

Лекция 10. Структура белков, уровни структурной организации белковых молекул

Образование третичной структуры белка, связи, участвующие в ее создании. Доменная организация белка. **Третичная структура белков — это трёхмерная структура полипептидной цепи,**

которая определяется первичной и вторичной структурой и характеризуется наличием биологической активности.

Это объясняется тем, что в результате взаимодействий аминокислотных остатков полипептидной цепи уменьшается свободное вращение связей полипептидного остова.

Ограничение подвижности и тем самым формирование и поддержание третичной структуры возникает также за счёт вклада сил слабого взаимодействия:

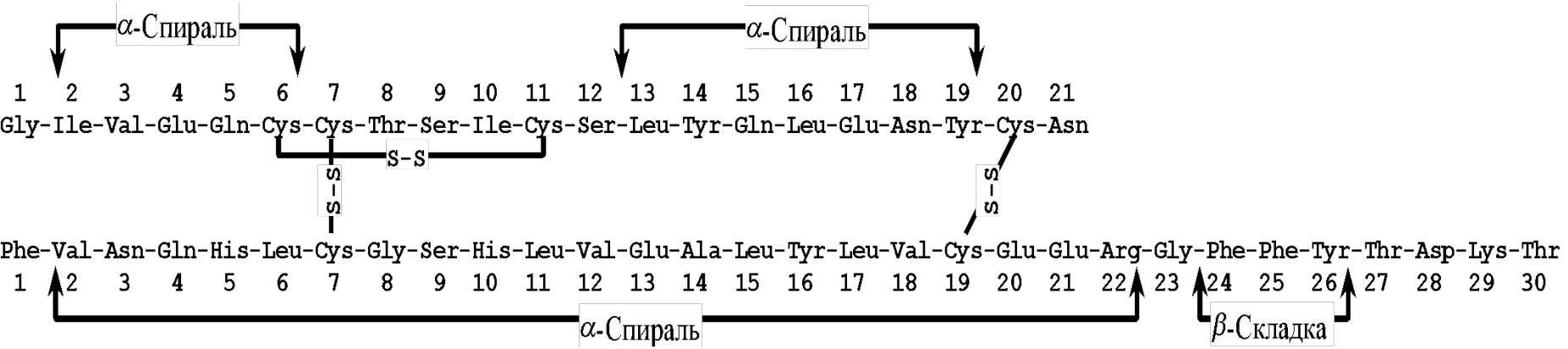
- гидрофобных связей, возникающих при сближении в пространстве неполярных радикалов (фенилаланина, изолейцина и др.);

- водородных связей, в образовании которых участвуют радикалы-доноры протонов

(тирозина, серина и других аминокислот) и радикалы-акцепторы протонов (глутаминовой, аспарагиновой кислот и др.)

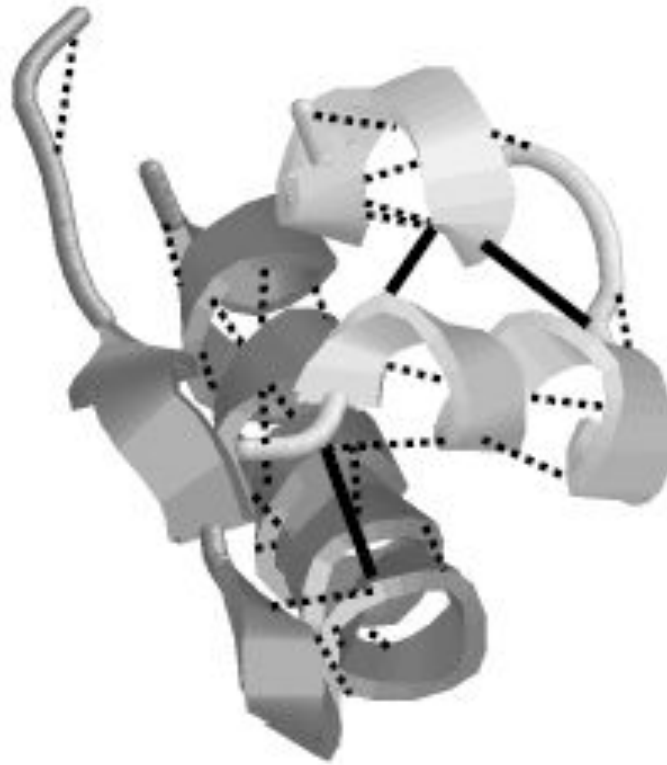
Рассмотрим особенности строения белков на примере одного из самых простых белков — инсулина.

