



Факультет биоинженерии и биоинформатики
МГУ имени М.В.Ломоносова

Биоинформатика трансмембранных белков

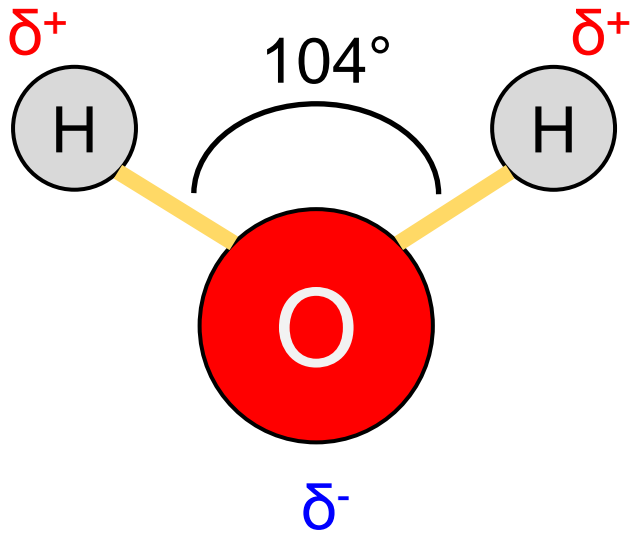
Дарья Владимировна Диброва

(к.б.н., с.н.с.)

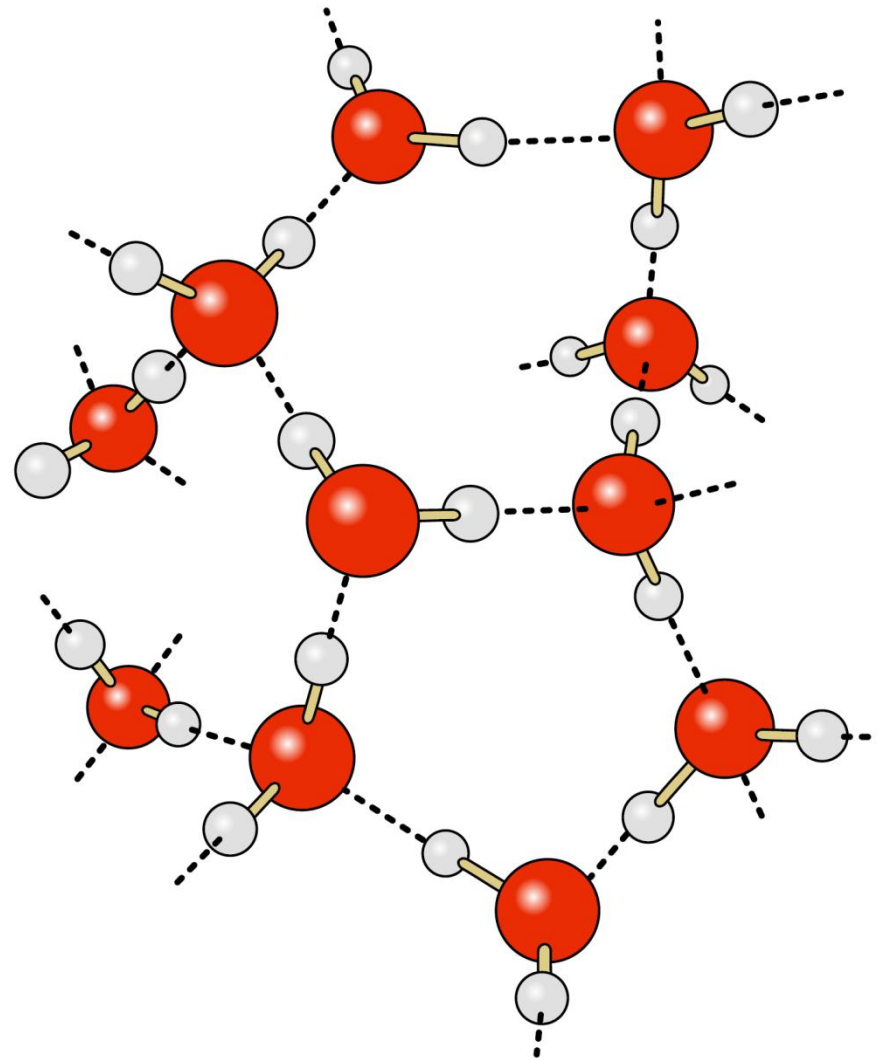
Лекция №8 МФК «Биоинформатика»

2023 год

Молекулы воды полярны



Молекула воды (H_2O)
в растворе может
образовать 4
водородные связи



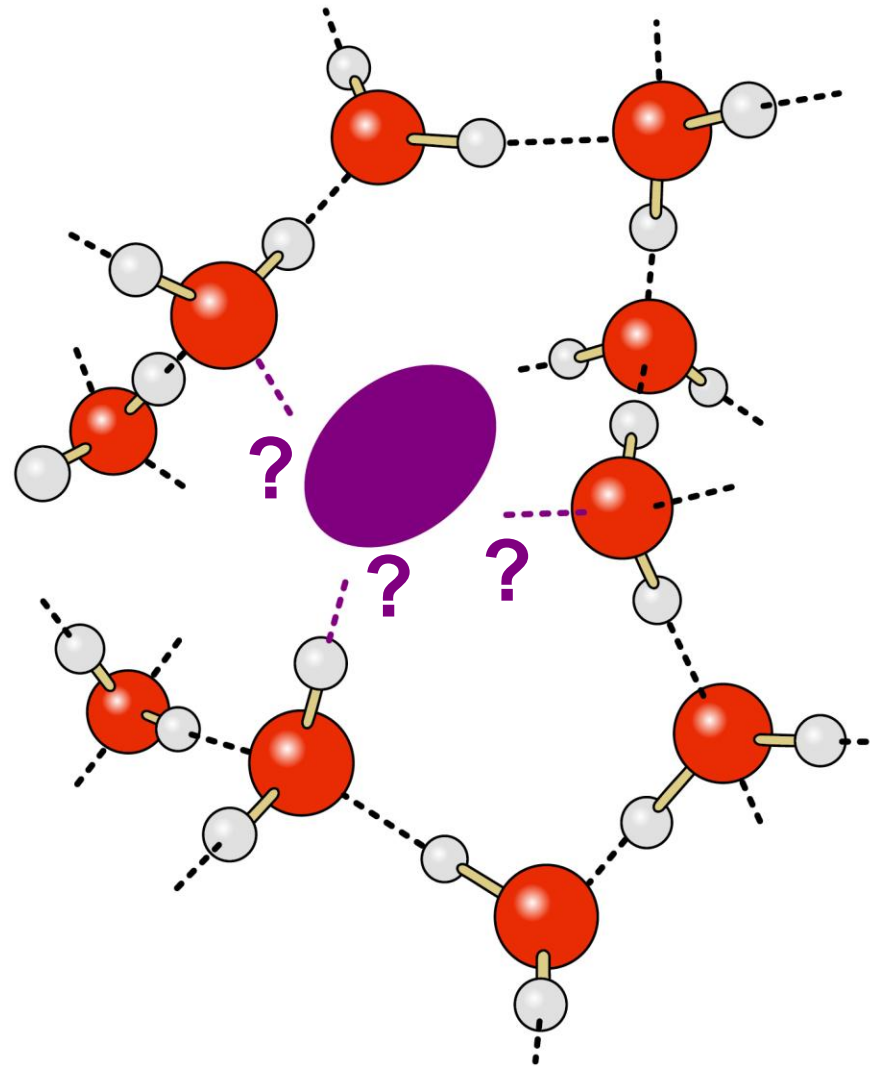
Источник рисунка:

https://ru.wikipedia.org/wiki/Водородная_связь

Что если поместить в воду нечто?

