАН

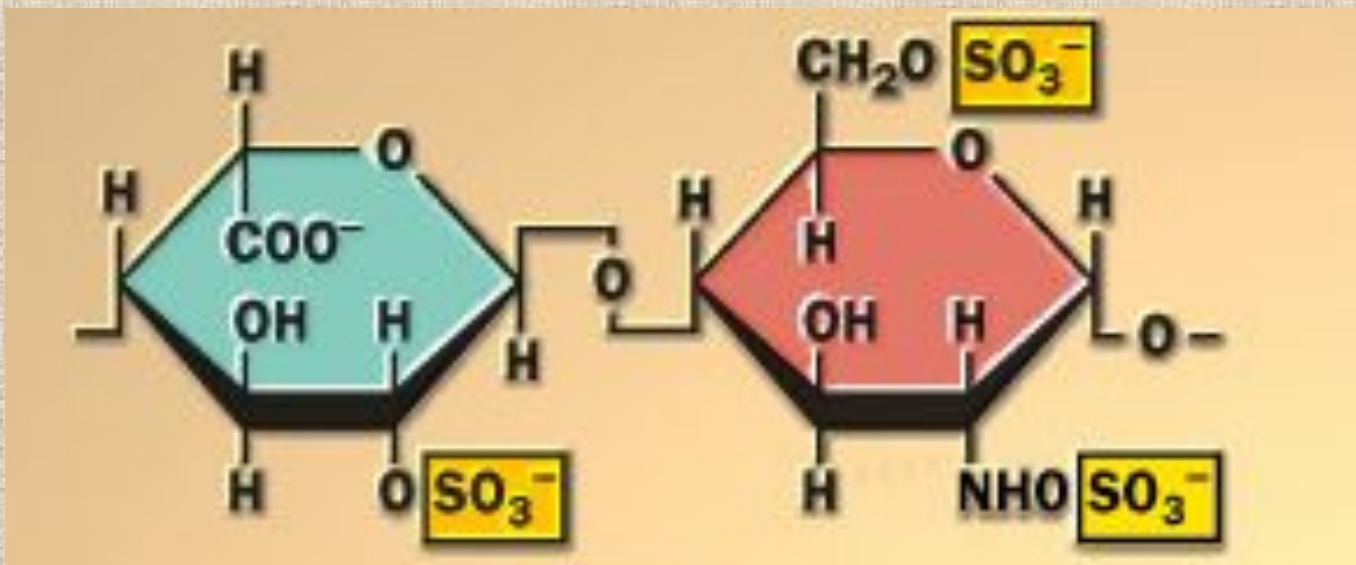


Гетерополисахариды

гепарин

Сульфоидуроновая кислота

2,6-дисульфо-N-ацетилглюкозамин



Гликоконъюгаты

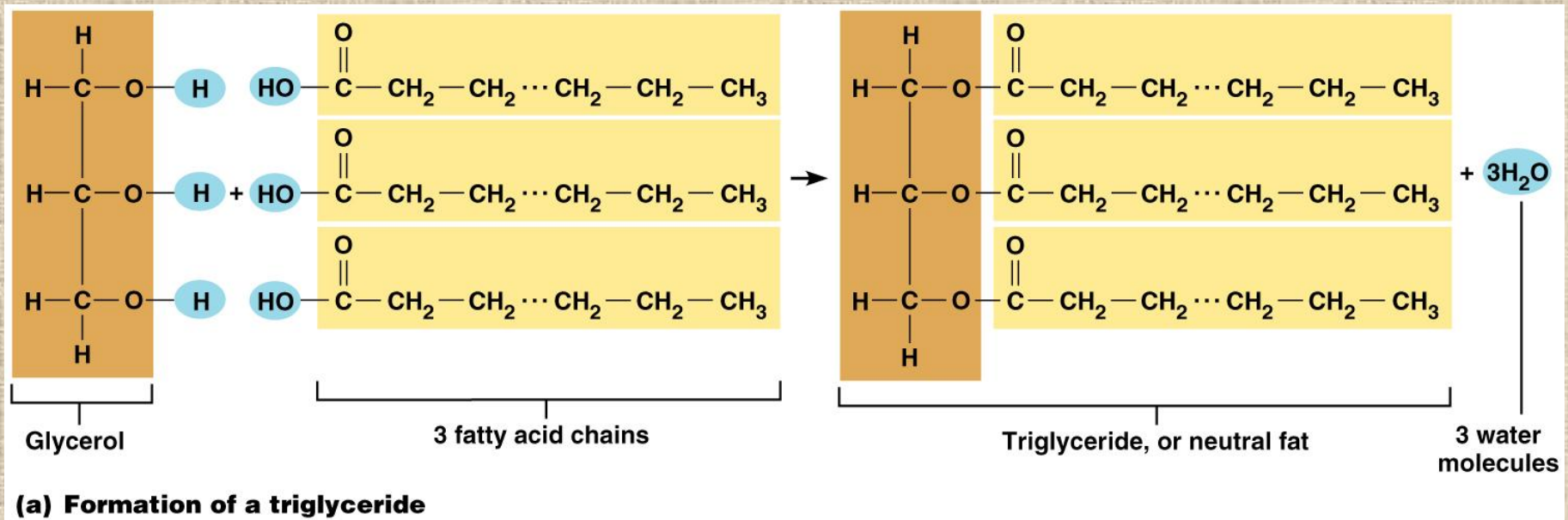
- **гликопротеины** – большую часть молекулы составляет белок
- **протеогликаны** – до 96% молекулы составляет полисахарид
- **гликолипиды и липополисахариды** – мембранные структуры

Липиды

- Содержат С, Н и О, но кислорода меньше, чем в углеводах
- Примеры:
 - триглицериды
 - фосфолипиды
 - стероиды
 - эйкозаноиды

Триглицериды

- Состоят из жирных кислот и глицерола

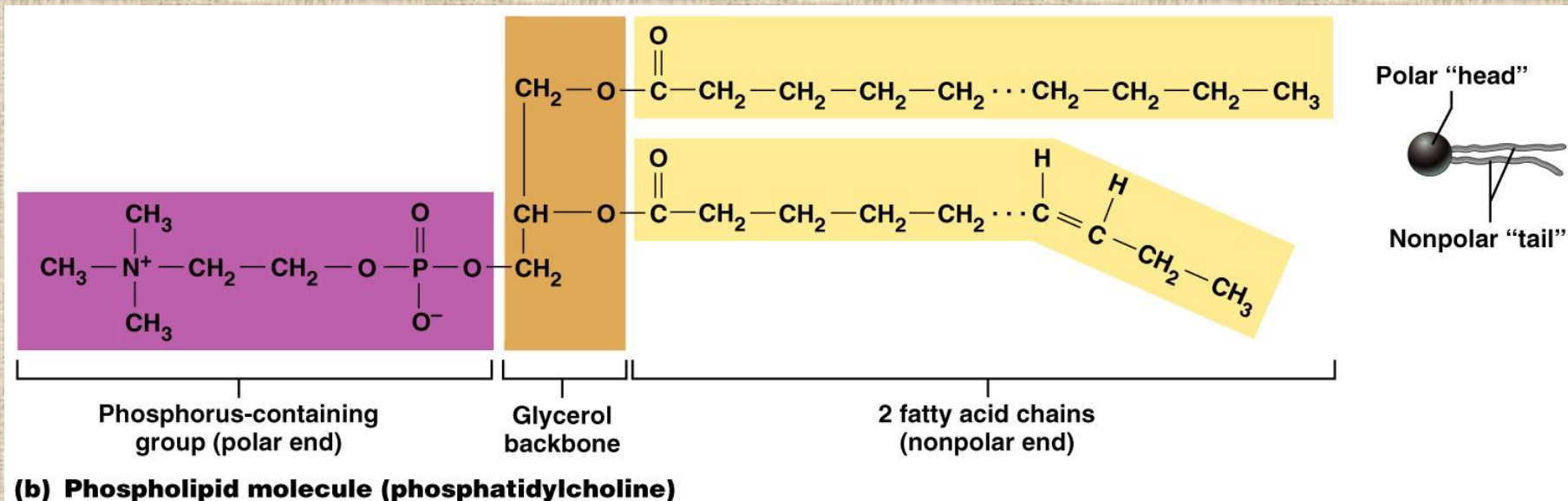


Насыщенные и ненасыщенные жиры

Насыщенные жиры	Ненасыщенные жиры		
	Мононенасыщенные	Полиненасыщенные	
	Омега-9	Омега-3	Омега-6
Сливочное масло и молочные жиры	Оливковое масло	Рыба и рыбий жир	Подсолнечное масло
Мясо, сало, животные жиры	Арахисовое масло	Льняное масло	Кукурузное масло
Пальмовое масло	Авокадо	Рапсовое масло	Орехи и семечки
Кокосовое масло	Маслины	Масло грецкого ореха	Хлопковое масло
Масло какао	Мясо птицы	Масло зародышей пшеницы	Соевое масло

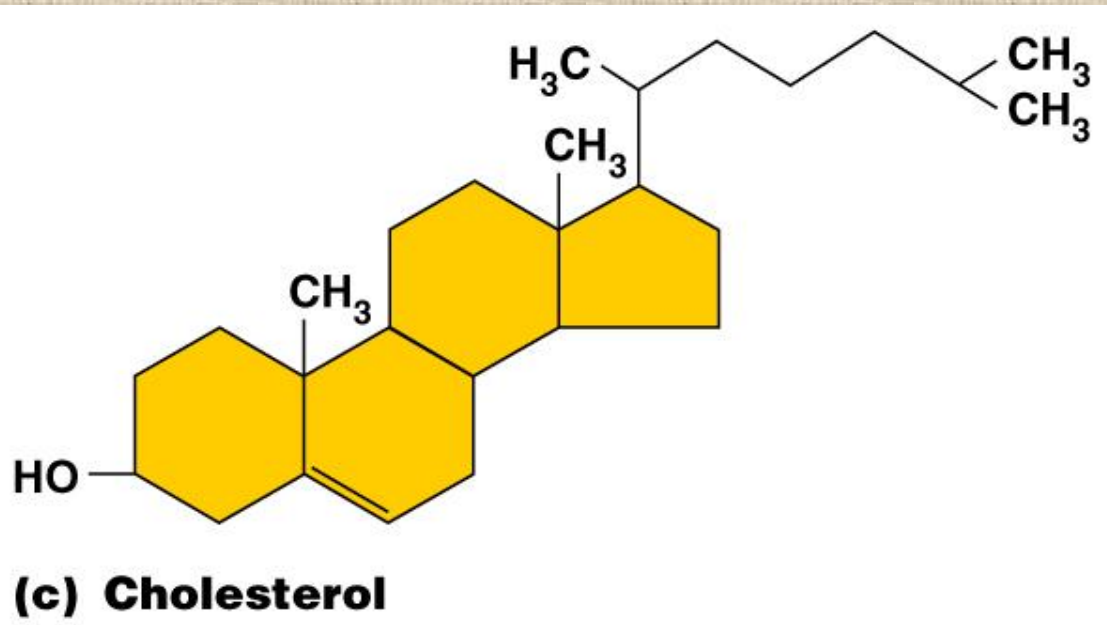
Другие липиды

- Фосфолипиды – модифицированные триглицериды с двумя жирными и фосфатной группой



Другие липиды

- Стероиды – плоские молекулы с 4-мя углеводородными кольцами
- Эйкозаноиды – 20-ти углеродные жирные кислоты, входят в состав мембран клетки



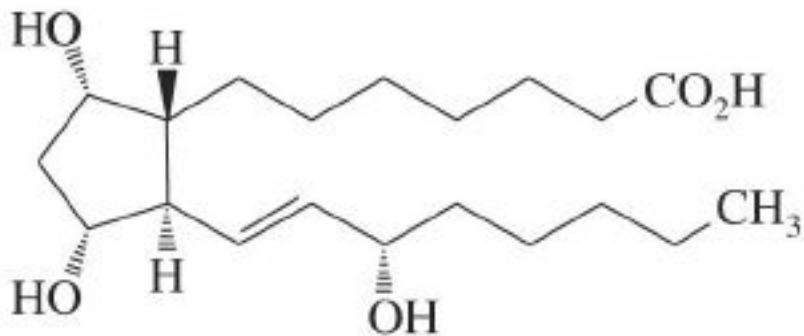
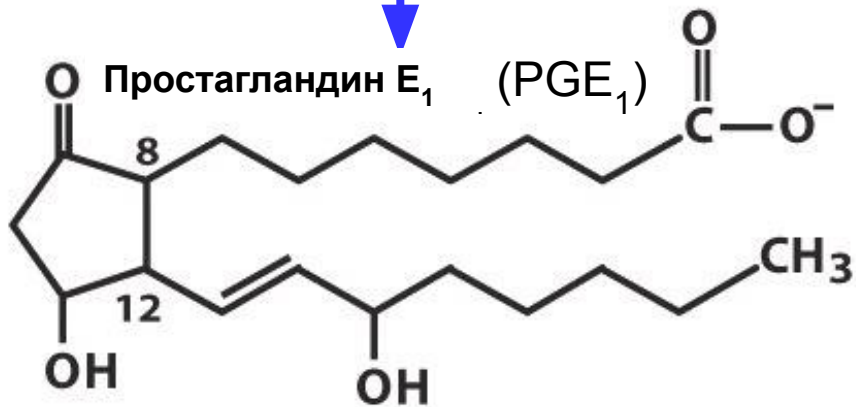
Липиды в теле человека

- триглицериды – в тканях и вокруг органов
- фосфолипиды – главный компонент клеточных мембран
- стероиды – холестерол, витамин D, половые гормоны, гормоны надпочечников

Липиды в теле человека

- Жирорастворимые витамины - А, Е и К
- Липопротеины – транспорт жирных кислот и холестерина по кровяному руслу
- Эйкозаноиды – простагландины, лейкотриены, тромбоксаны