Гормон состоит из двух пептидных цепей - короткой (21 аминокислотный остаток) и длинной (30 аминокислотных остатков).



Первичная последовательность гормона инсулина. Показаны S-S-мостики и участки первичной последовательности, образующие вторичные структуры.

Третичная структура молекулы инсулина



На рисунке хорошо видно, что **три S–S-мостика** играют **ключевую роль** в организации третичной структуры:

- **один** из них взаимно **ориентирует** две α -спирали короткой последовательности;
- **два** других **скрепляют** короткую и длинную цепи;
- кроме того, **третичная последовательность** буквально пронизана **водородными связями**;
- третичная структура **инсулина** состоит в основном из **α -спиралей**.

Третичная структура белковой молекулы возникает самопроизвольно. ***Движущей силой,***

свёртывающей полипептидную цепь белка в строгое трёхмерное образование,

является взаимодействие аминокислотных радикалов с молекулами воды.

При этом гидрофобные радикалы втягиваются внутрь белковой молекулы, образуя там

«сухие зоны» («жирная капля»), а гидрофильные радикалы ориентируются в сторону растворителя – воды.

Четвертичная структура белков.

Под **четвертичной структурой** понимают способ укладки в пространстве отдельных полипептидных цепей, обладающих одинаковой (или разной) первичной, вторичной и третичной структурой, и формировании единого в структурном и функциональном отношении макромолекулярного образования.

Многие функциональные белки состоят из нескольких полипептидных цепей, соединенных слабыми нековалентными взаимодействиями. Каждая, отдельно взятая цепь полипептидная цепь, получившая название **протомера** (мономера) или **субъединицы**, чаще всего не обладает биологической активностью. Эту способность белок приобретает при определённом способе пространственного объединения входящих в его состав протомеров, т. е. возникает новое качество, не свойственное мономерному белку. Образовавшуюся молекулу принято называть **олигомером**, или **мультимером**.

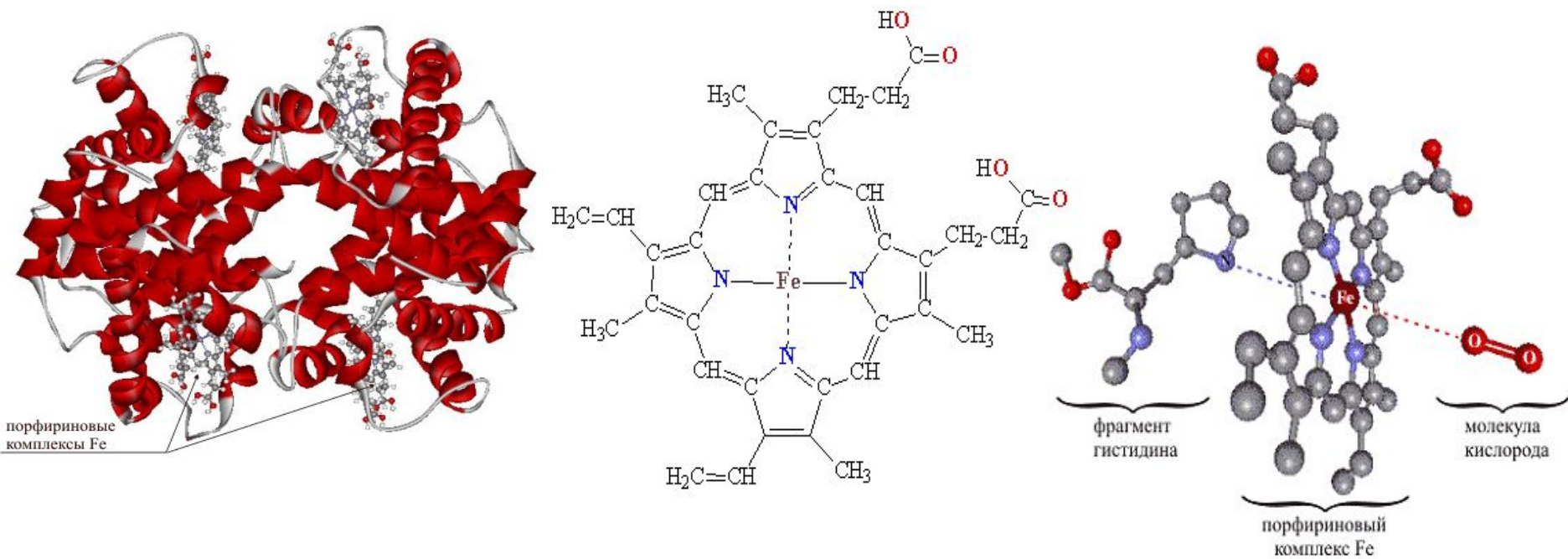
В клетке достаточно часто встречаются белки, состоящие не из одной, а из нескольких структурных единиц (полипептидных цепей). Такие белки называются **олигомерными белками.**