Два варианта:

- 1) Если вещество **полярное**, оно «встроится» в сеть водородных связей и его нахождение в водной фазе будет энергетически выгодно;
- 2) Если вещество **неполярное**, вода будет взаимодействовать сама с собой, а вещество она «вытолкнет».

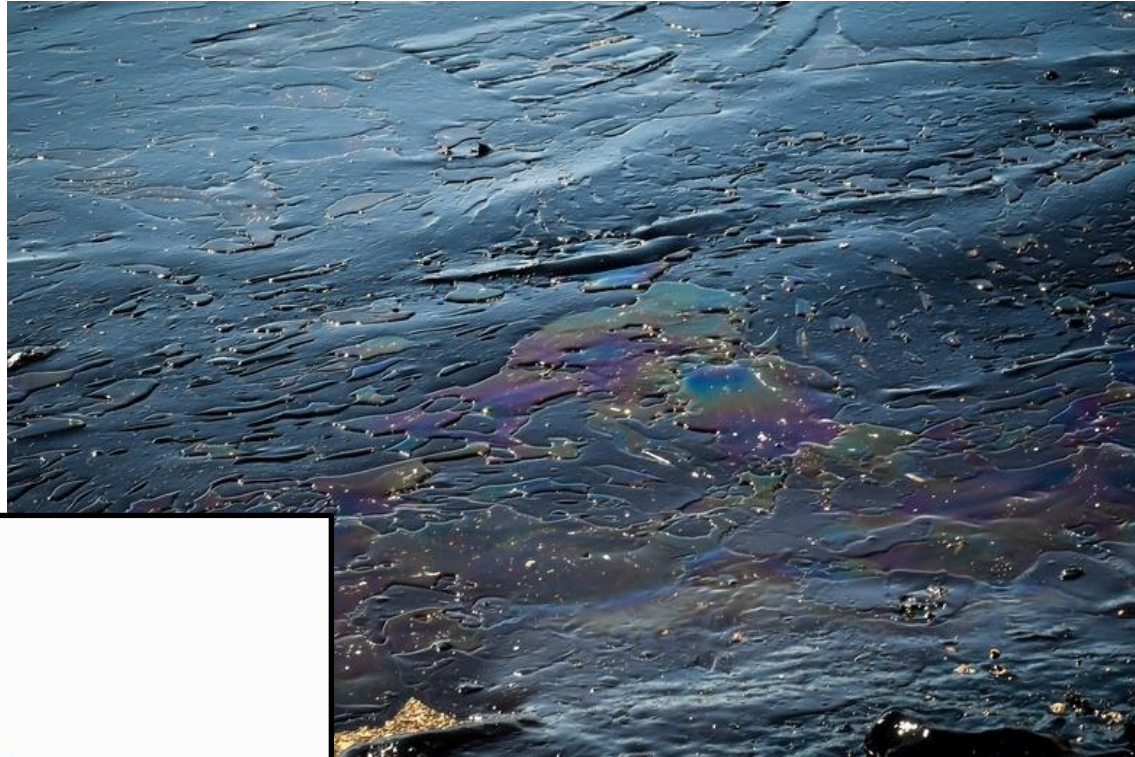


Источник рисунка:

https://ru.wikipedia.org/wiki/Водородная_связь

«Гидрофобные» вещества

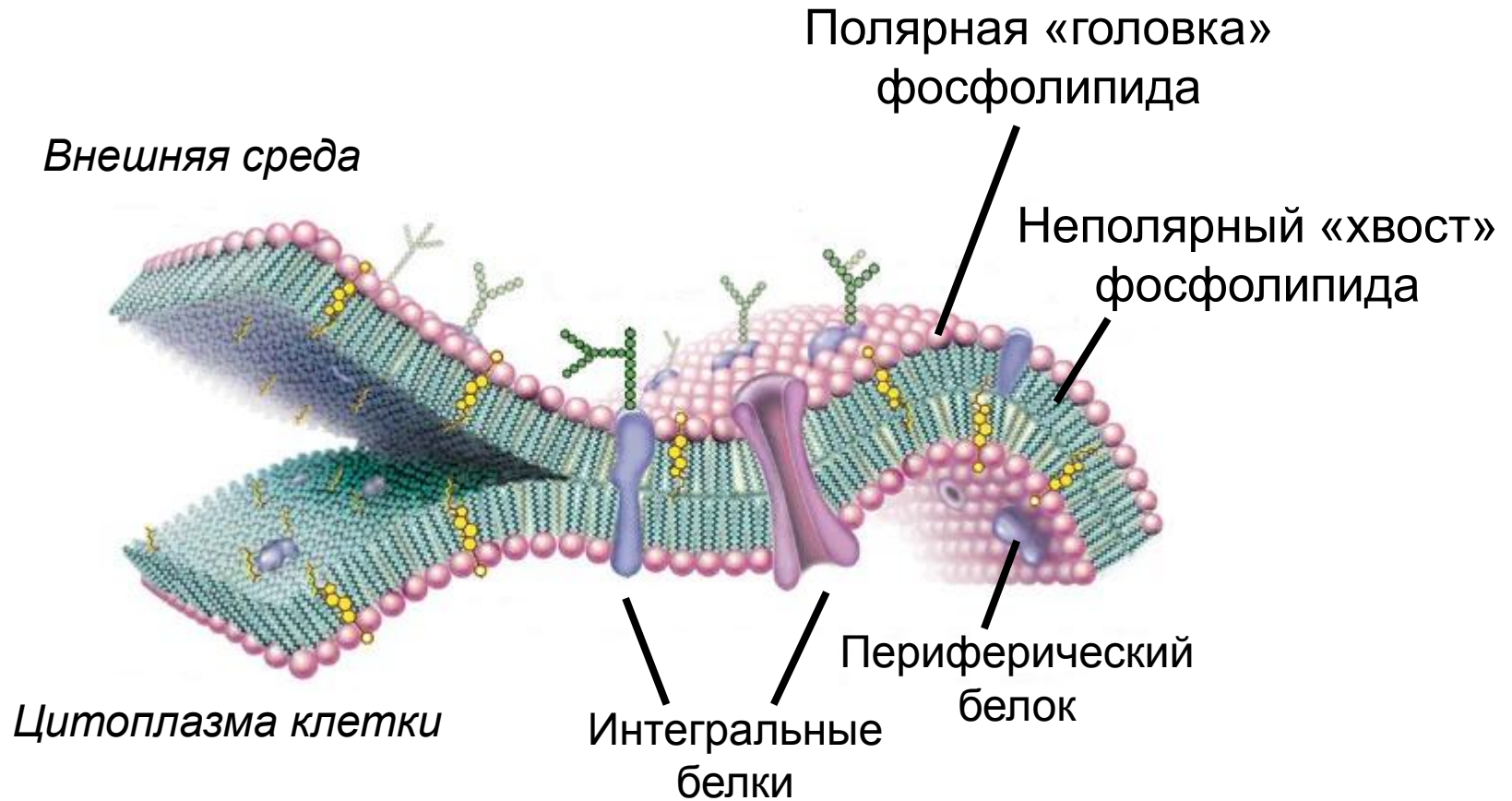
Например,
растительное масло
или нефть –
неполярные
жидкости, и они не
смешиваются с водой