Арахидоновая кислота



Простагландин F_{1α}
(PGF_{1α})

ПРОСТАГЛАНДИНЫ:

Широкий спектр воздействий, так как регулируют синтез сАМР в разных тканях, например:

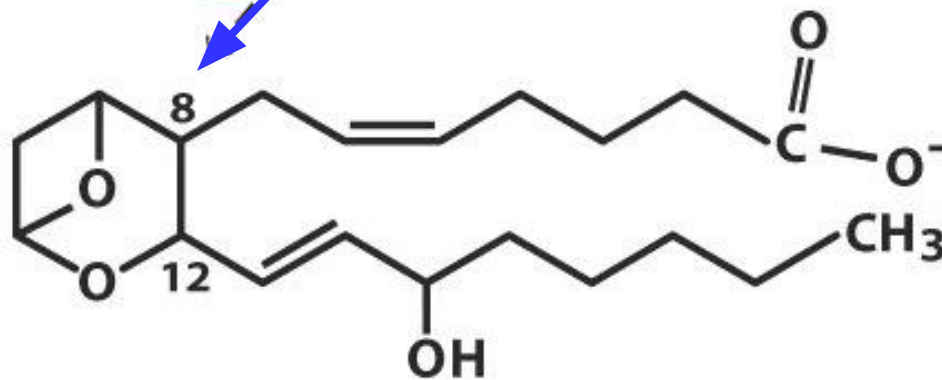
- Стимулируют сокращение гладкой мускулатуры матки;
- Влияют на суточные ритмы;
- Изменяют чувствительность тканей к гормонам (адреналину и глюкагону)
- Вызывают повышение температуры, участвуют в развитии реакции воспаления и боли

Арахидоновая кислота



ТРОМБОКСАНЫ

- Сокращают кровотечение и способствуют образованию кровяного сгустка



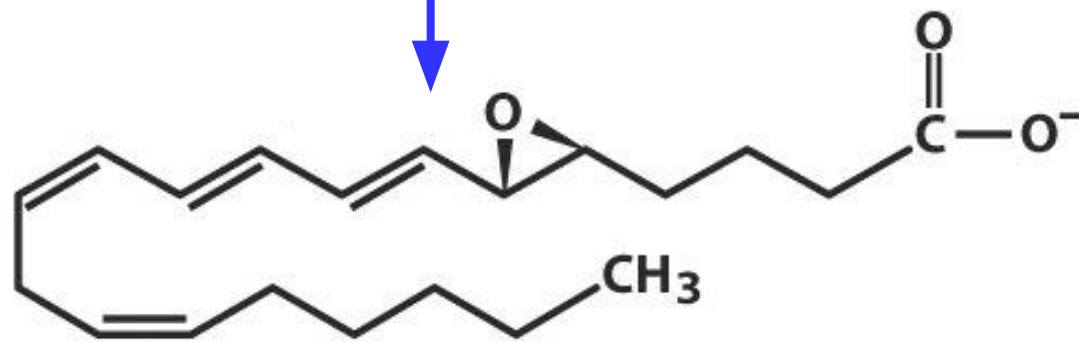
Тромбоксан А₂

Арахидоновая кислота

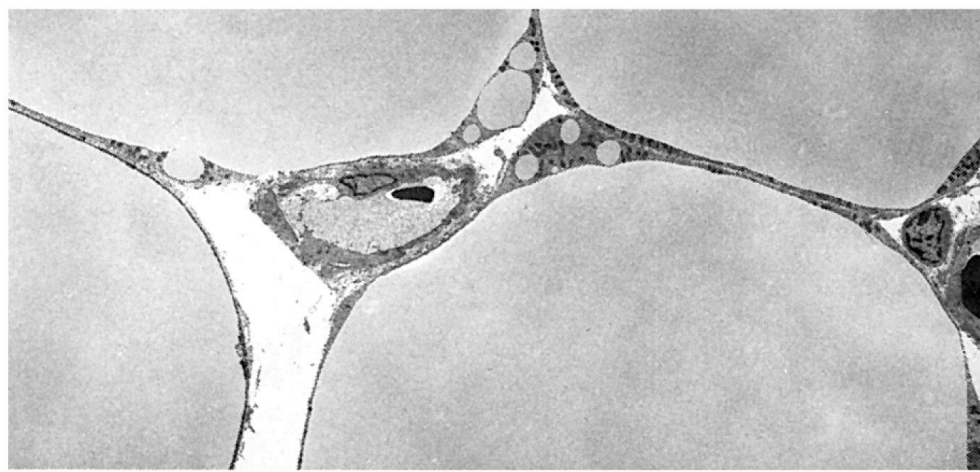


ЛЕЙКОТРИЕНЫ

- Индукцируют сокращение мускулатуры дыхательных путей;
- Гиперпродукция лейкотриенов приводит к астматическому приступу

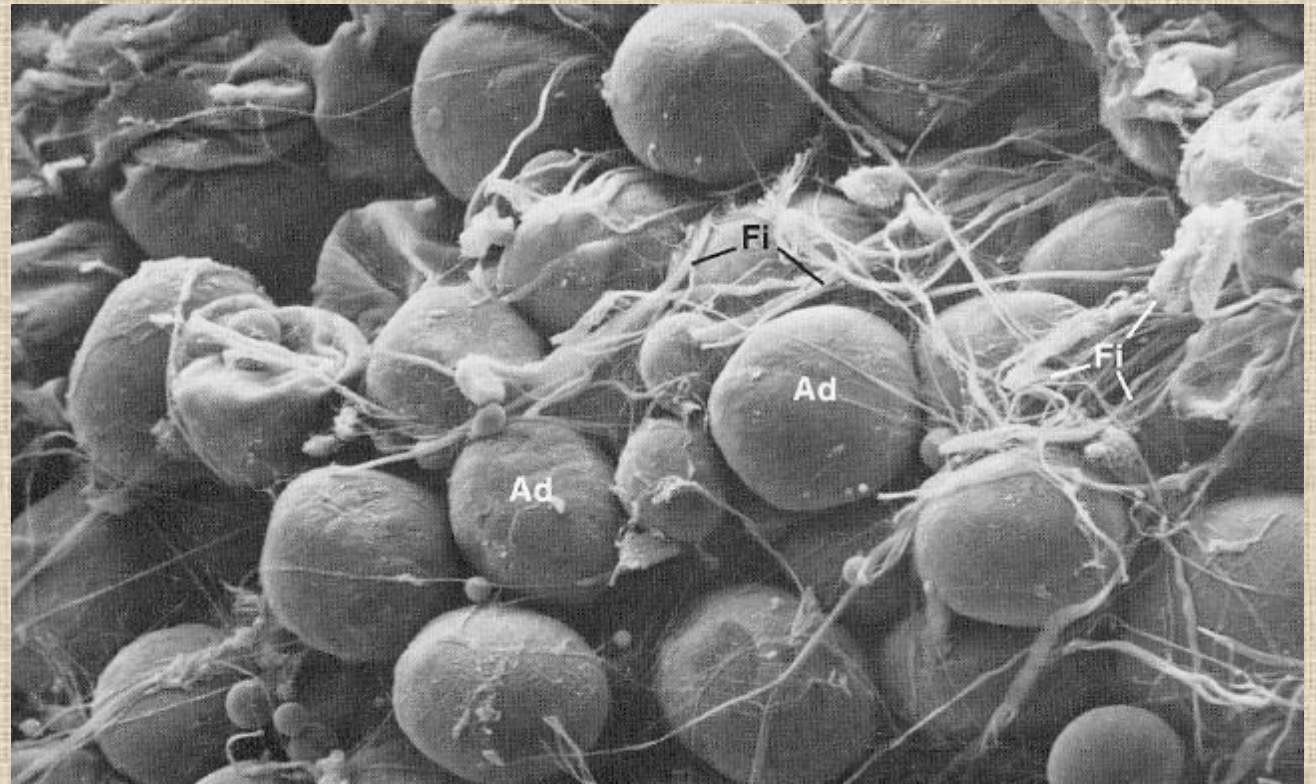


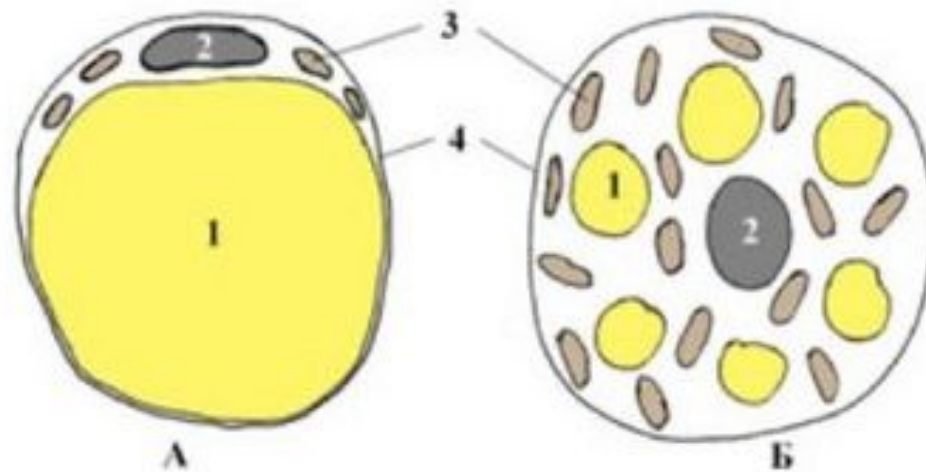
Лейкотриен А₄



8 μm

АДИПОЦИТЫ

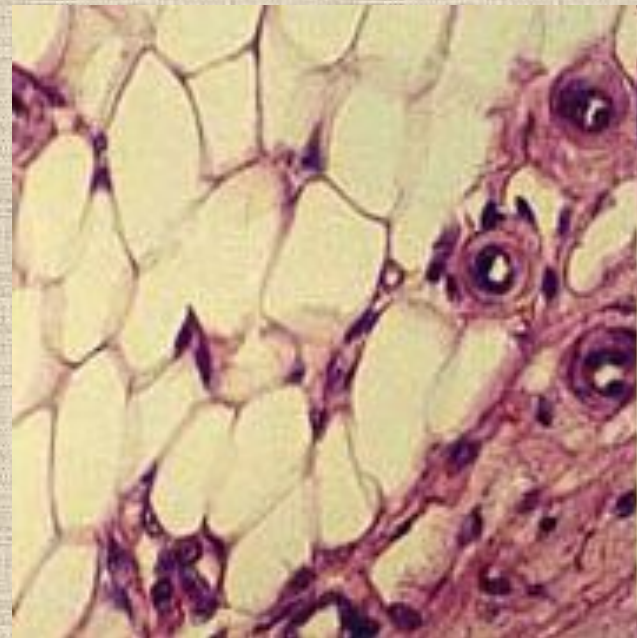




БЕЛЫЙ ЖИР

БУРЫЙ ЖИР

1. ГЛОБУЛЫ С ЖИРОМ 2. ЯДРО 3. МИТОХОНДРИИ 4. МЕМБРАНА



Функции

1. *Запасание липидов – энергетическое депо:*

а) накапливаются в больших количествах;

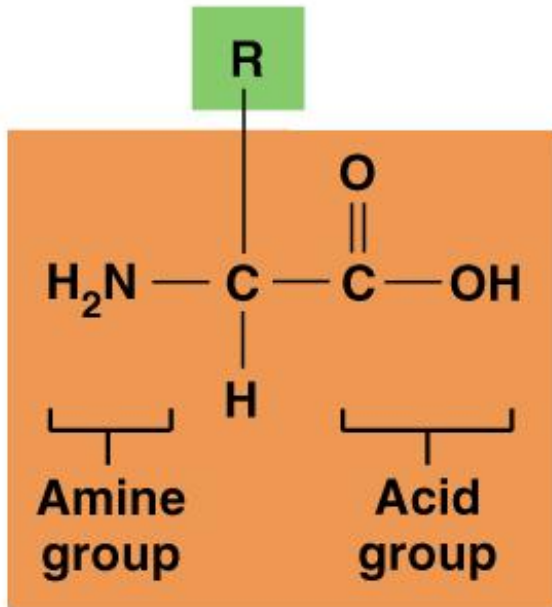
б) на ед. веса запасается в 2 раза больше энергии, чем в углеводах

в) негидратированы (при запасании углеводов – 2г воды на 1 г гликогена)