Олигомерный белок может содержать две, три, четыре или более субъединиц. Иногда встречаются олигомеры, состоящие из 12 субъединиц и имеющие молекулярную массу до 1 000 000 килодалтон.

Субъединицы могут быть одинаковыми или разными.

*Взаимное расположение субъединиц, т.е. способ их совместной укладки и упаковки с образованием нативной конформации олигомерного белка и называют **четвертичной структурой.***

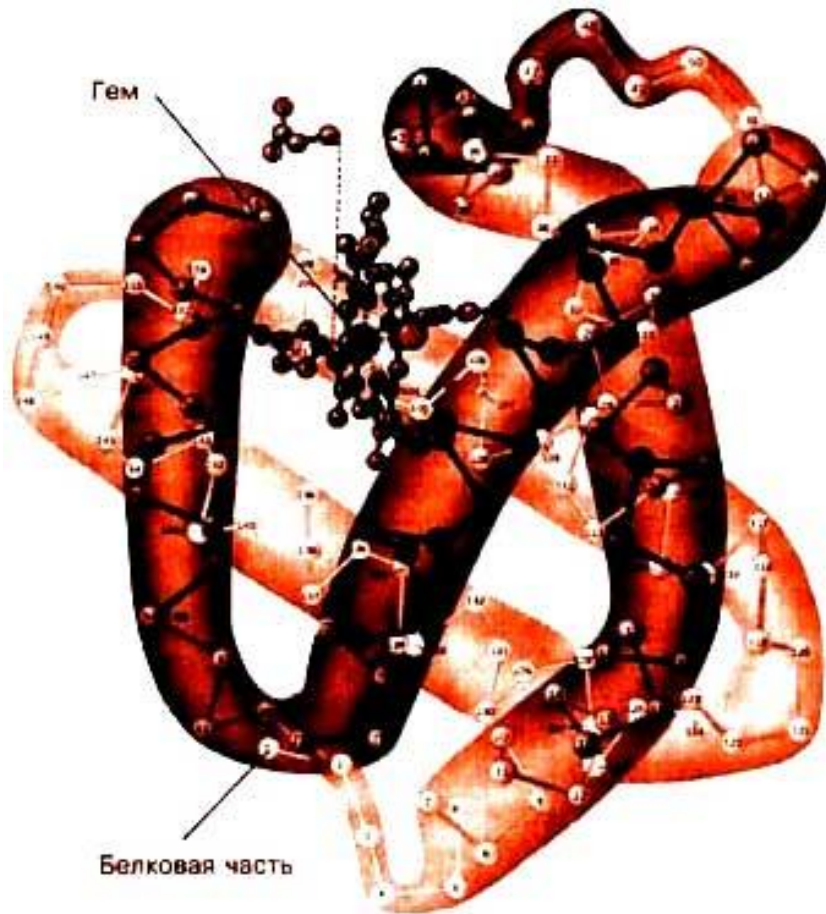
который
состоит из четырех субъединиц, двух α - (по 141 остатку в каждой) и двух β -
субъединиц
(по 146 остатков в каждой):



Строение гемоглобина (а); его субъединицы (б) и структура гема (в).

Субъединицы уложены приблизительно в виде **тетраэдра**, с каждой субъединицей связана одна молекула **гема**.