Источник рисунка:
<https://tomsk.bezformata.com/>

Источник рисунка:
<https://www.istockphoto.com/>

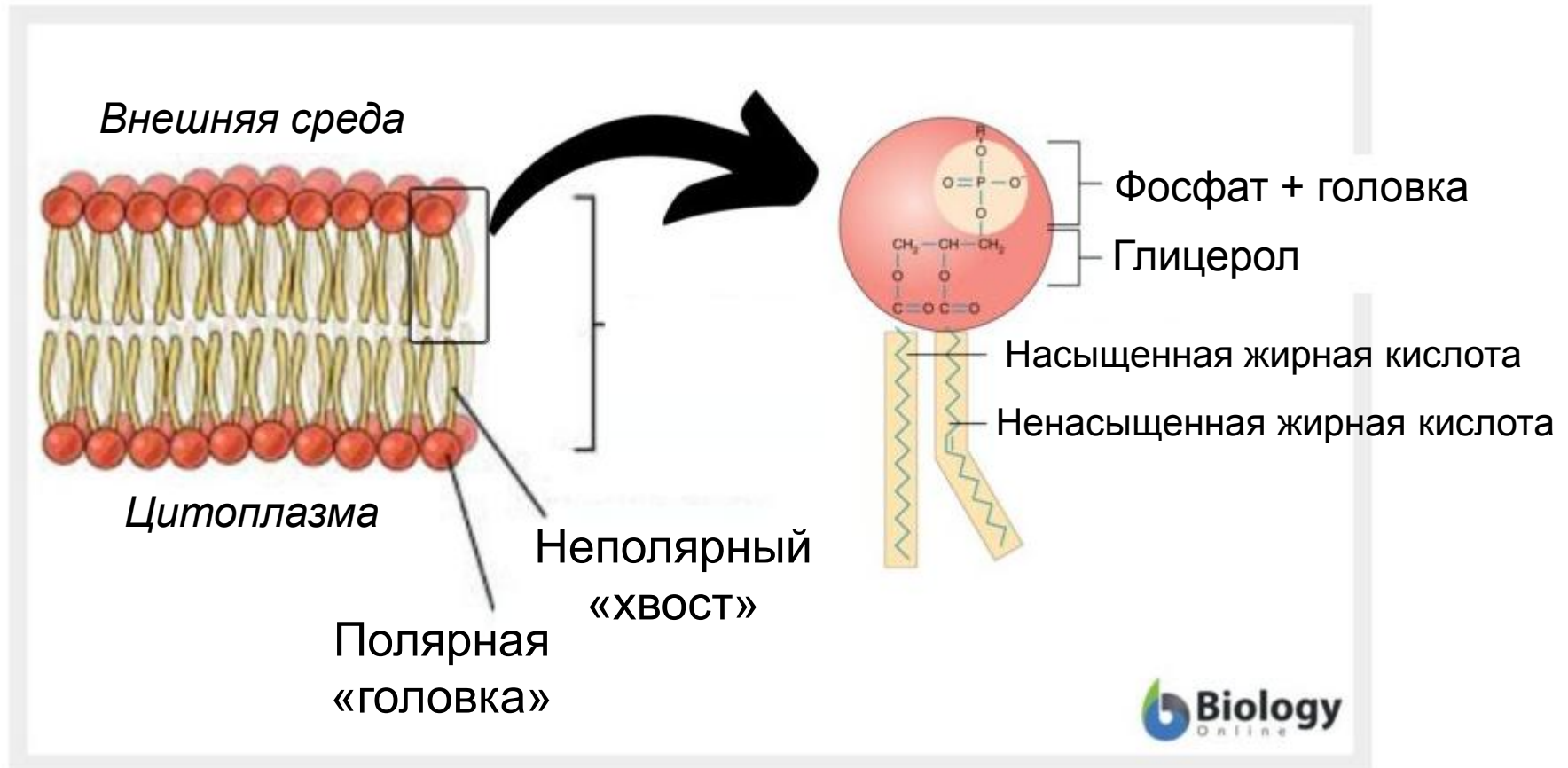
Строение клеточных мембран: издалека



Источник рисунка:

<https://www.britannica.com/science/cell-membrane>

Строение клеточных мембран: поближе



Источник рисунка:

<https://www.biologyonline.com/dictionary/cell-membrane>

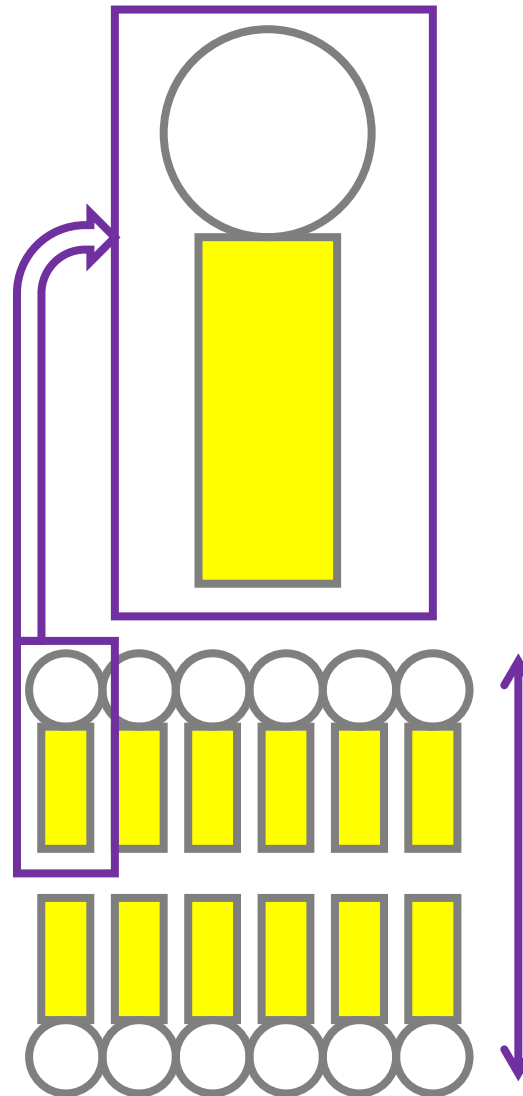
Два важных факта о клеточной мембране

(1)

Клеточная мембрана предоставляет **гидрофобное окружение** молекулам, погруженным в нее (внутри не содержит групп, которые способны образовывать водородные связи)

(2)

Клеточная мембрана всегда **ориентирована**, т.е. ее две стороны качественно различаются