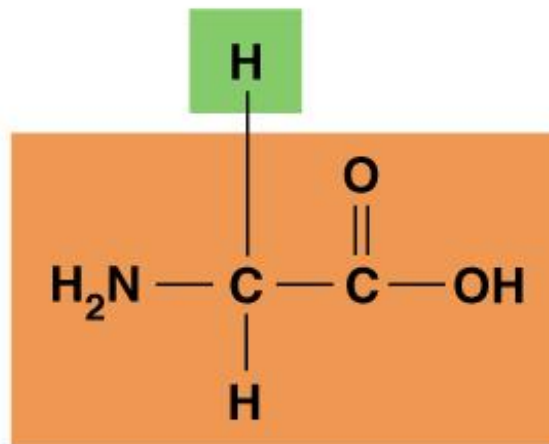
2. *Теплоизоляция*

3. *Выделение дополнительного тепла*

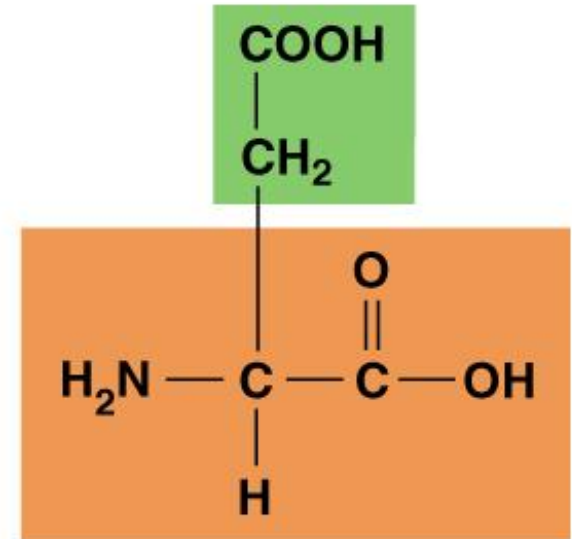
АМИНОКИСЛОТЫ



(a) Generalized structure of all amino acids

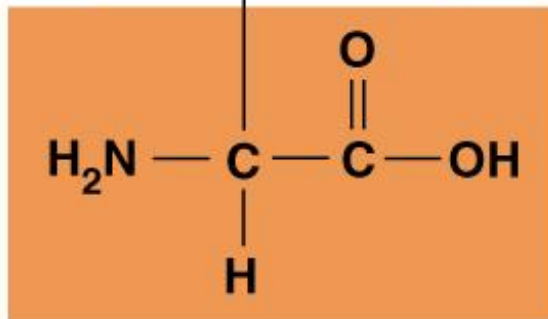
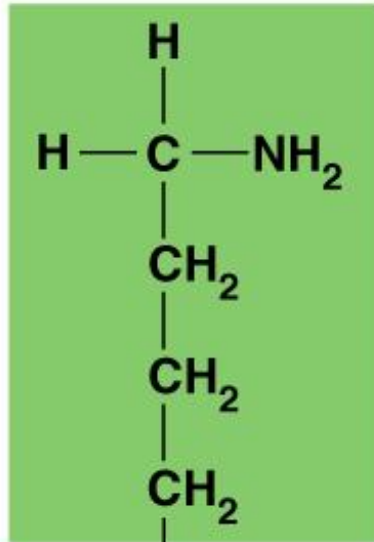


(b) Glycine
(the simplest amino acid)

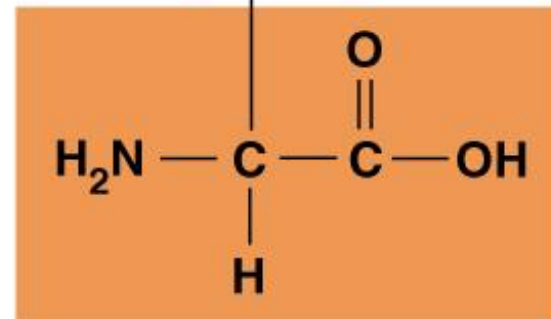
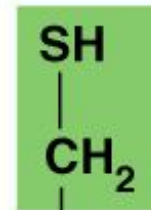


(c) Aspartic acid
(an acidic amino acid)

АМИНОКИСЛОТЫ



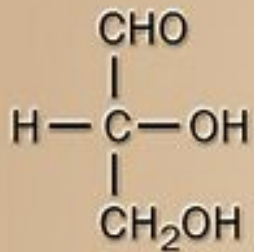
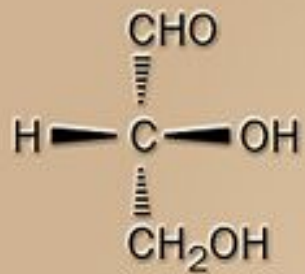
(d) Lysine
(a basic amino acid)



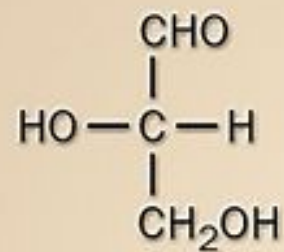
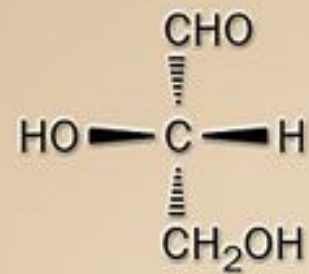
(e) Cysteine
(a sulfur-containing amino acid)

Некоторые характеристики аминокислот

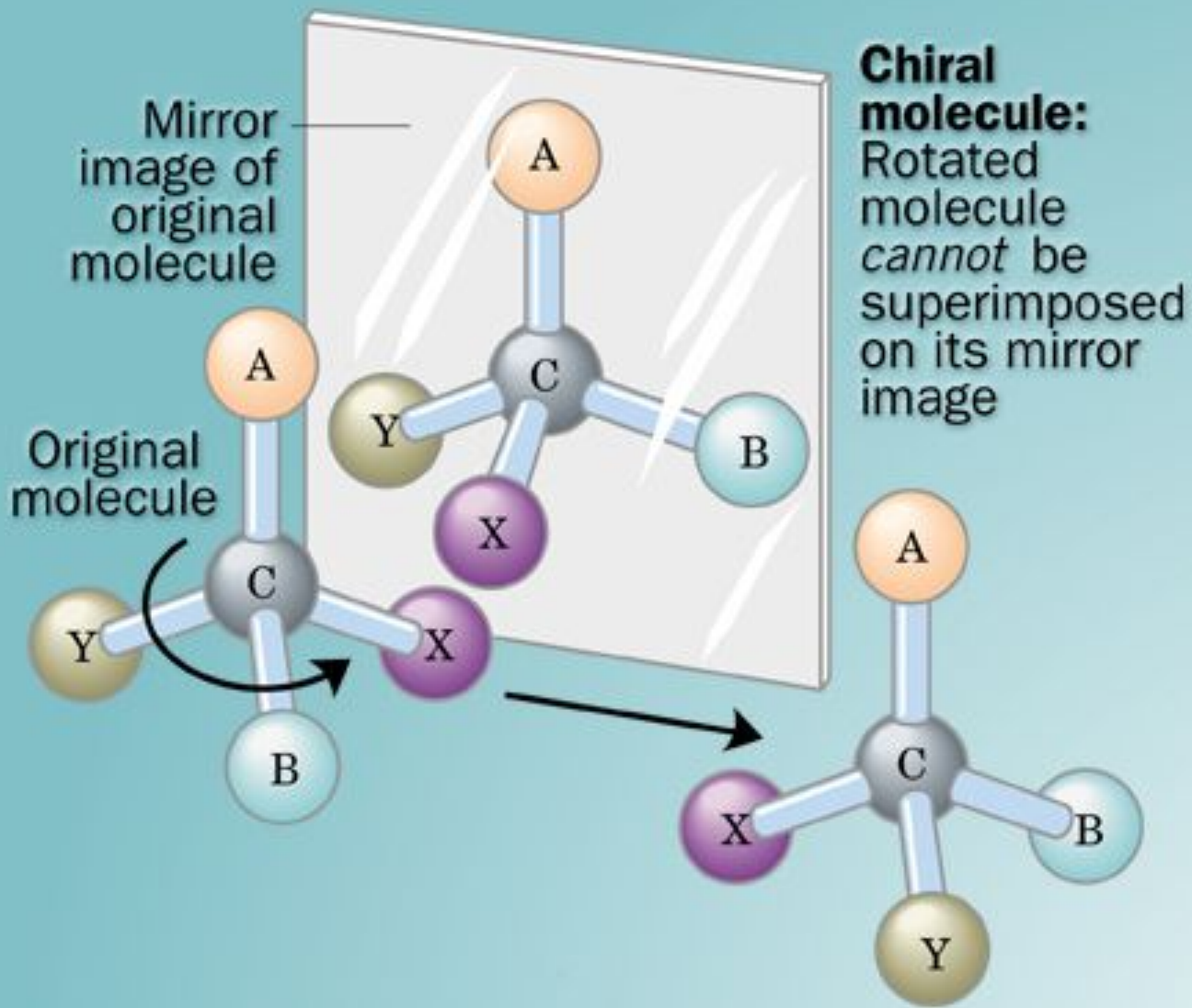
Название	3-букв.код	1-букв.код	MW	Полярность при pH 6 - 7
Аланин	ALA	A	71	H (гидрофобная)
Аргинин	ARG	R	157	C+ (+заряженная)
Аспарагин	ASN	N	114	P (полярная)
Аспарагиновая к-та	ASP	D	114	C-
Цистеин	CYS	C	103	P
Глутаминовая к-та	GLU	E	128	C-
Глутамин	GLN	Q	128	P
Глицин	GLY	G	57	N
Гистидин	HIS	H	137	P,C+
Изолейцин	ILE	I	113	H
Лейцин	LEU	L	113	H
Лизин	LYS	K	129	C+
Метионин	MET	M	131	H
Фенилаланин	PHE	F	147	H
Пролин	PRO	P	97	H
Серин	SER	S	87	P
Треонин	THR	T	101	P
Триптофан	TRP	W	186	P
Тирозин	TYR	Y	163	P
Валин	VAL	V	99	H