Третичная структура каждой субъединицы гемоглобина имеет много общего с третичной структурой миоглобина (рис. ниже):

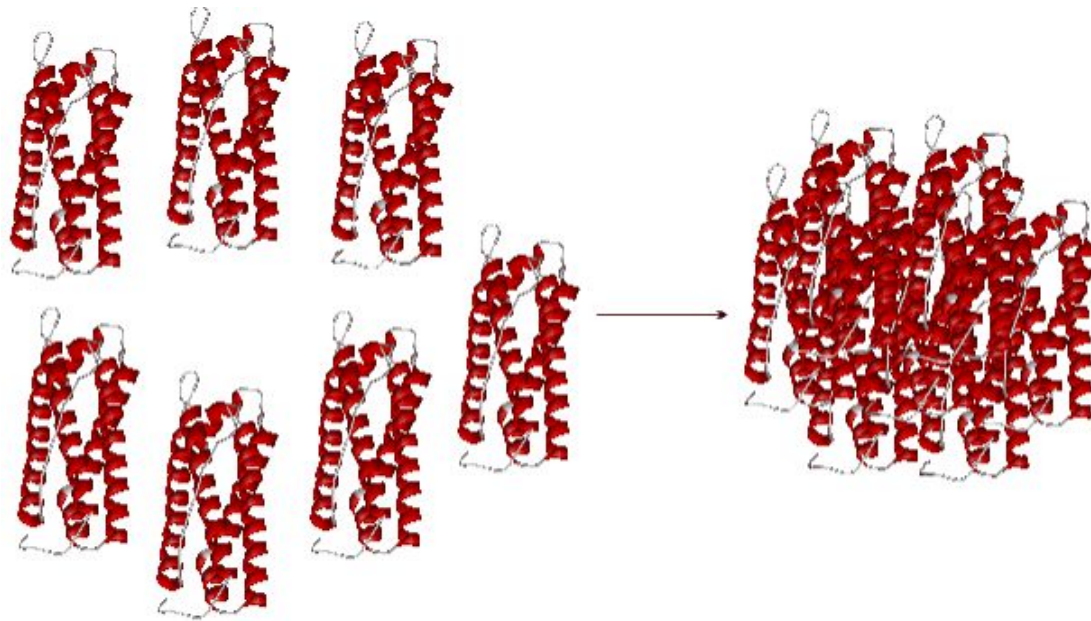


Такое сходство связано с тем, что обе молекулы выполняют сходную функцию: связывание и транспорт кислорода.

С каждой субъединицей связана одна молекула гема. Гем представляет собой плоскую структуру, состоящую из четырёх пиррольных колец, в центре координации которых находится атом железа. Атом Fe связан в порфирине с двумя атомами N химическими связями, и с двумя другими – координационными связями (обозначены пунктиром).

Основное «достоинство» гемоглобина состоит в том, что присоединение кислорода и последующее его отщепление при передаче различным тканям и органам проходит быстро.

Вторая функция гемоглобина – перенос выдыхаемого CO_2 , но в процессе временного связывания углекислоты участвует не атом железа, а $-\text{NH}_2$ группы белка.



Образование четвертичной структуры молекулы белка ферритина

Третичная структура каждой из субъединиц ферритина представляет собой структуру из 4-х параллельно уложенных цепей. При объединении субъединиц в единый ансамбль образуется четвертичная структура, в которую может входить до 24 молекул ферритина.

Структура белковых полимеров делится на два класса: фибриллярная и глобулярная. Фибриллярные белки связаны с их биологической функцией. Для того чтобы выполнять «строительные» функции (волосной покров, укрепление стенок клетки, цитоскелет клетки и т.п.), белок должен

обладать вытянутой нитевидной структурой и не растворяться в воде. Такие белки называются **фибриллярными**.

1) Существование вытянутой нитевидной структуры белка возможно только при условии

высокой степени **структурированности** его молекулы, т.е. формирования вторичной структуры (**α -спиральной** или **β -складчатой**) практически на всём протяжении полипептидной цепи (более **80%**).