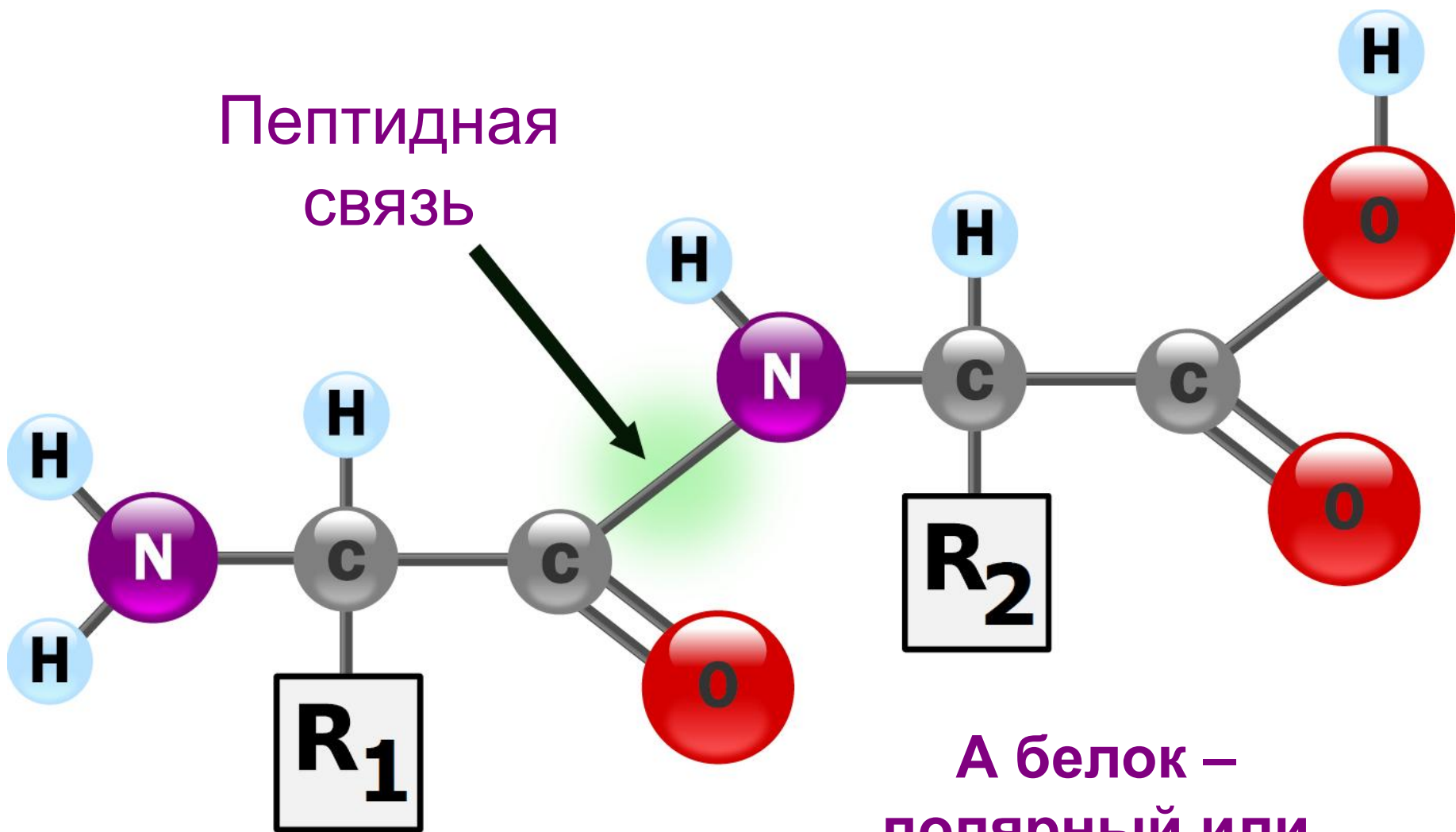
Полярная
«головка»

Гидрофобные
«ХВОСТЫ»

Липидный
бислой
~ 40Å

Напоминание: белок как полипептид

Пептидная
связь



А белок –
полярный или
нет?

Источник рисунка:

https://ru.wikipedia.org/wiki/Пептидная_связь

Как поместить белок в мембрану?

Требование:

все способные образовывать водородные и ионные связи остатки должны быть задействованы

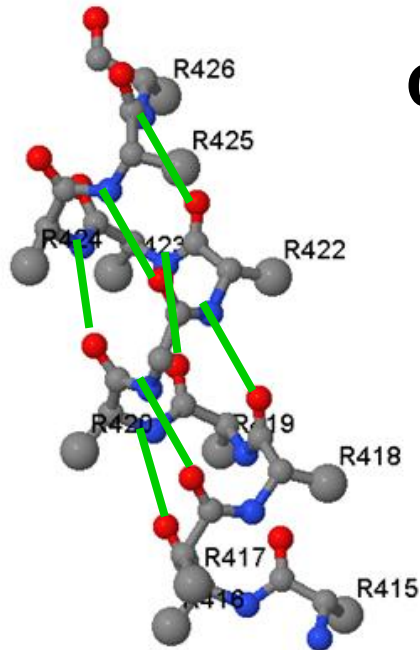
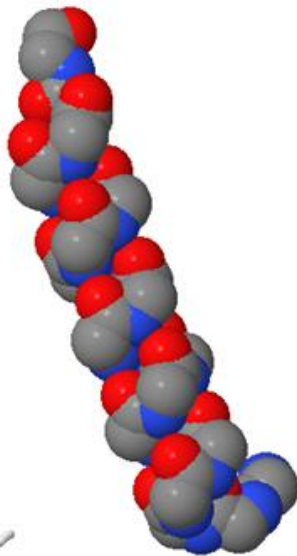
Решение, 1 часть:

Упаковать главную цепь белка в структуру, где все возможные водородные связи уже образованы

1а) Одна или несколько α -спиралей, пронизывающих мембрану
(чаще всего)

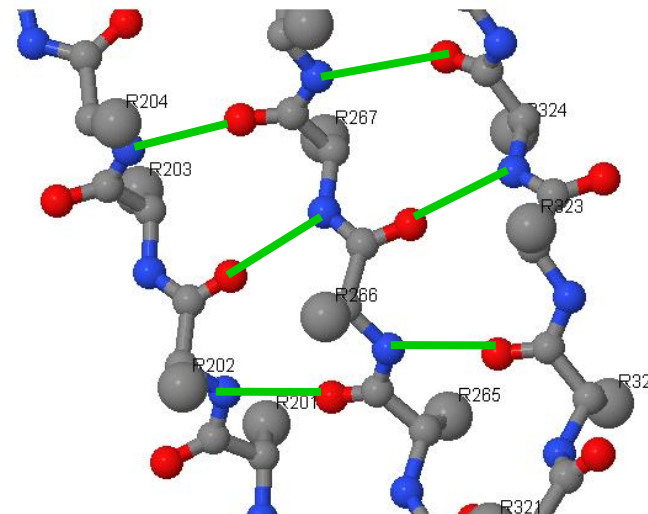
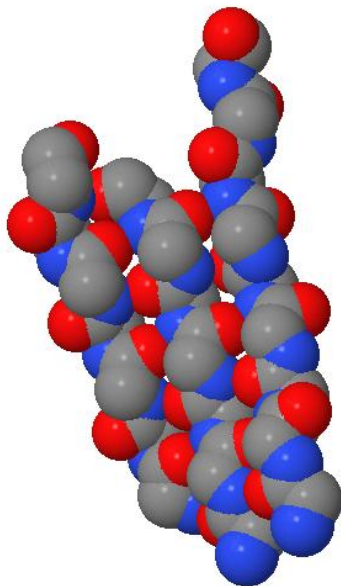
1б) Циклический β -лист