D-глицеральдегид

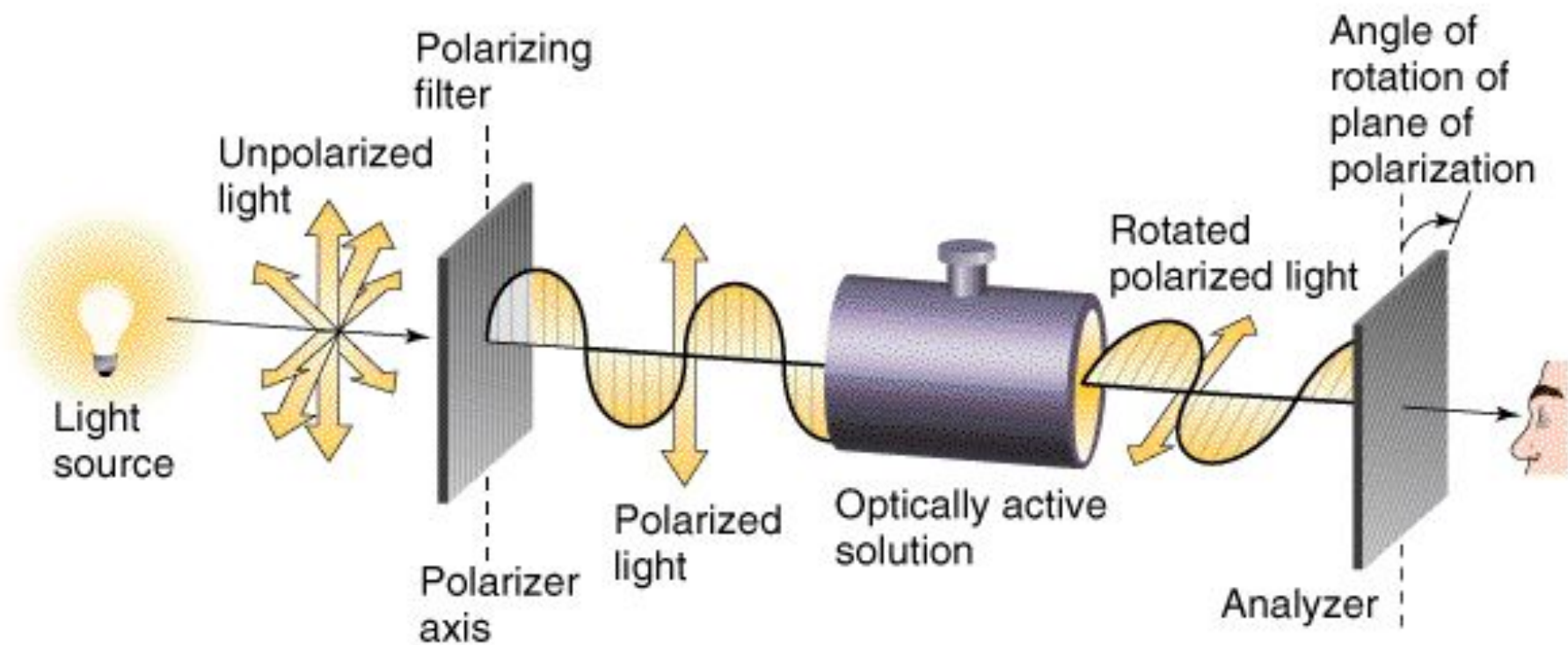


L-глицеральдегид

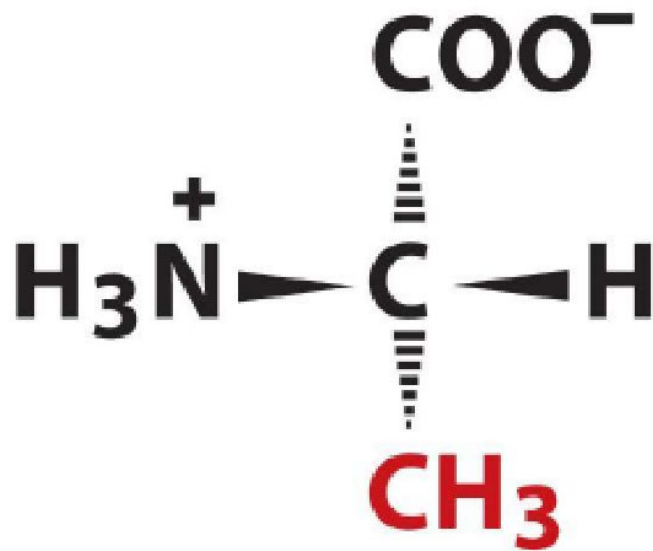


Chiral molecule:
Rotated molecule *cannot* be superimposed on its mirror image

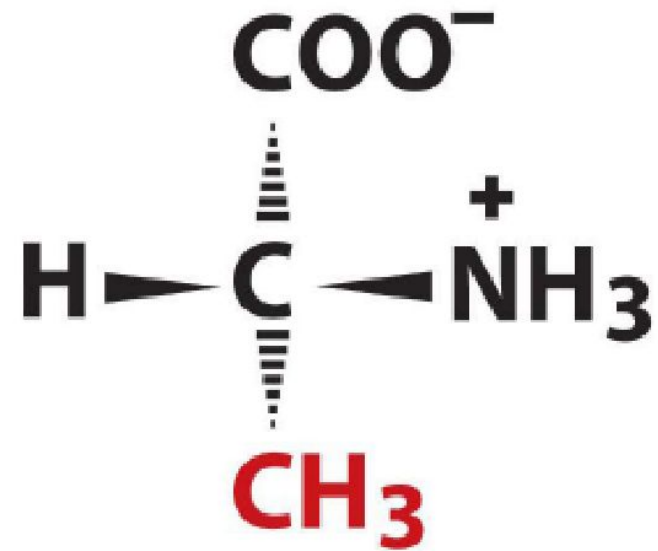
Хиральность



D- и L-аминокислоты



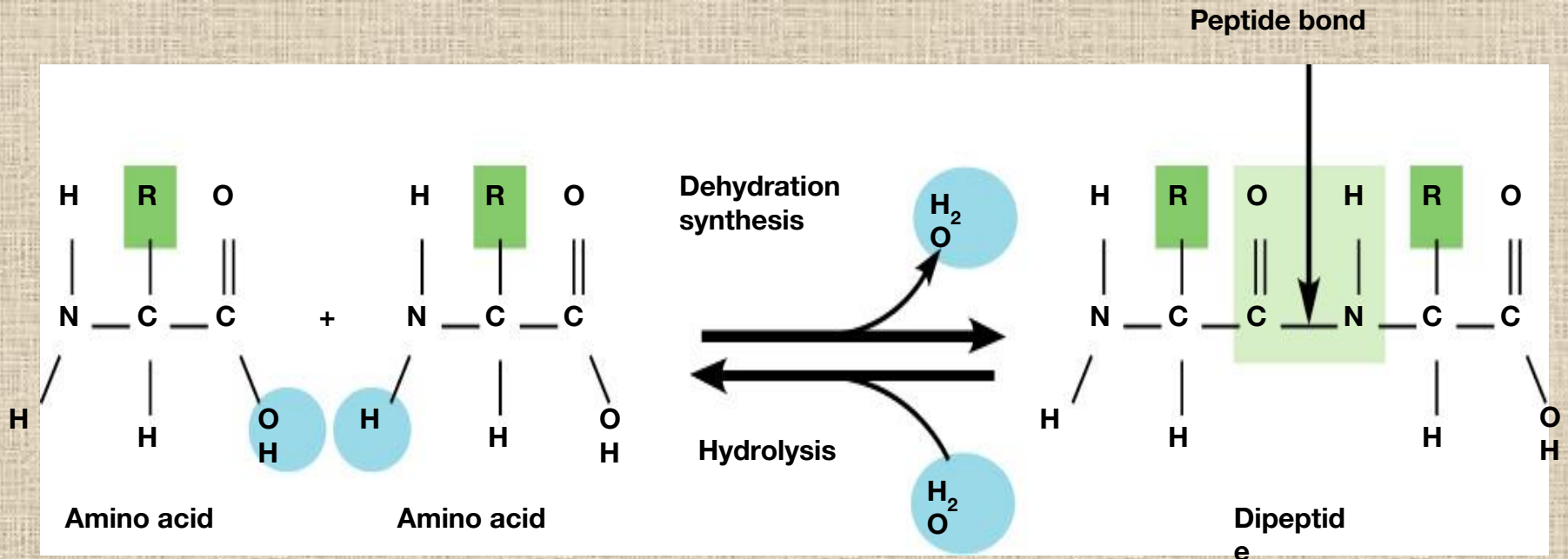
L - Аланин

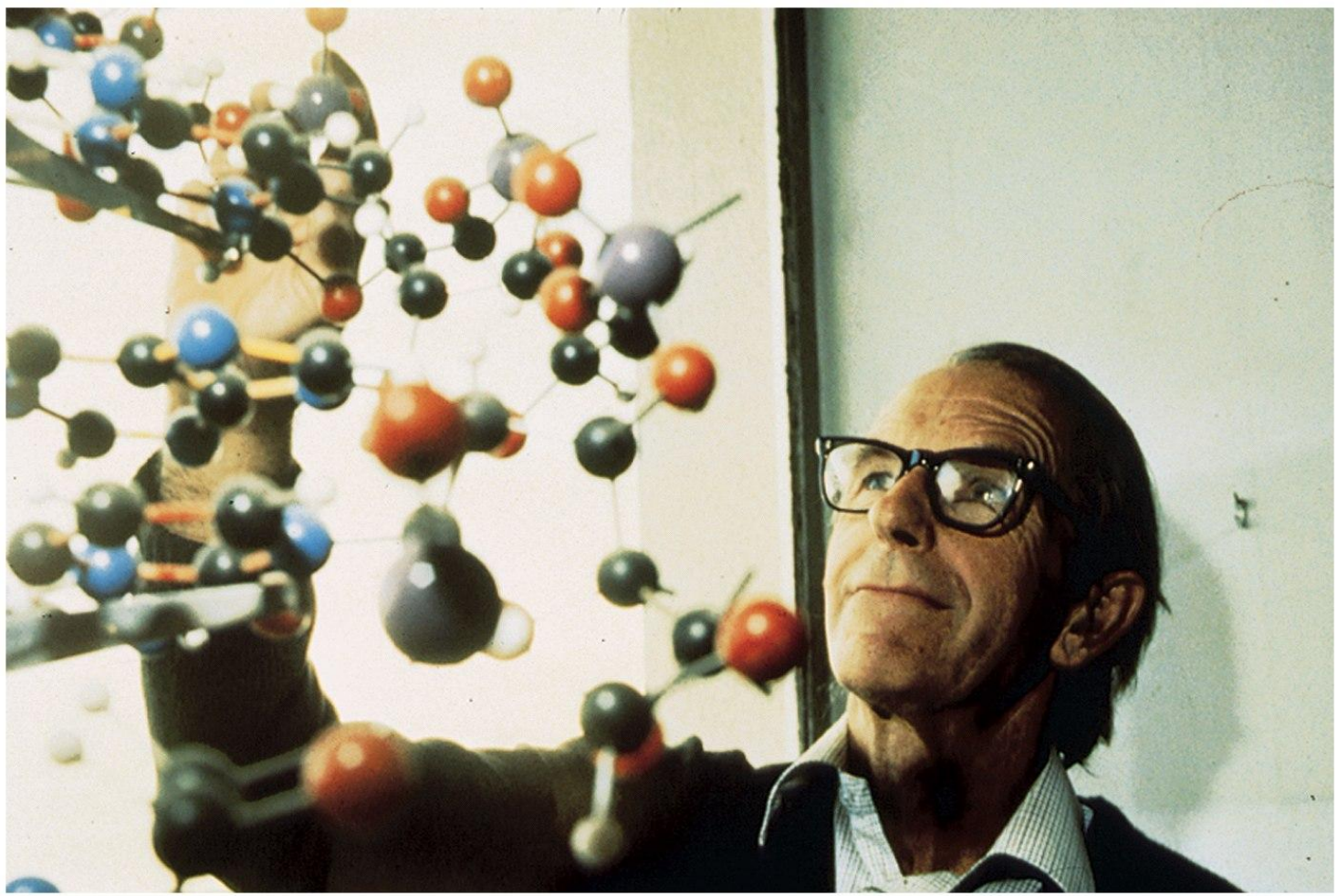


D - Аланин

Белки

- Макромолекулы, состоящие из комбинаций 20 типов аминокислот, связанных пептидными связями





1952 – 1956

Фредерик Сэнджер определил аминокислотную последовательность пептидного гормона инсулина

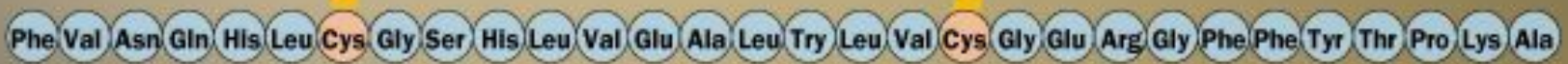
Нобелевская премия по химии 1958

Дисульфидные мостики образованы остатками цистеина

А-цепь



В-цепь



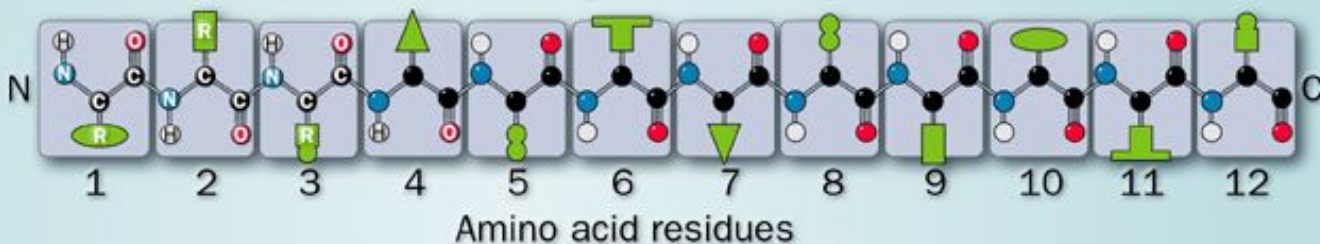
Первичная структура инсулина быка

Уровни структурной организации белков

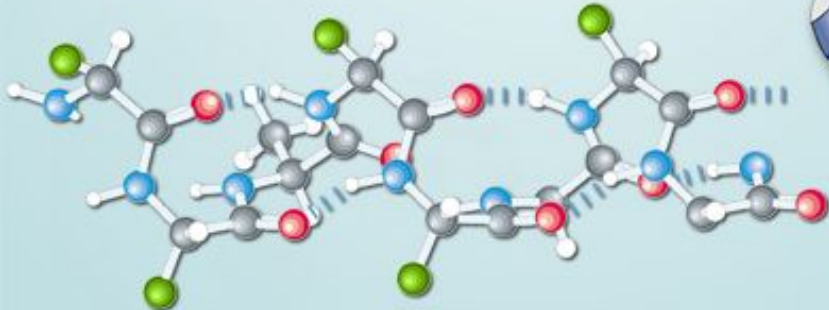
- Первичный – последовательность АК
- Вторичный – альфа-спираль или бета-слой
- Третичный – скручивание вторичной структуры в глобулу
- Четвертичный – соединение нескольких полипептидных цепей в особую пространственную структуру