2) Кроме того, в первичной структуре должны преобладать **неполярные** и **незаряженные**

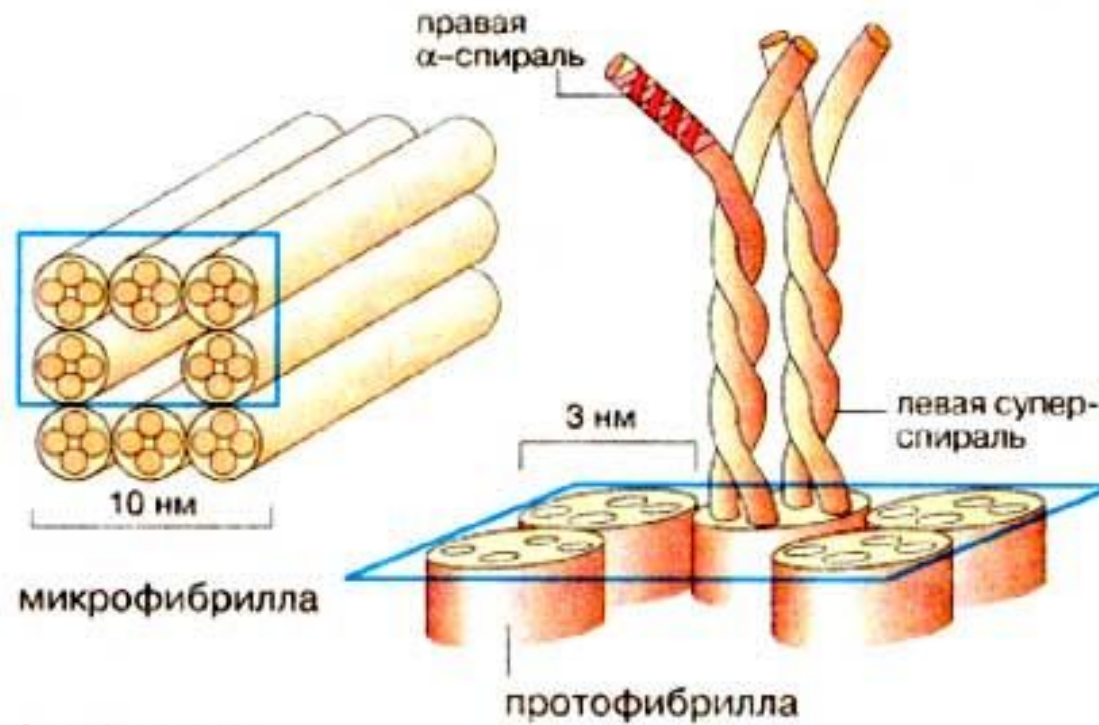
аминокислоты. Высокая степень структурированности фибриллярных белков не позволяет

им сворачиваться в компактные структуры (глобулы). Поэтому **гидрофобные** радикалы

аминокислотных остатков экспонированы в воду, что обеспечивает нерастворимость фибриллярных белков в воде.

В большинстве структурных белков преобладает одна из вторичных белковых структур, что предопределяется их аминокислотным составом

Кератин. α -Кератин является структурным белком, построенным преимущественно в виде **α -спи**



Строение α -кератина

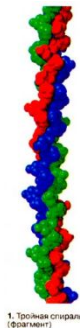
Волосы (шерсть), перья, иглы, когти и копыта животных состоят, главным образом, из кератина. В кератинах большая часть пептидной цепи свернута в **правую α -спираль**.

Две пептидные цепи образуют единую **левую суперспираль**.

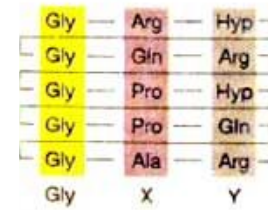
Суперспирализованные димеры кератина объединяются в тетрамеры, которые агрегируют с образованием

протофибрилл диаметром 3 нм. Наконец, восемь протофибрилл образуют

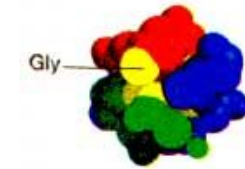
Коллаген. В организме млекопитающих **коллаген** - преобладающий в количественном отношении белок: он составляет **25%** общего белка:



1. Тройная спираль (фрагмент)