Элементы вторичной структуры



α -спираль

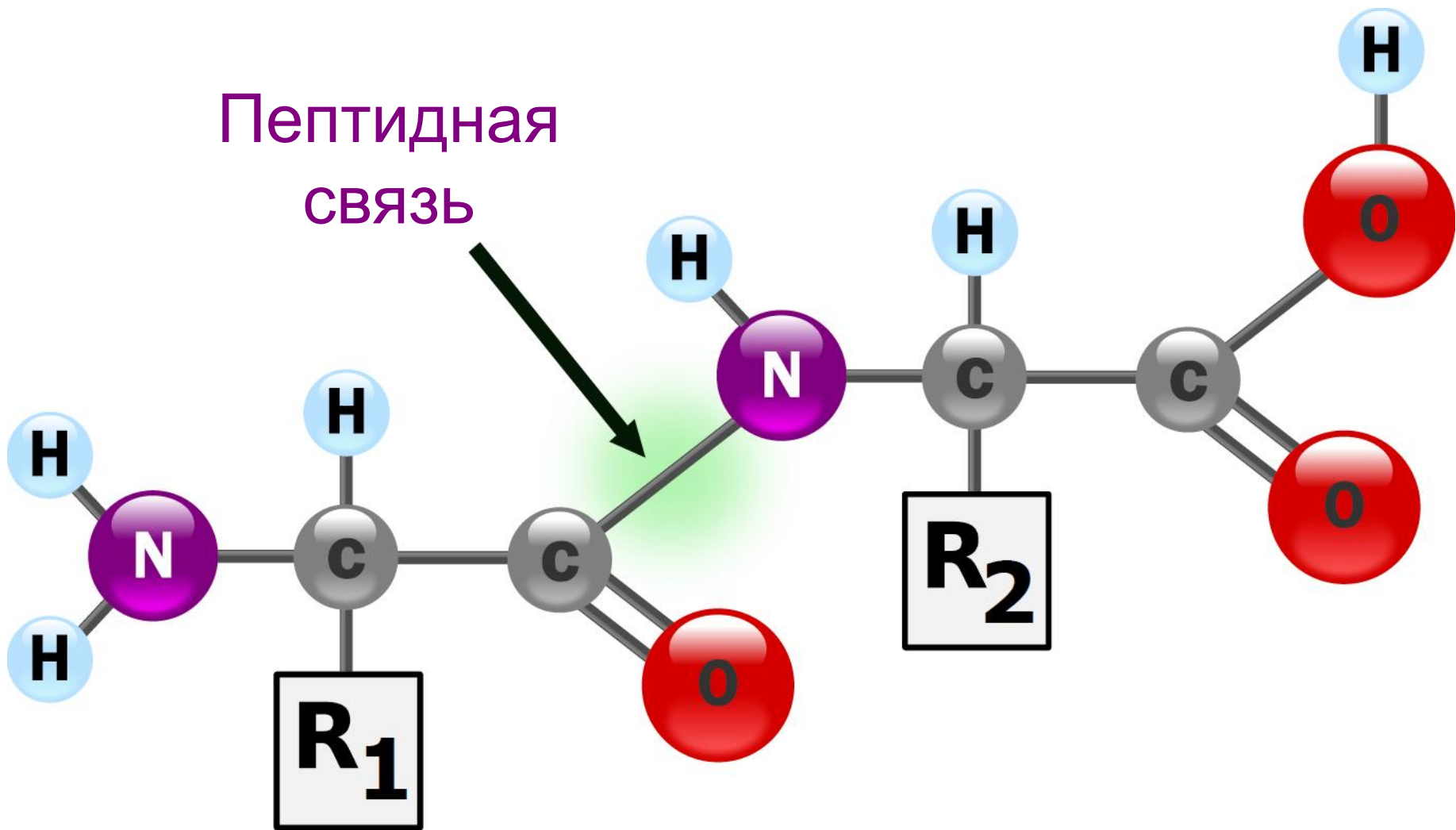
— $< 3 \text{ \AA}$
(водородные
связи)



β -лист

Кроме «главной цепи» есть еще боковые!

Пептидная
связь



Источник рисунка:

https://ru.wikipedia.org/wiki/Пептидная_связь

Классификация протеиногенных аминокислот

ДВАДЦАТЬ ОДНА ПРОТЕИНОГЕННАЯ α -АМИНОКИСЛОТА

Заряд боковой цепи указан при физиологическом pH 7.4

Величины pK_a показаны курсивом

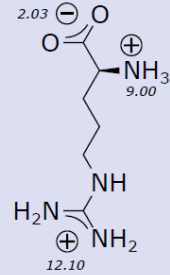
⊕ Положительно
⊖ Отрицательно

А. Аминокислоты с заряженными боковыми цепями

Положительно заряженные

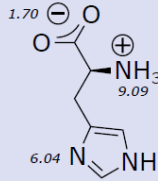
Аргинин

Arg R



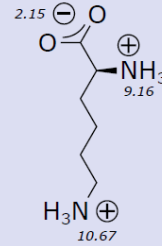
Гистидин

His H



Лизин

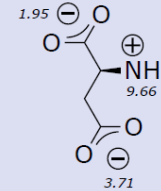
Lys K



Отрицательно заряженные

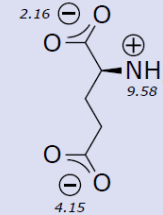
Аспартат

Asp D



Глутамат

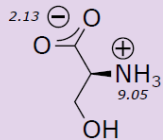
Glu E



Б. Аминокислоты с полярными незаряженными цепями

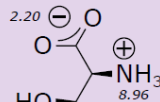
Серин

Ser S



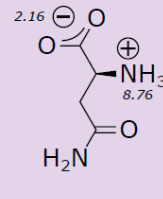
Треонин

Thr T



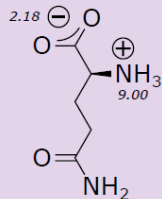
Аспарагин

Asn N



Глутамин

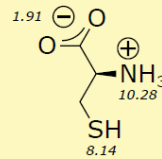
Gln Q



В. Особые случаи

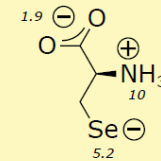
Цистеин

Cys C



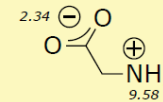
Селеноцистеин

Sec U



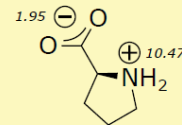
Глицин

Gly G



Пролин

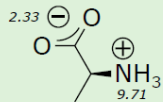
Pro P



Г. Аминокислоты с гидрофобными боковыми цепями

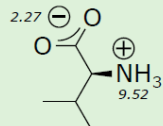
Аланин

Ala A



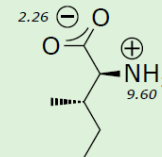
Валин

Val V



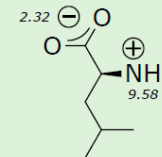
Изолейцин

Ile I



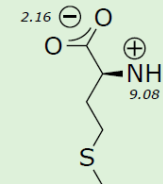
Лейцин

Leu L



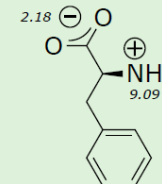
Метионин

Met M



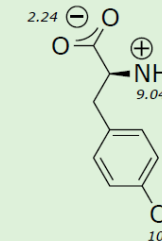
Фенилаланин

Phe F



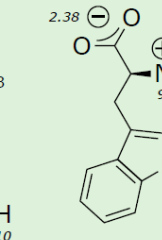
Тирозин

Tyr Y



Триптофан

Trp W



Источник рисунка:

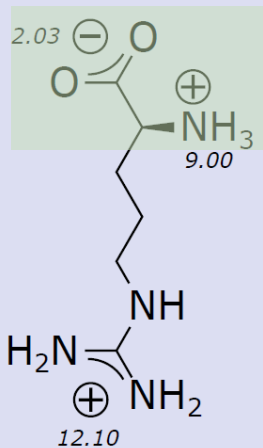
https://en.wikipedia.org/wiki/Amino_acid

Аминокислоты с заряженными боковыми цепями

Положительно заряженные

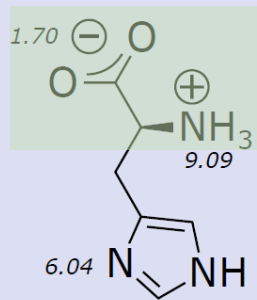
Аргинин

Arg R



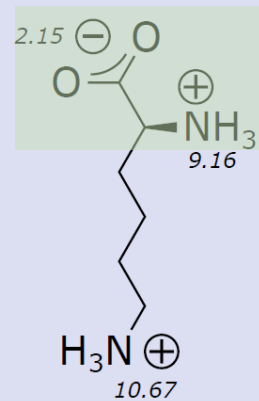
Гистидин

His H



Лизин

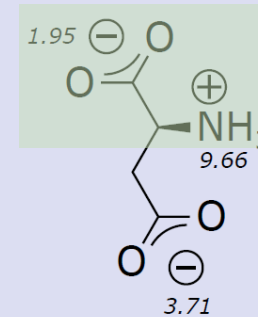
Lys K



Отрицательно заряженные

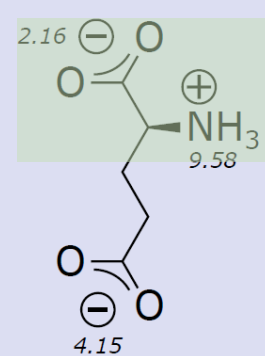
Аспартат

Asp D



Глутамат

Glu E



Заряженные остатки = «очень полярные»,
у них не частичный заряд (δ^+ или δ^-), а
полноценный!