ИЕРАРХИЯ БЕЛКОВОЙ СТРУКТУРЫ

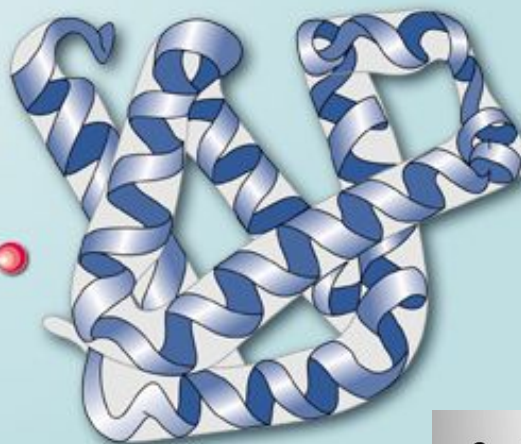
Primary structure



Secondary structure



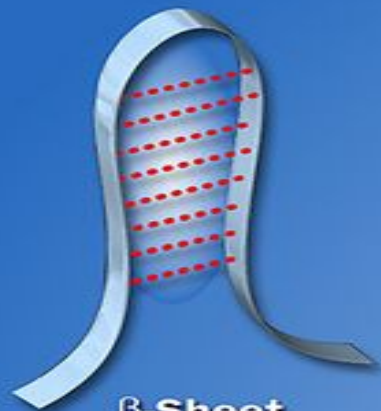
Tertiary structure



Hydrogen bonding

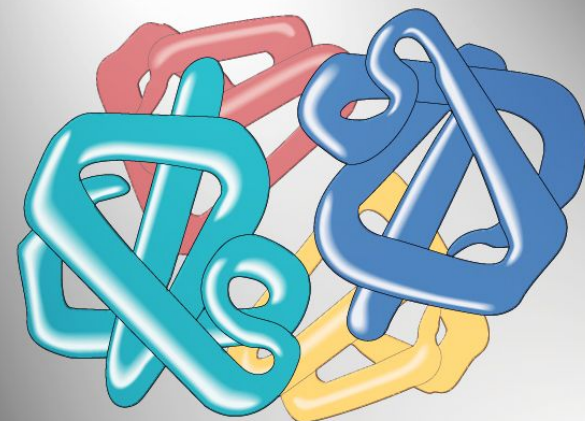


α -Helix



β -Sheet

Quaternary structure





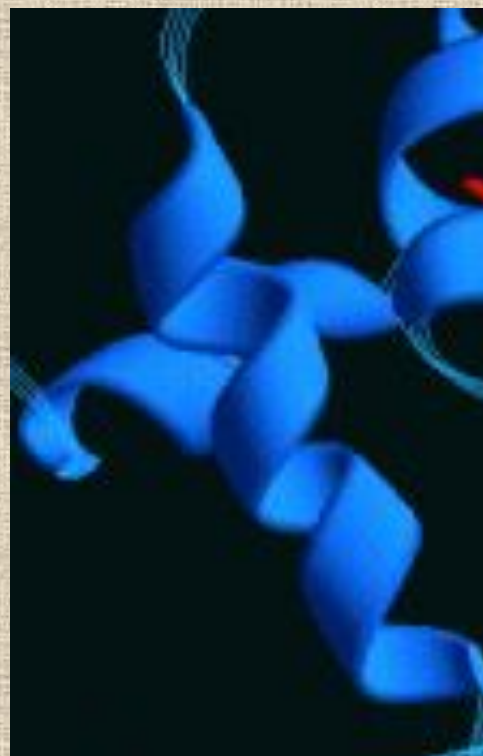
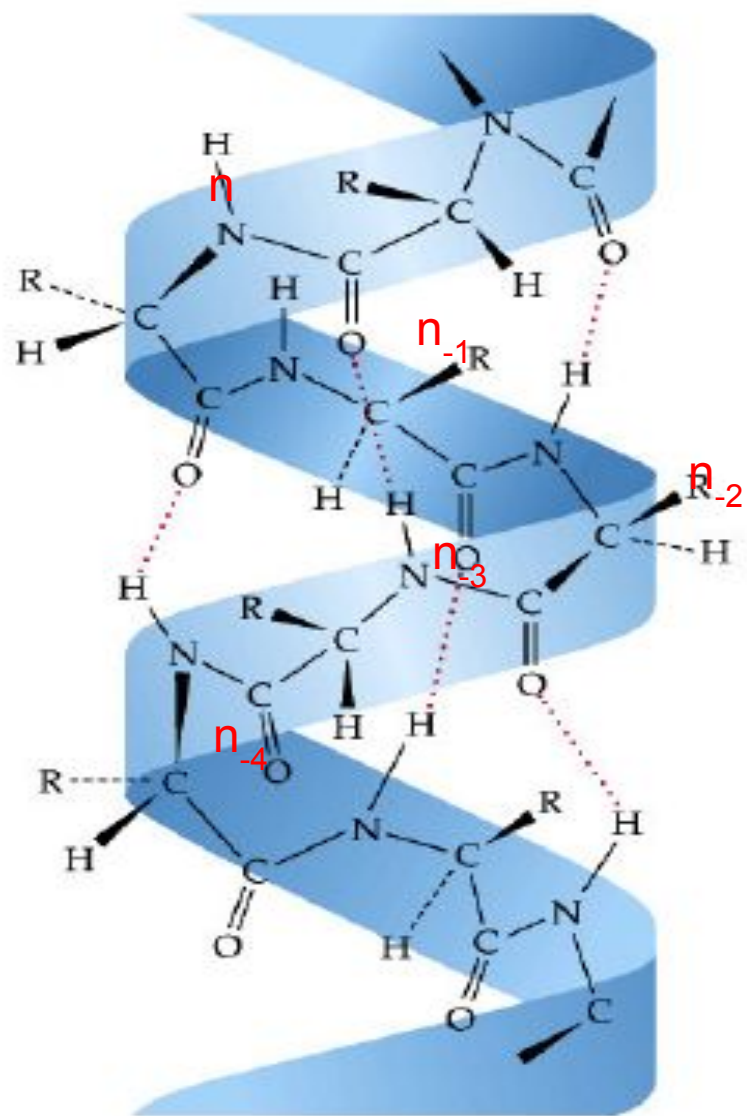
Весной **1951 г.** **Linus Pauling, Robert Corey, and Herman Branson** в серии из 8 статей, опубликованных в [*Proceedings of the National Academy of Sciences USA*](#), предложили модель структуры **α -спирали** и **β -слоя**.

The Structure of Proteins: Two Hydrogen-Bonded Helical Configurations of the Polypeptide Chain

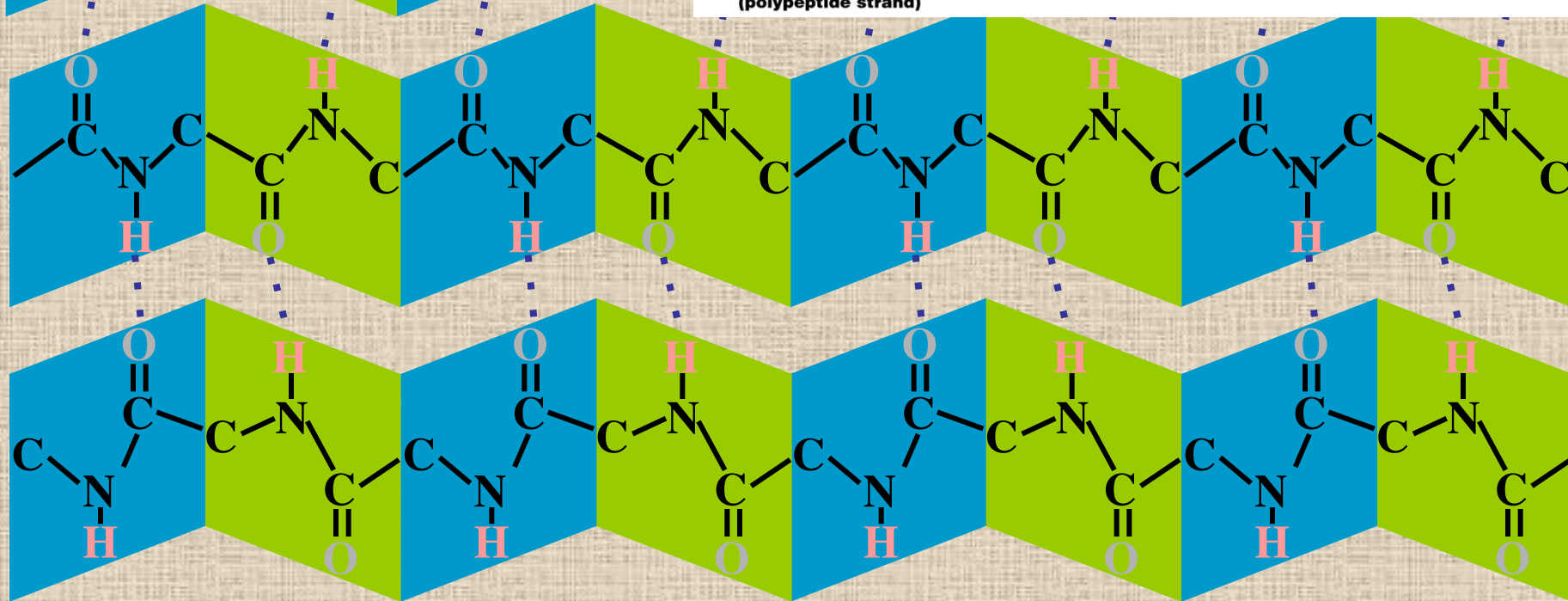
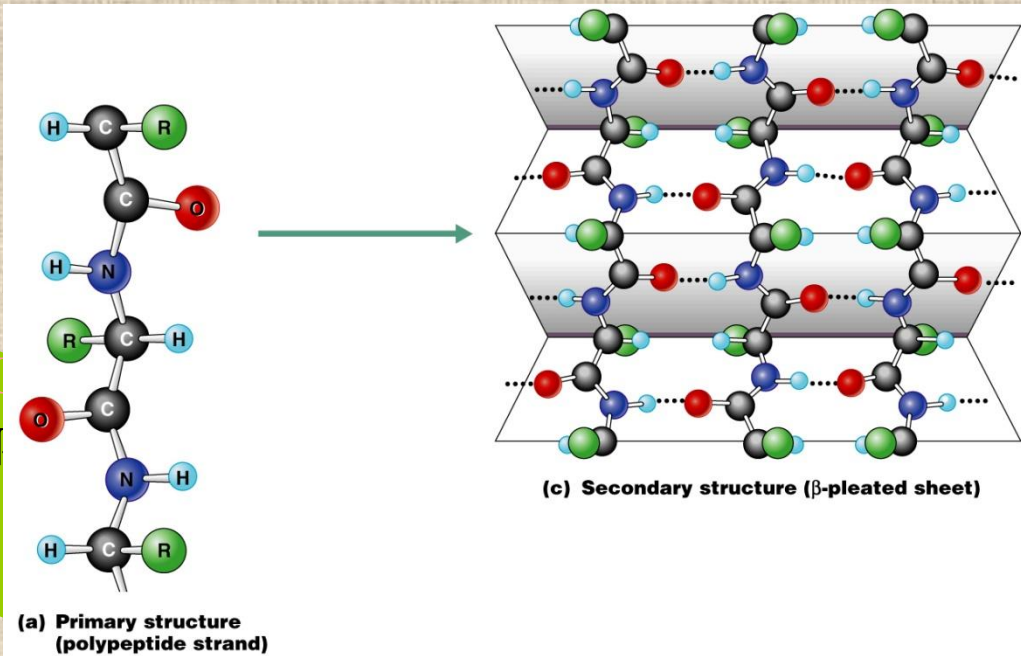
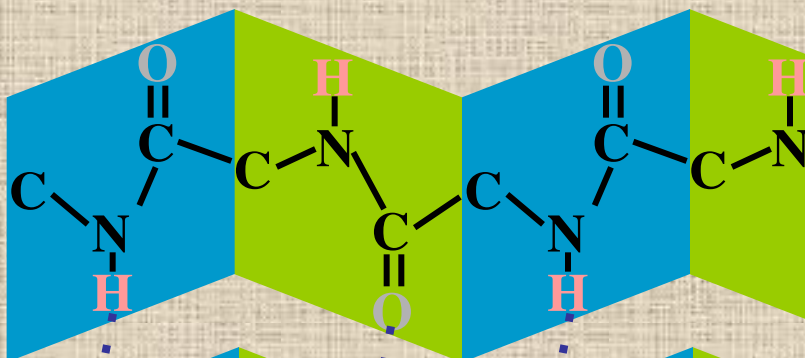


а - спираль

Вторичная структура белка
стабилизирована
водородными связями



β – складчатый слой



ТРЕТИЧНАЯ СТРУКТУРА –

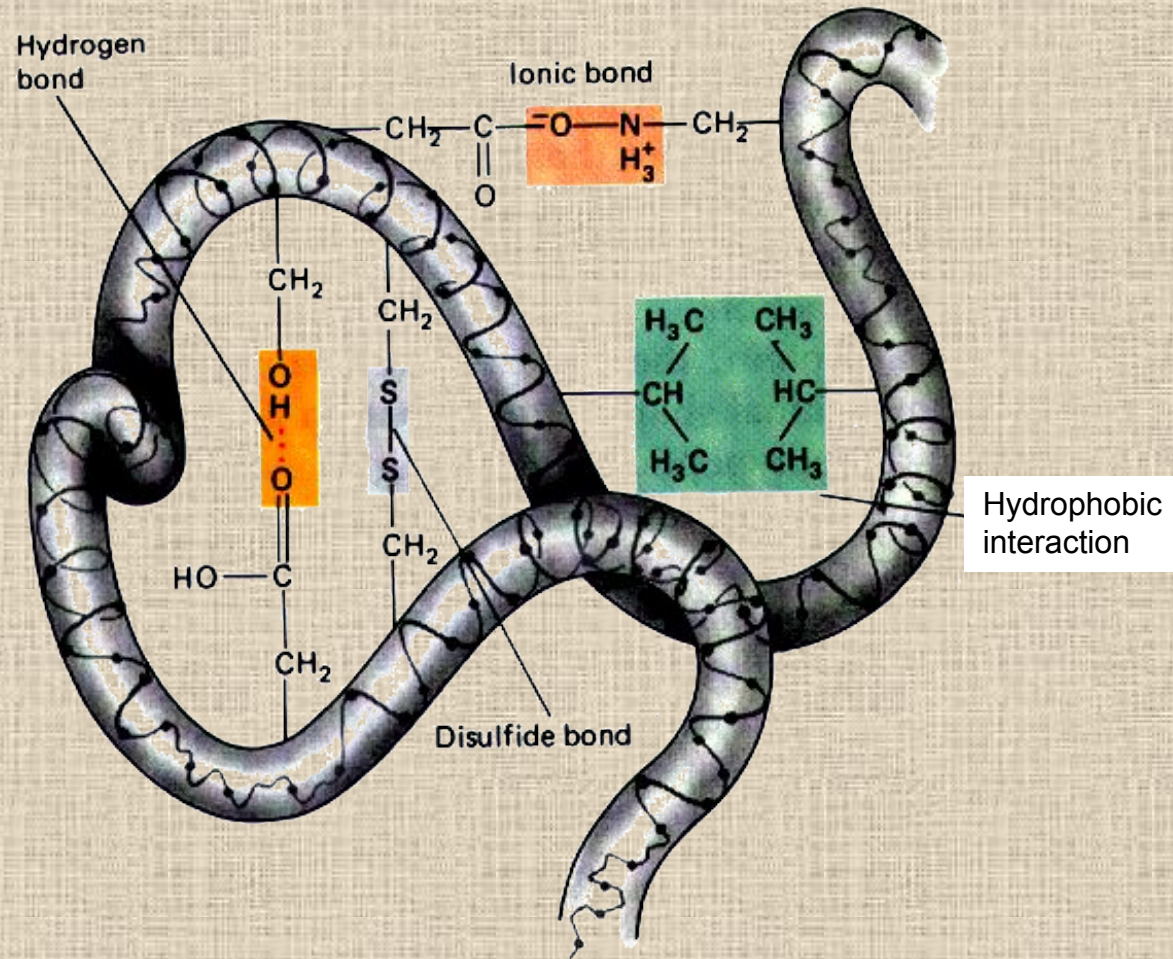
**УКЛАДКА ВТОРИЧНЫХ СТРУКТУР ОДНОЙ ПОЛИПЕПТИДНОЙ
ЦЕПИ В ГЛОБУЛУ**

**(ПОЛНАЯ ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА ПОЛИПЕПТИДНОЙ
ЦЕПИ)**

Типы взаимодействий, стабилизирующие третичную структуру

- **Гидрофобные** взаимодействия между неполярными радикалами
- **Водородные** связи между полярными радикалами
- **Электростатические** взаимодействия между противоположно заряженными радикалами

Примеры нековалентных взаимодействий между аминокислотными остатками в третичной структуре



Фибриллярные и глобулярные белки

- Фибриллярные белки
 - Протяженные белковые цепи
 - Примеры: кератин, эластин, коллаген