Типовой триплет



Коллаген присутствует в различных формах, прежде всего в **соединительной ткани**. Молекула коллагена построена из трёх полипептидных цепей. Каждая полипептидная цепь содержит около 1000 аминокислотных остатков, причём глицина - **35%**, пролин и оксипролин - **21%**, аланина - **11%**. Полипептидные цепи коллагена построены из чередующихся блоков аминокислот **-гли-х-про-** или **-гли-х-оксипро-** (х - **аланин** или другие аминокислоты). Как пролин, так и оксипролин **препятствуют** образованию α -спиралей и β -складок. Каждая полипептидная цепь имеет конформацию плотной (3 аминокислотных остатка на виток) левозакрученной спирали (спирализация 1-го порядка). В молекуле коллагена эти три спирали перевиты друг с другом, в результате чего образуется тройная суперспираль коллагена (спирализация 2-го порядка), которая принципиально отличается от α -спирали. Это очень слабо закрученная (один оборот на 1000 Å) правая спираль. Между спиралями 1-го порядка за счёт функциональных групп боковых радикалов аминокислотных остатков образуются **водородные связи**. Такое строение обеспечивает прочность коллагеновых волокон.

Структура глобулярных белков

Кроме структурных функций белки выполняют ещё ряд разнообразных функций. Среди них одна из главных - **катализ химических реакций**, протекающих в клетке.

1) Для осуществления **каталитической** (ферментативной) функции белок должен связываться с трехмерным **субстратом**, т.е. место связывания в молекуле белка, называемое **активным центром**, должно быть **трехмерным**. Это возможно только при условии, что сам белок имеет трехмерную третичную (**глобулярную**) структуру.

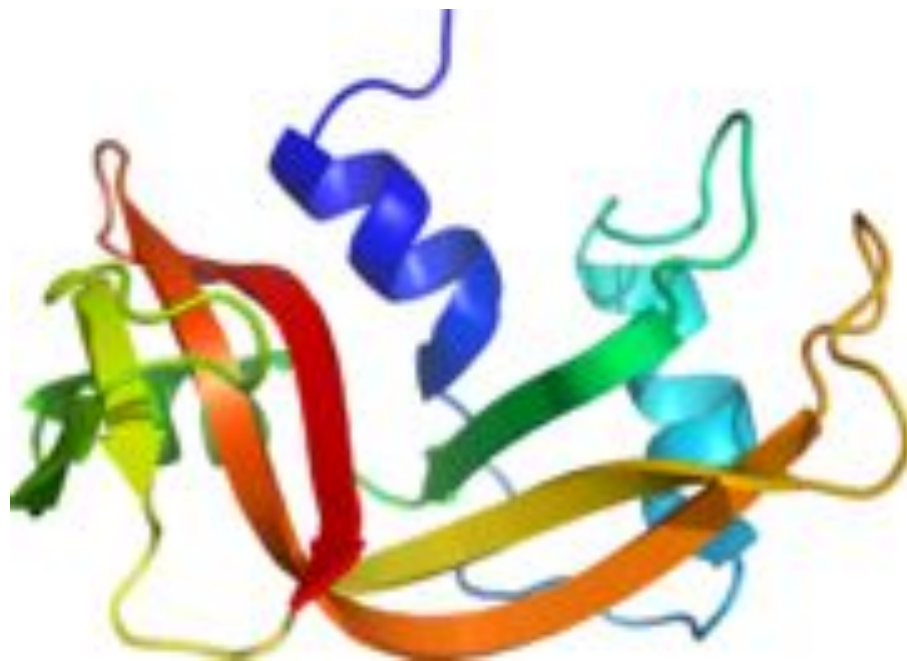
Таким образом, соответствие структуры и функции, предопределяет наличие у функциональных белков глобулярной структуры.

2) Кроме того, глобулярная структура обеспечивает **растворимость** белков в воде, так как

большинство реакций протекает в цитоплазме клетки. Действительно, гидрофобные радикалы аминокислотных остатков могут быть спрятаны внутрь глобулы, а в воду экспонированы гидрофильные остатки.

3) Для обеспечения компактной трехмерной структуры белок должен обладать элементами вторичной структуры **небольшой протяженности**, соединенных **неструктурированными** участками полипептидной цепи. Эти участки позволяют белку сворачиваться в компактную **глобулу**.

Рассмотрим особенности строения глобулярных белков на примере белка, обладающего ферментативной активностью - **рибонуклеазы А**:



Третичная структура рибонуклеазы А

Структура рибонуклеазы А (одна цепь, **128** аминокислотных остатков) построена преимущественно из **β -слоев**. Тем не менее, основные принципы организации остаются прежними: **S-S-мостики** (**4** мостика) в совокупности с большим числом водородных связей (**72** связи) служат каркасом молекулы и скрепляют структуру в плотную глобулу.