Источник рисунка:

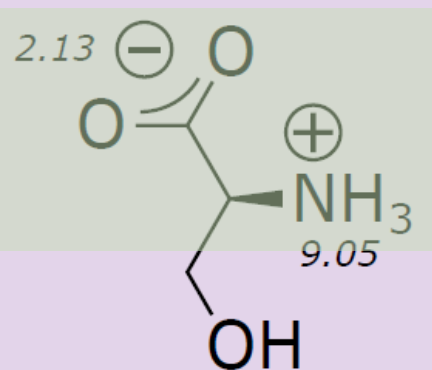
https://en.wikipedia.org/wiki/Amino_acid

Аминокислоты с полярными боковыми цепями

Серин

Ser

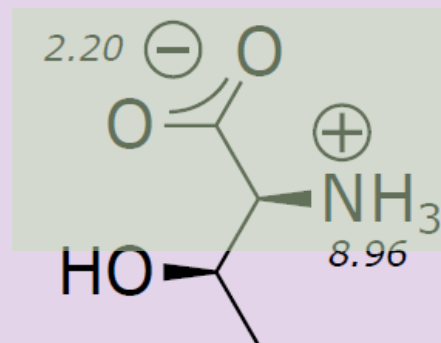
S



Треонин

Thr

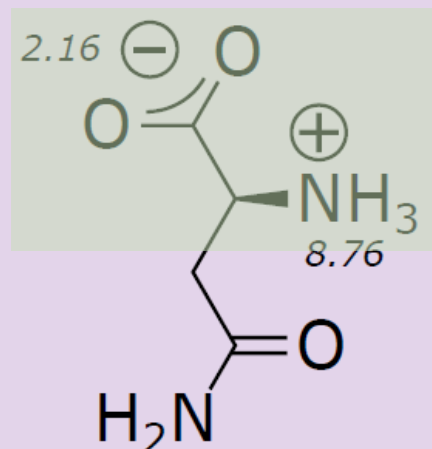
T



Аспарагин

Asn

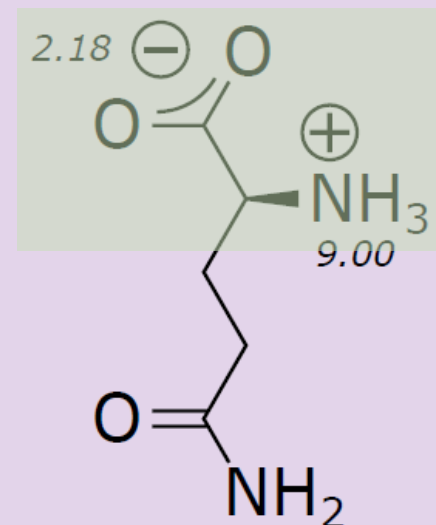
N



Глутамин

Gln

Q

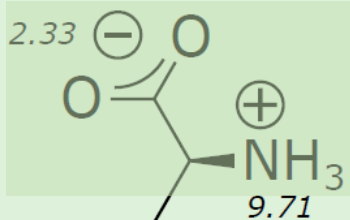


Охотно образуют водородные связи между собой или с молекулами воды – и как доноры, и как акцепторы

Аминокислоты с неполярными боковыми цепями

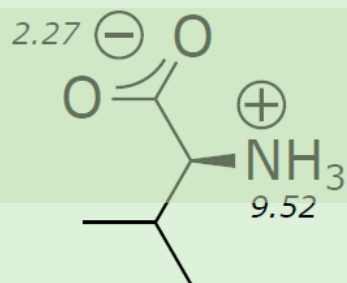
Аланин

Ala A



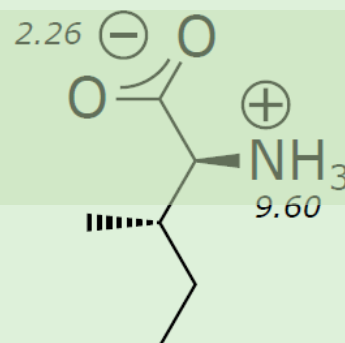
Валин

Val V



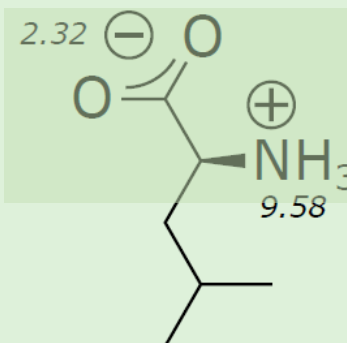
Изолейцин

Ile I



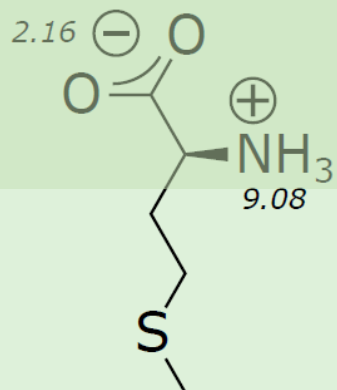
Лейцин

Leu L



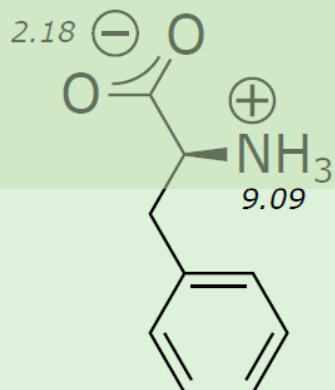
Метионин

Met M



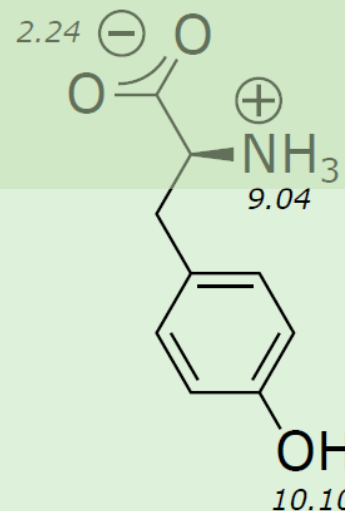
Фенилаланин

Phe F



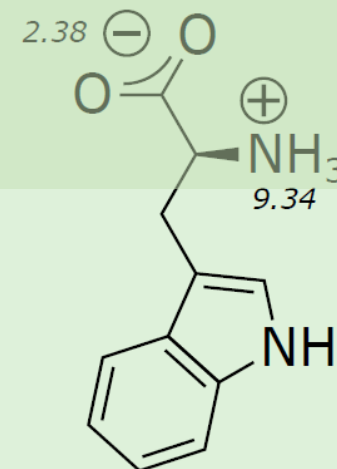
Тирозин

Tyr Y



Триптофан

Trp W



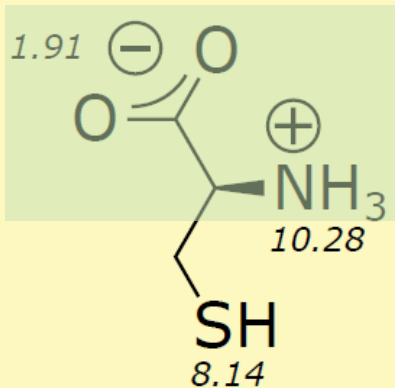
Источник рисунка:

https://en.wikipedia.org/wiki/Amino_acid

«Особые случаи»