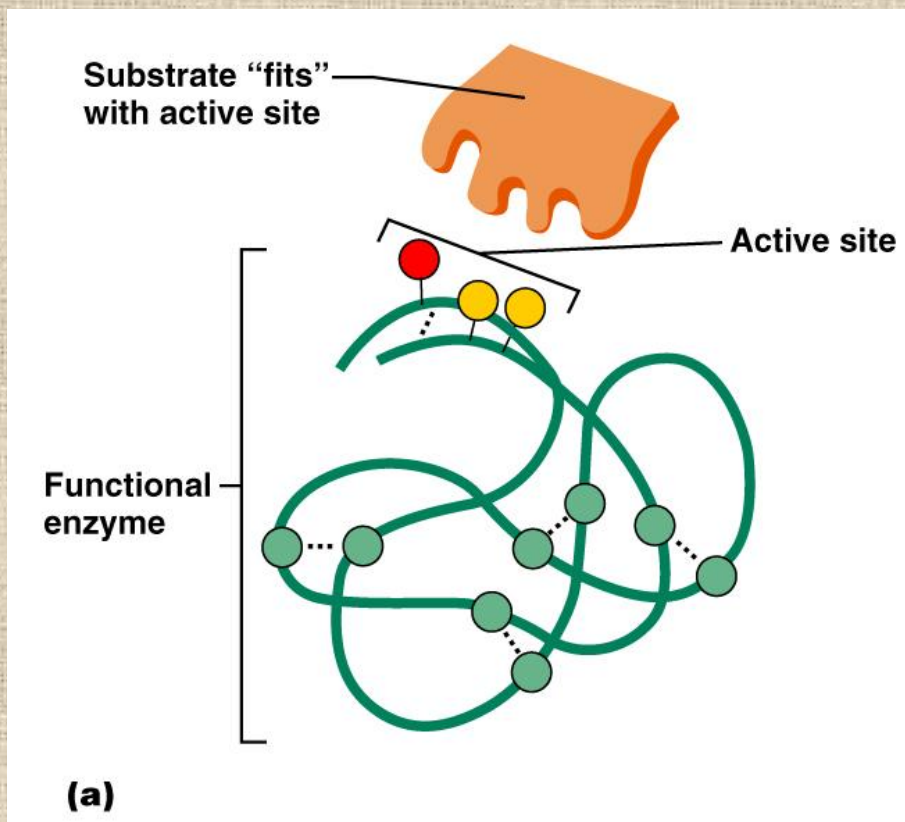
**ФИБРИЛЛЯРНЫЕ БЕЛКИ ИМЕЮТ ТОЛЬКО
ВТОРИЧНУЮ СТРУКТУРУ**

Фибриллярные и глобулярные белки

- Глобулярные белки
 - Компактные сферические белки, имеющие третичную и четвертичную структуру
 - Примеры: антитела, гормоны, ферменты

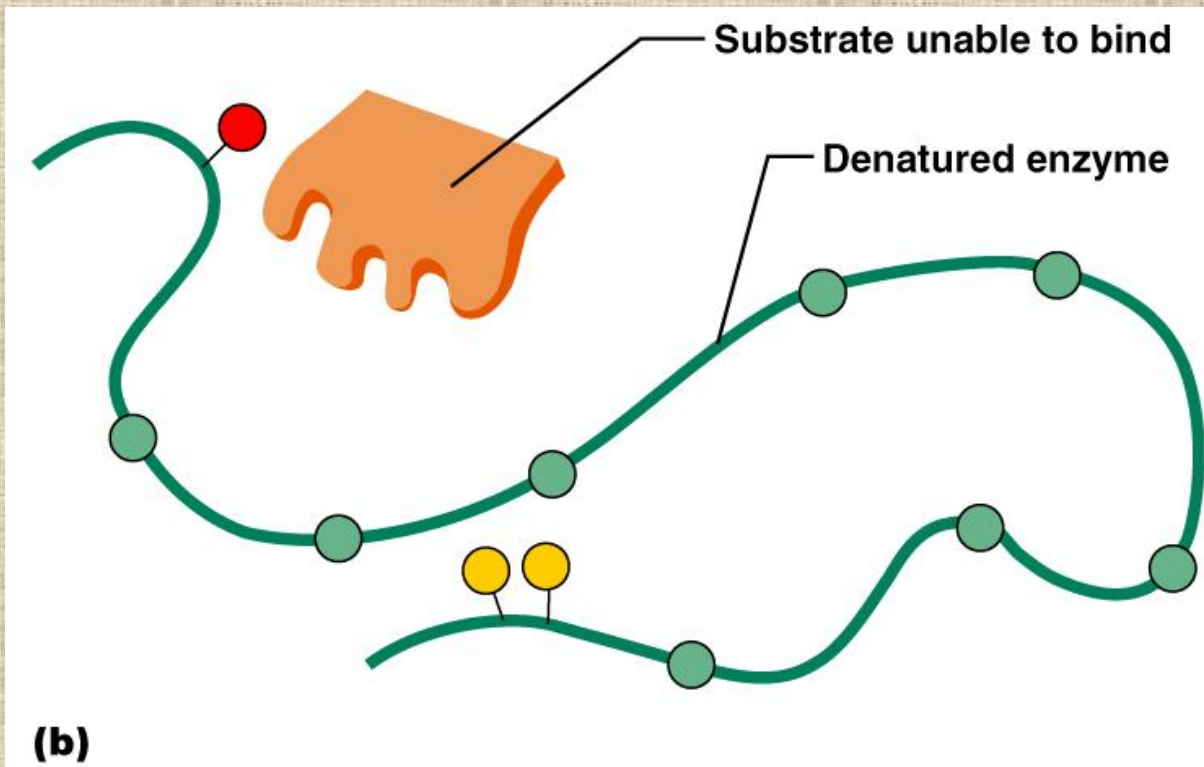
Денатурация белка

- Обратимая (не сильное изменение рН, температуры)



Денатурация белка

- Необратимая (сильное изменение pH, температуры)



Нуклеиновые кислоты

- **1869** Фридрих Мишер выделил из клеток гноя (лейкоцитов) и спермы лосося вещество, названное им **нуклеином**

Friedrich Miescher (1844-1895)



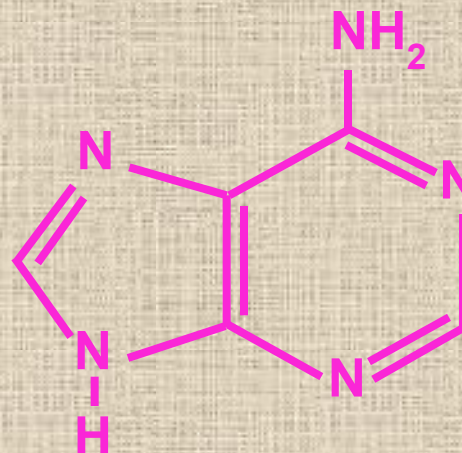
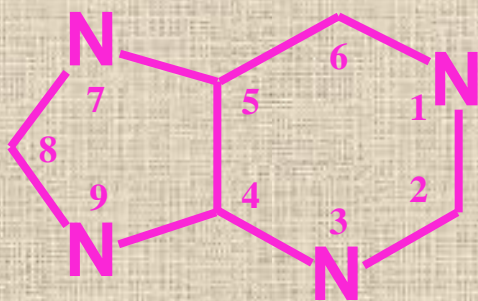
Nucleic Acids

- Composed of carbon, oxygen, hydrogen, nitrogen, and phosphorus
- Their structural unit, the nucleotide, is composed of N-containing base, a pentose sugar, and a phosphate group
- Five nitrogen bases contribute to nucleotide structure – adenine (A), guanine (G), cytosine (C), thymine (T), and uracil (U)
- Two major classes – DNA and RNA

Азотистые основания

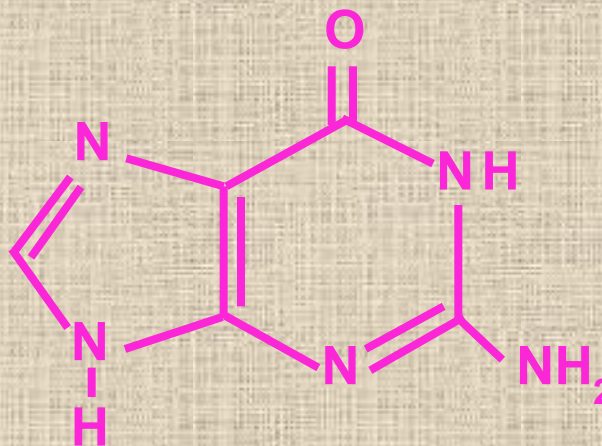
пурины

Аденин



A

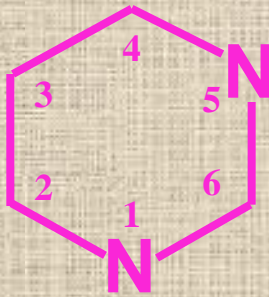
Гуанин



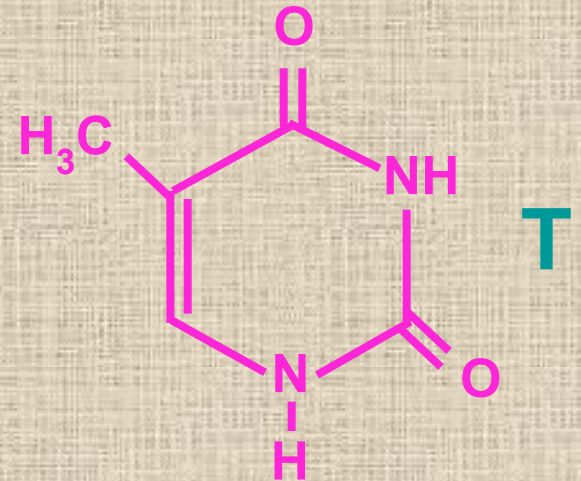
G

Азотистые основания

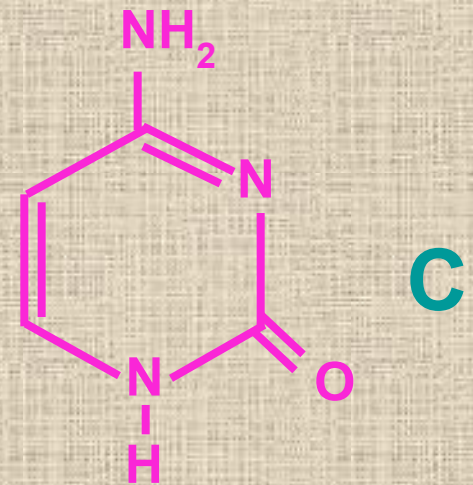
пиримидины



Тимин

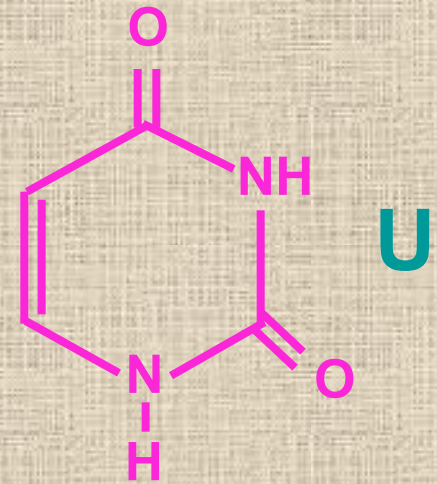
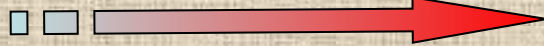
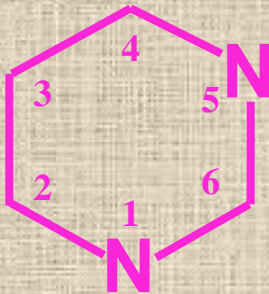


Цитозин



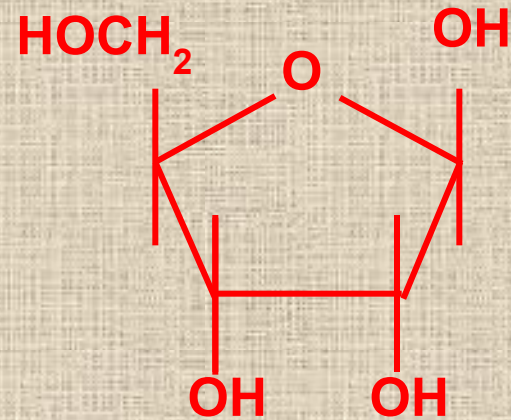
Азотистые основания

урацил

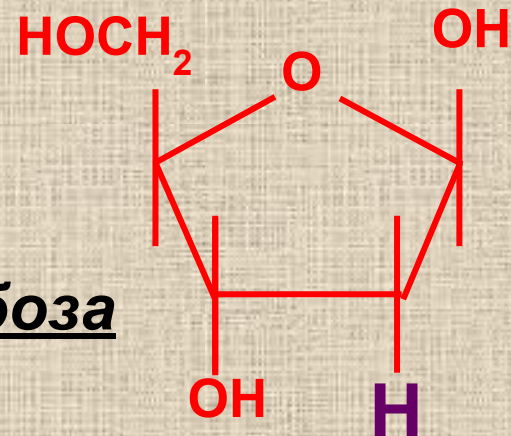


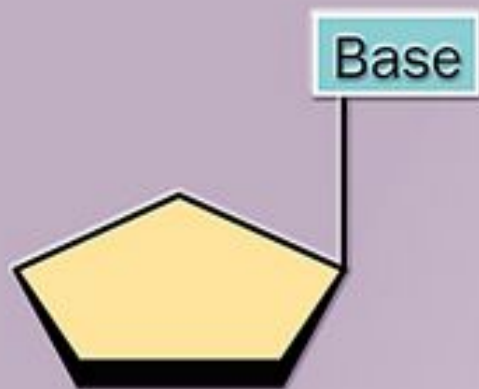
Углеводные компоненты нуклеотидов

Рибоза

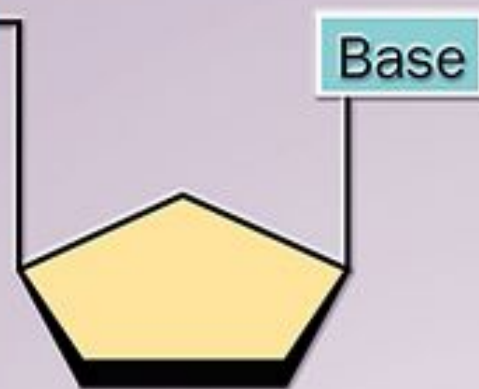
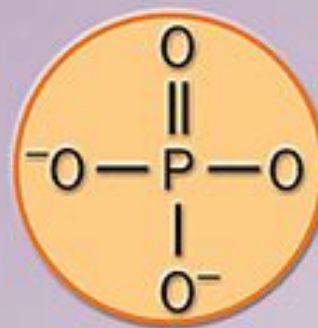


Дезоксирибоза





Нуклеозид



Нуклеотид (монофосфат)

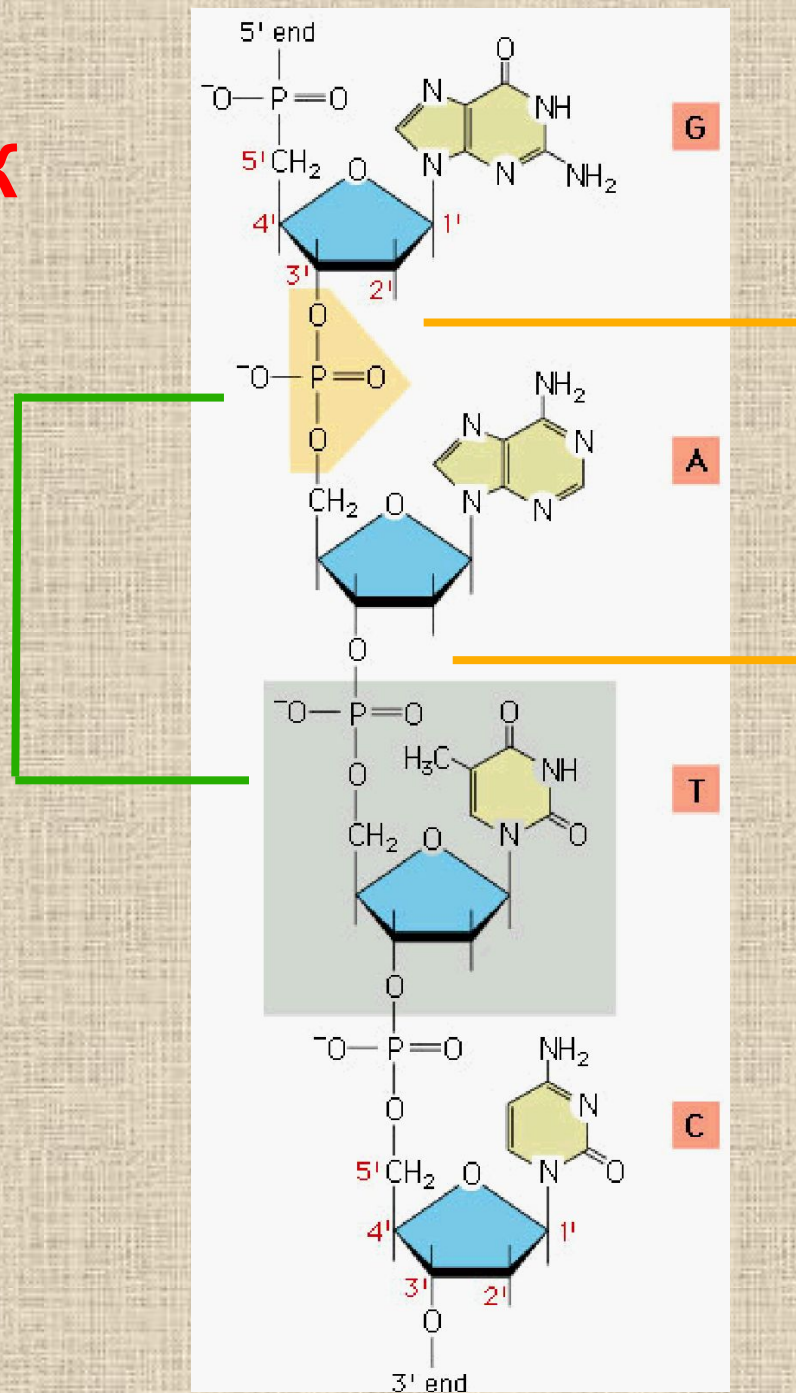
основание	нуклеозид	нуклеотид	НК
Аденин	Аденозин (A)	Адениловая кислота (AMP)	ДНК, РНК
Гуанин	Гуанозин (G)	Гуаниловая кислота (GMP)	ДНК, РНК
Цитозин	Цитидин (C)	Цитидиловая кислота (CMP)	ДНК, РНК
Тимин	Дезокситимидин (T)	Дезокситимидиловая кислота (TMP)	ДНК
Урацил	Уридин (U)	Уридиловая кислота (UMP)	РНК

Deoxyribonucleic Acid (DNA)

- Double-stranded helical molecule found in the nucleus of the cell
- Replicates itself before the cell divides, ensuring genetic continuity
- Provides instructions for protein synthesis

Полимерная структура ДНК

Сахаро-Фосфатный «ОСТОВ»

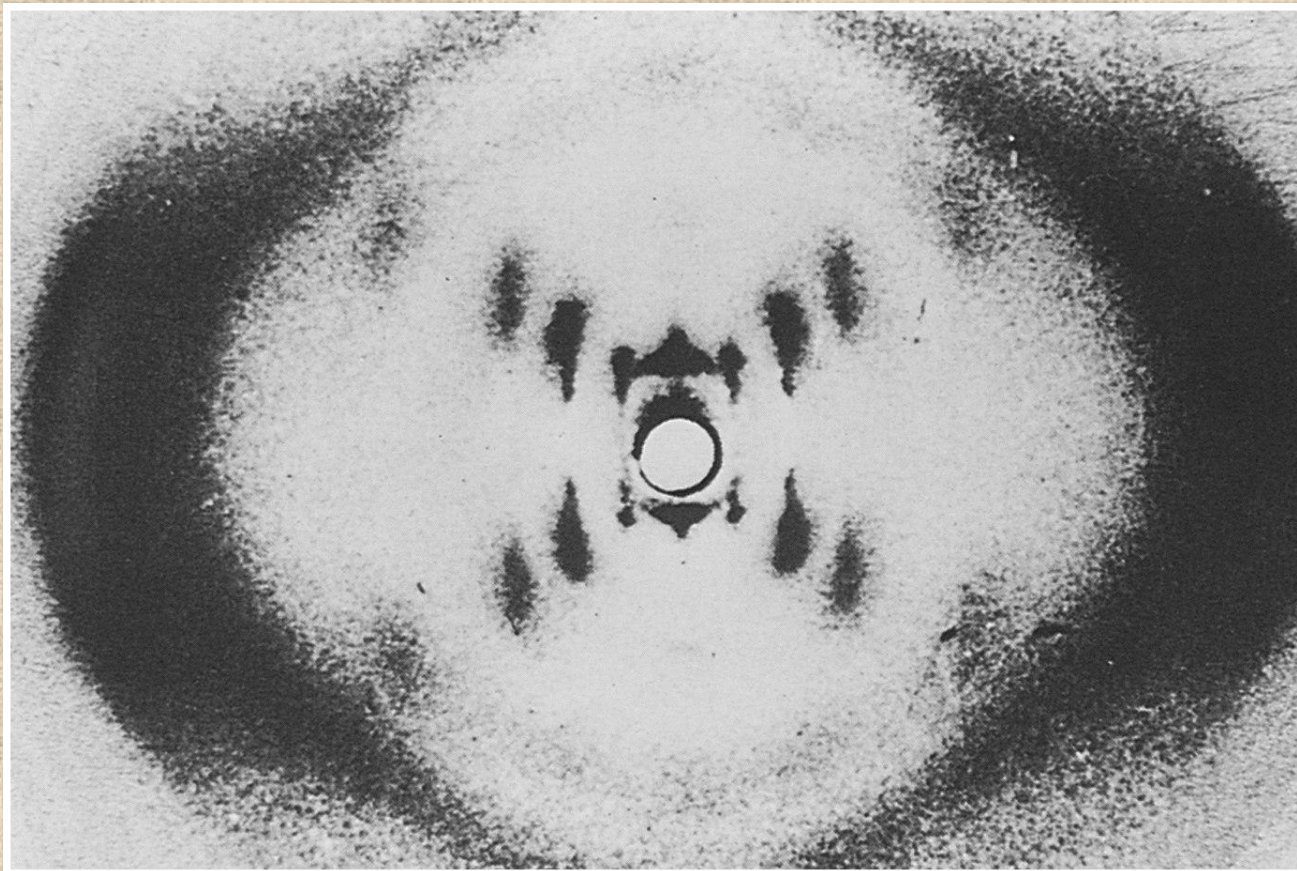


Нуклеотид

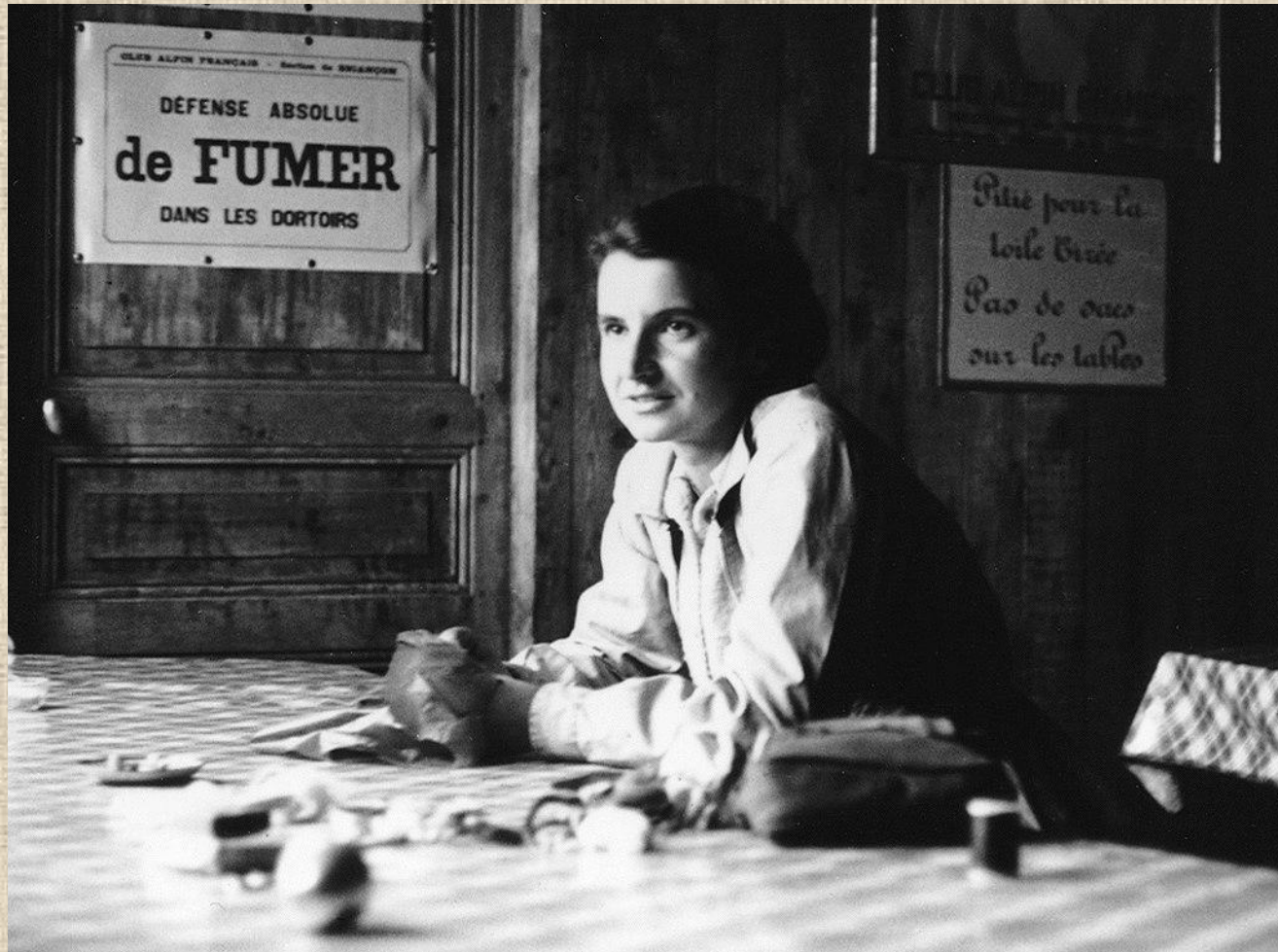
Вторичная структура ДНК

- **Предпосылки:**
- Известна химическая структура ДНК
- Правила Чаргаффа:
 - - препараты ДНК из разных тканей одного вида имеют одинаковый нуклеотидный состав;
 - - нуклеотидный состав ДНК у разных видов различен и не меняется ни с возрастом, ни с изменениями условий среды;
 - - в любой ДНК соотношение пуриновых нуклеотидов к пиримидиновым близко к единице:
 - **$A+G = T+C$**

Рентгено-структурный анализ волокон ДНК



Розалинд Франклин





Нобелевская премия 1962 г.