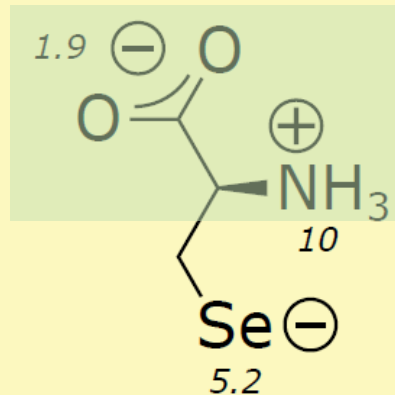
Цистеин

Cys C



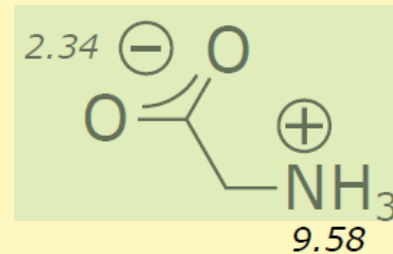
Селеноцистеин

Sec U



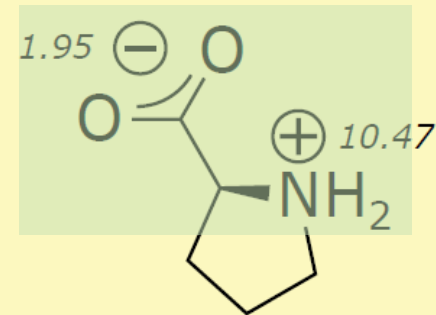
Глицин

Gly G



Пролин

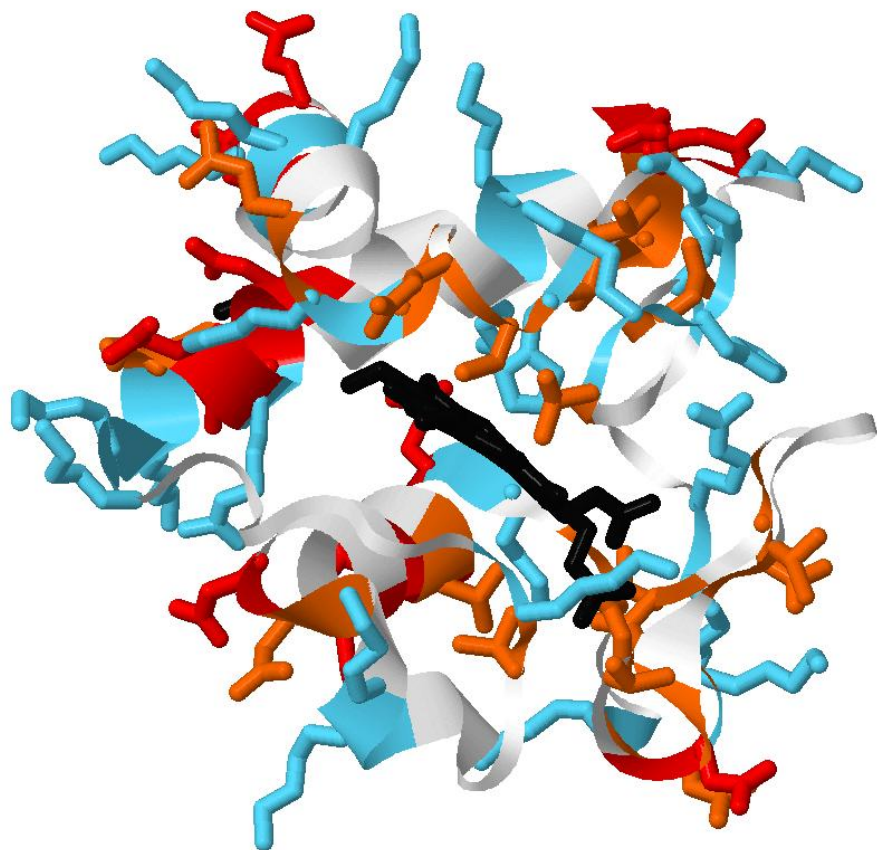
Pro P



Боковая цепь цистеина тоже может образовывать разные водородные связи

Mazmanian K. *et al.* (2016) Preferred Hydrogen-Bonding Partners of Cysteine: Implications for Regulating Cys Functions. *J. Phys. Chem. B.*, 120:39, 10288–10296.

С полярными боковыми цепями нужно что-то делать



Цитохром с лошади
(PDB:1hrc)

Lys, Arg, His Asn, Gln, Ser,
Asp, Glu Thr

- У белков обычно много полярных групп.
- Способные к образованию водородных связей группы белка **в воде** могут быть свободно экспонированы наружу:
 - пептидная связь в петлях;
 - полярные остатки.
- Внутри мембраны это энергетически невыгодно: этим группам не с кем образовать связь

Как поместить белок в мембрану?

Требование:

все способные образовывать водородные и ионные связи остатки должны быть задействованы

Решение, 1 часть:

Упаковать главную цепь белка в структуру, где все возможные водородные связи уже образованы

1а) Одна или несколько α -спиралей, пронизывающих мембрану
(чаще всего)

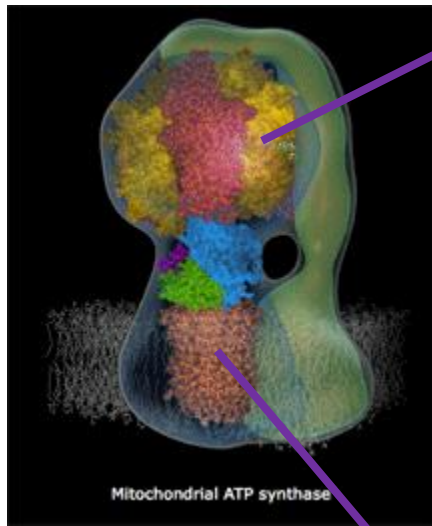
1б) Циклический β -лист

Решение, 2 часть:

Убрать из мембраны способные образовывать водородные связи (Ser, Thr, Asn, Gln, Cys) и особенно заряженные (Arg, Lys, Asp, Glu, His) остатки

! Если такие остатки встречаются посередине мембраны – они должны взаимодействовать с другими молекулами (например, образовывать олигомерный комплекс, координировать гем)