**Francis Harry Compton
Crick**

1/3 of the prize

United Kingdom

MRC Laboratory of Molecular
Biology
Cambridge, United Kingdom



**James Dewey
Watson**

1/3 of the prize

USA

Harvard University
Cambridge, MA,
USA



**Maurice Hugh Frederick
Wilkins**

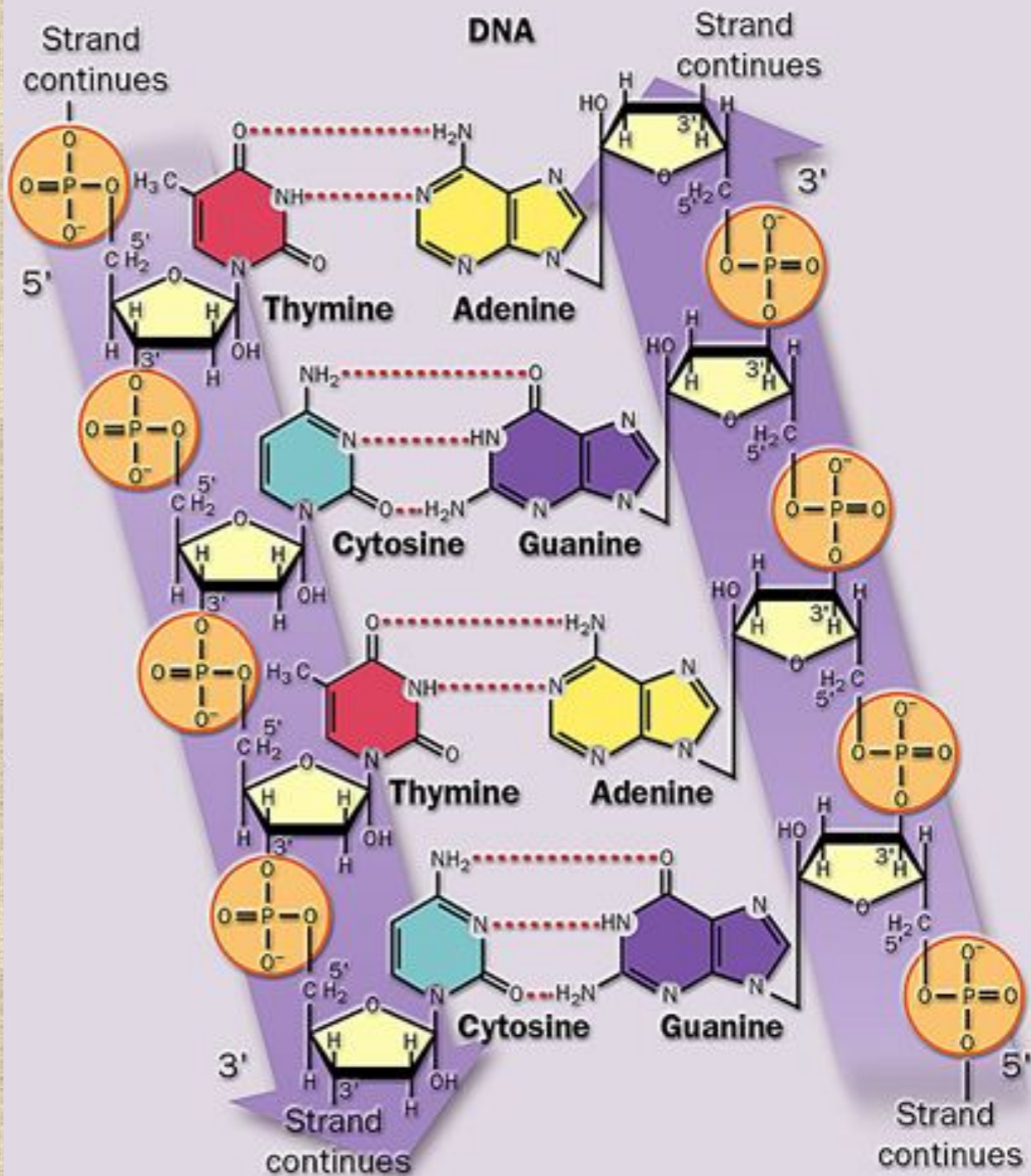
1/3 of the prize

United Kingdom and New
Zealand

London University
London, United Kingdom

Постулаты Уотсона-Крика

- ДНК представляет собой правозакрученную двойную спираль
- Гидрофильный сахарофосфатный остов находится снаружи двойной спирали, контактируя с водным окружением
- Фуранозное кольцо дезоксирибозы находится в С-2'-эндо-конформации
- Пуриновые и пиримидиновые основания обеих цепей расположены стопкой внутри двойной спирали близко друг к другу и почти перпендикулярно оси спирали
- На поверхности спирали можно выделить большую и малую бороздки
- Каждое основание одной цепи образует пару с основанием другой путем образования водородных связей; А-Т – 2 связи, G-C – 3 связи. Образование других пар дестабилизирует двойную спираль
- Цепи ДНК в двойной спирали антипараллельны



Структура ДНК

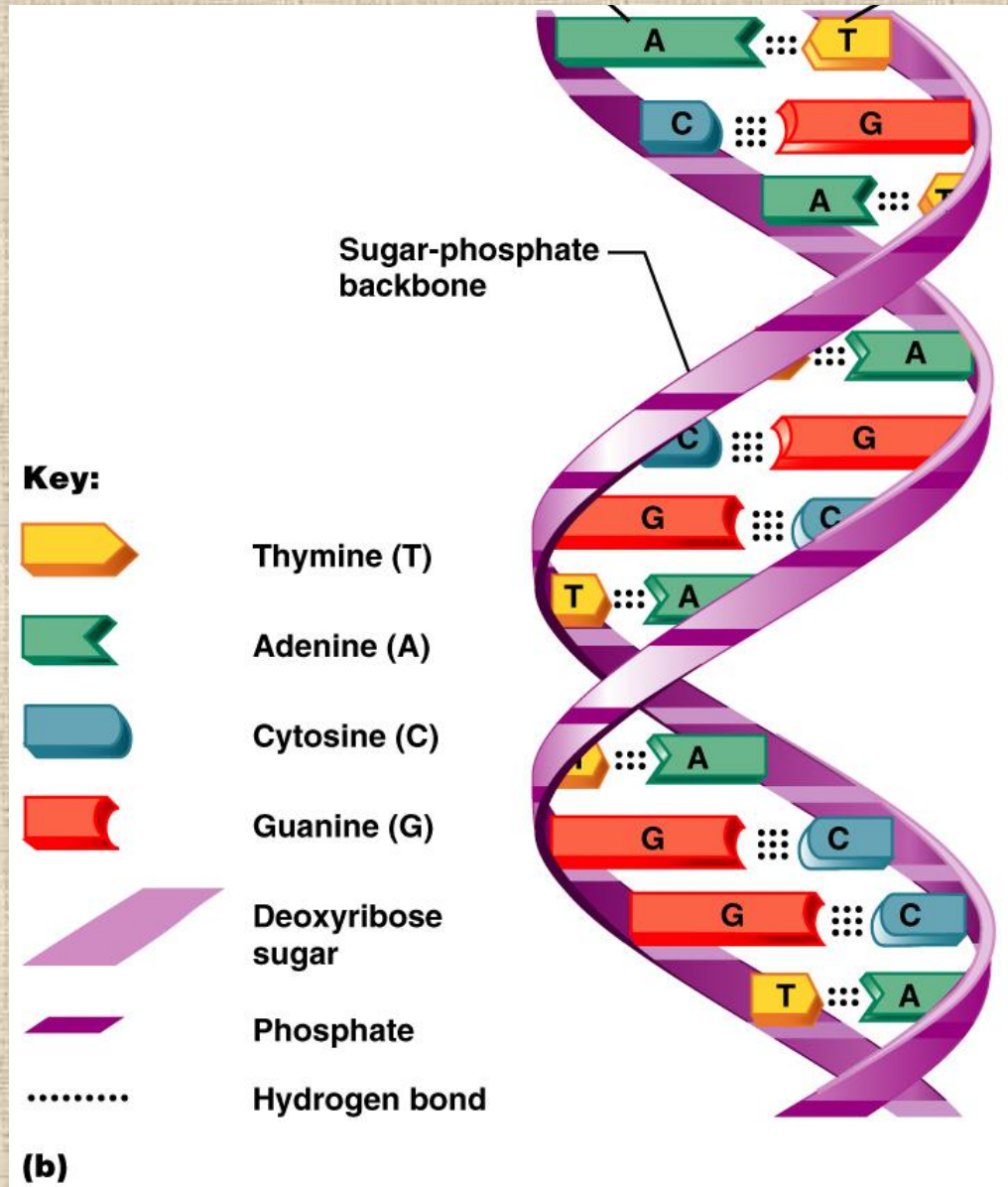
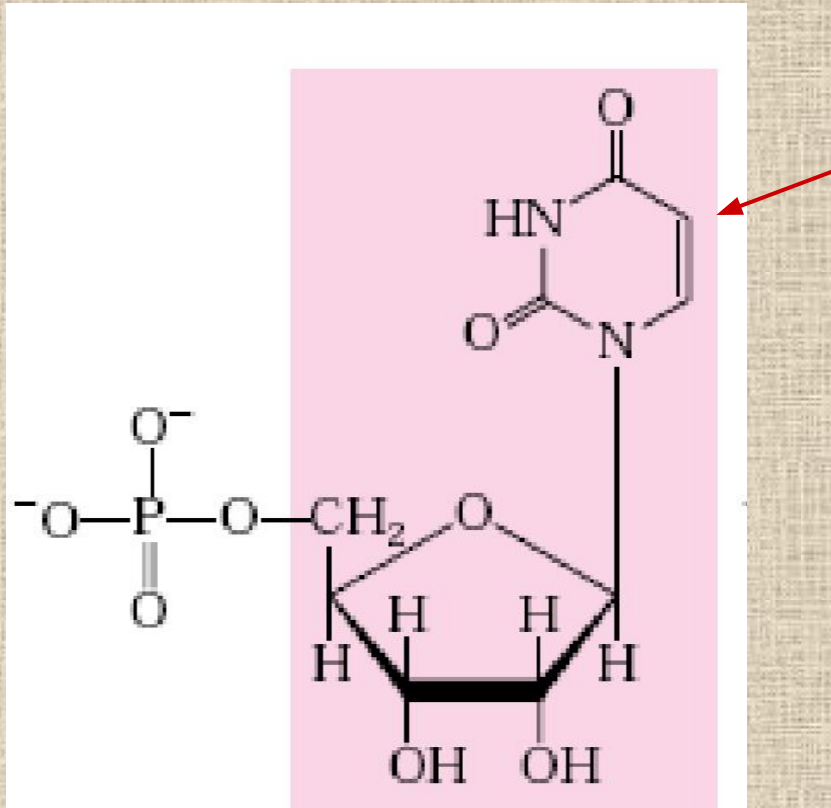


Figure 2.22b

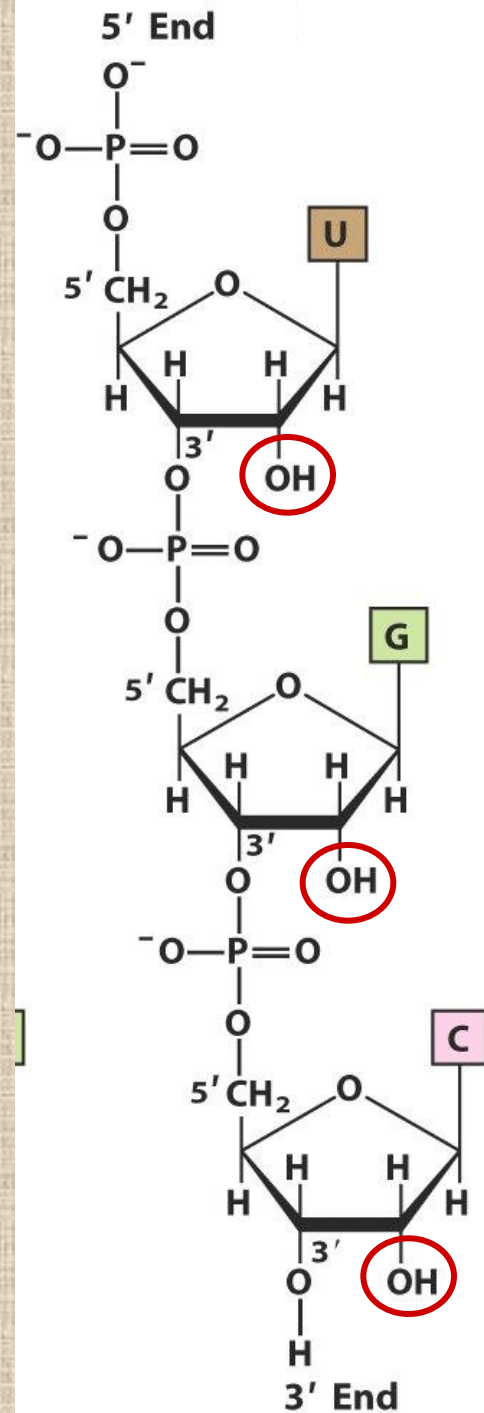
Ribonucleic Acid (RNA)

- Single-stranded molecule found in both the nucleus and the cytoplasm of a cell
- Uses the nitrogenous base uracil instead of thymine
- Three varieties of RNA: messenger RNA, transfer RNA, and ribosomal RNA

Полимерная структура РНК



Уридинмонофосфат



Виды РНК прокариот

Матричные РНК (мРНК) –

короткоживущие посредники в процессе переноса информации от ДНК к белку

- **Рибосомные РНК (рРНК)** – компонент рибосом и рибонуклеопротеиновых частиц
- **Транспортные РНК (тРНК)** – доставка аминокислот к рибосомам

Виды РНК ЭУКАРИОТ

- **Гетероядерные РНК** – предшественники мРНК (mRNA)
- **Рибосомные РНК (rRNA)** – компонент рибосом
- **Транспортные (tRNA)** – переносят АК к месту синтеза пептидной цепи
- **Малые ядерные (snRNA)** – компоненты сплайсосомы и др. функции
- **Малые ядрышковые РНК (snoRNA)** – процессинг рРНК и тРНК
- **МикроРНК (miRNA)** – регуляторная роль
- **Малые интерферирующие РНК (siRNA)**, регуляторная роль

Аденозинтрифосфат (АТФ)

- Source of immediately usable energy for the cell
- Adenine-containing nucleotide with three phosphate groups