Мембранные белки отличаются по сиквенсам



Mitochondrial ATP synthase

```

L I S I T D G Q I F L D S H L A A G N Q R P A V D V G L S V S R V G G K A Q P A V L R E V A G R L R L E Y S Q F L E L E M F T R F G G I G D S H V R
V I S I T D G Q I Y L E P D L F F A G I R P A I N V G I S V S R V G G N A Q T K A T K S V S G S L R L D L A A F R E L E A F A Q M G T E L D K A T Q
V I S I T D G Q I F L E S D L F N A G I R P A I N A G I S V S R V G G A A Q T K V I K K L G G G V R L A L A Q Y R E L A A F A Q F A S D L D E A T R
V I S I T D G Q I F L E T S L F N A G I R P A I N A G I S V S R V G G A A Q T K L I K N L S G G I R T D L A Q Y R E L A A F A Q F A S D L D E A T R
V I S I T D G Q I F L E T S L F N A G I R P A I N A G I S V S R V G G A A Q T K L I K N L S G G I R T D L A Q Y R E L A A F A Q F A S D L D E A T R
V I S I T D G Q I F L T T E L F N S G I R P A V D P G I S V S R V G G S A Q C K V I K K L A G G I R T A L A Q Y R E L A A F A Q F A S D L D E T T R
V I S I T D G Q I F L E T D L F N S G I R P A V N A G I S V S R V G G A A Q T K I V K K L G G G I R L A L A Q Y R E L A A F S Q F A S D L D E A T R
V I S I T D G Q I F L E T D L F N S G L R P A V N P G I S V S R V G G A A Q T K I I K K L S G G I R T A L A Q Y R E L A A F S Q F A S D L D D A T R
V I S I T D G Q I F L E S A M F N S G I R P A V N A G I S V S R V G G A A Q T K I I K K L S G G I R T A L A Q Y R E L A A F A Q F A S D L D E A T R
V I S I T D G Q I F L E T N L F N S G I R P A M N A G I S V S R V G G A A Q T K I M K K L G G N I R L A L A Q Y R E L A A F A Q F A S D L D E A T R
V I S I T D G Q I F L E T S S F N A G I R P A M N A G I S V S R V G G A A Q T K I V K K L G G G I R L A L A Q Y R E L A A F A Q F A S D L D E A T R
L I S I T D G Q I Y L S P Q L V Q K N Q F P A V H Q G L S V S R V G S K A Q S R A L R K V A G N L R V T L S Q F E E L E D F A R F G T R L D D A T R
L I S I T D G Q I Y L S P Q L V R K N Q F P A V D L G L S V S R V G S K A Q N R T L R G V S G N L R V T L S Q F E E L E D F A R F G T R L D D V T R
L I S I T D G Q I Y L S P T L F R K G V L P A I D V G R S V S R V G G K T Q L P A Y R V V A G D L R L T Y S Q F E E L E R F A R F S S Q L D E D T R
L I S I T D G Q I Y L S P Q L F Q K G I L P A V D V G R S V S R V G G K T Q L P A Y R A V A G D L R L S Y S Q F E E L E A F S R F S S R L D S E T L
L I S I T D G Q I Y L S P E L F Q K S I F P A V D V G K S V S R V G G K T Q L A A Y Q A V S G A L R L A Y A Q F Q E V E V F A R F G T Q L D E Q T K
L V S I T D G Q I Y L T P D L F Q K G I F P A V D V G K S V S R V G G K A Q L P A Y R D V A G D L R L S Y T Q F E E L E S F A R F G T R L E E S T R
L I S I T D G Q I Y L S P D L F Q K G V L P A V D V G K S V S R V G G K T Q L P A Y S A V A G D L R L S Y S Q F Q E V E V F A R F G T Q L D E E T R
L I S I T D G Q I Y L S P D L Y Q K G I L P A V S V G K S V S R V G G K T Q L R A Y G E V A G D L R L S Y S Q F Q E V E V F A R F G T Q L D E D T R
    
```

```

A T E I G I G L M I G L G A A G A C I G I G I M C S F L E G A A R Q P E M I F T L D S K V F L L L G L I D A S F I I G V G L A M L F A F G N F L
G L V A L A C G L I V G L G A I G A S I G I A L M G G K F L E A S A R Q P E L M N D L Q T K M F I L A G L I D A A F L I G V A I A L L F A F A N P F
G L V A L A C G I I V G L G A L G A S I G I A L M G G K F L E S S A R Q P E L M N E L Q T K M F I L A G L I D A A F L I G V A I A L L F A F A K P F
- - V I I A A S I M I G L G A L S T G I G F A L L G G K L L E S T A R Q P E L A P Q L Q T K T F L M A G L L D A V F M I G V G I A M Y L I F V - - -
G N L I I A V G I L I G L C A L G P A I G F G L L G G K F L E S A A R Q P E L A P Q L Q V K M F I V A G L I D A I A M I G V A I A L F L L F V E S A
S S T A I A V A L M I G L A A F G T A V G F A I L G G K F L E A S A R Q P E M S P A L Q T K M F I V A G L L D A I S M I A V G V A L F F V F A N P F
G M T A I A V A L L I G M G A L G T A I G F G L L G G K F L E G A A R Q P E M A P M L Q V K M F I V A G L L D A V T M I G V G I A L F M L F T N P L
- M T A I A V A L L I G L G A L G T A I G F G I L G G K F L E G A A R Q P E M I F M L Q V K M F I V A G L L D A V T M I G V G I A L F F T F A N P F
G L T A I A V A L L I G L G A L G T A I G F G I L G G K F L E G A A R Q P E M V F M L Q V K M F I V A G L L D A V T M I G V G I A L F F T F A N P F
A A S A V G A S T A M I A G I - G P G V G G Y A A G K A V E S V A R Q P E A K G I I S T M V L G Q A V A E S T G I Y S L V I A L I L L Y A N P F
I V S I L G A A L A V S F G A L G P A L A E G R A V A A A M D A I A R Q P E A A G T L S R T L F V G L A M I E T M A I Y C L V V A V L L L F A N P F
A I S I F T A G F T I A I G C I G P S L A E G R A A A A I A A I A D Q P D A A P T L S R T L F V S L A M I E S T A I Y C F V V A M I L I F A N P F
A I S I F T A G L T I A I G S L G P A L G E G R A A A A I I A A I A D Q P D A A P T L S R T L F V S L A M I E S T A I Y C F V V A M I L I F A N P F
M A S I V I S G L T I A I G S I G P A L G E G R A L S D A L S A L A D Q P D E A N T I T R V L F V G M A L V E S T A I Y C F V I T L I L I F A N P F
S V A M V T A G I T I A I G S I G P A L G E G M A V A R A L G A I A D Q P D K A N M I T R T L F V G L A M V E S T A I Y C L V V S M I L L F V N P F
M V S I I M A G L T I A I G S I G P A I A E G W A V A R A L G A M A D Q P D Q A N T I T R T L F V G L A I I E S T A I Y C F V V S M I L I F A N P F
    
```

Источник анимации:
<http://www.mrc-mbu.cam.ac.uk/>

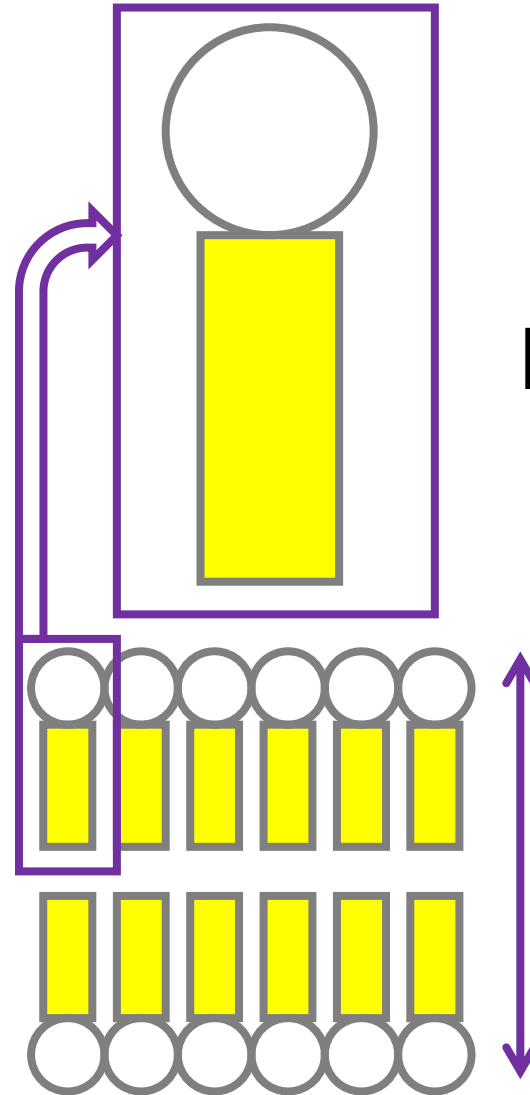
Два важных факта о клеточной мембране

(1)

Клеточная мембрана предоставляет гидрофобное окружение молекулам, погруженным в нее (внутри нее содержится групп, которые способны образовывать водородные связи)

(2)

Клеточная мембрана всегда **ориентирована**, т.е. ее две стороны качественно различаются

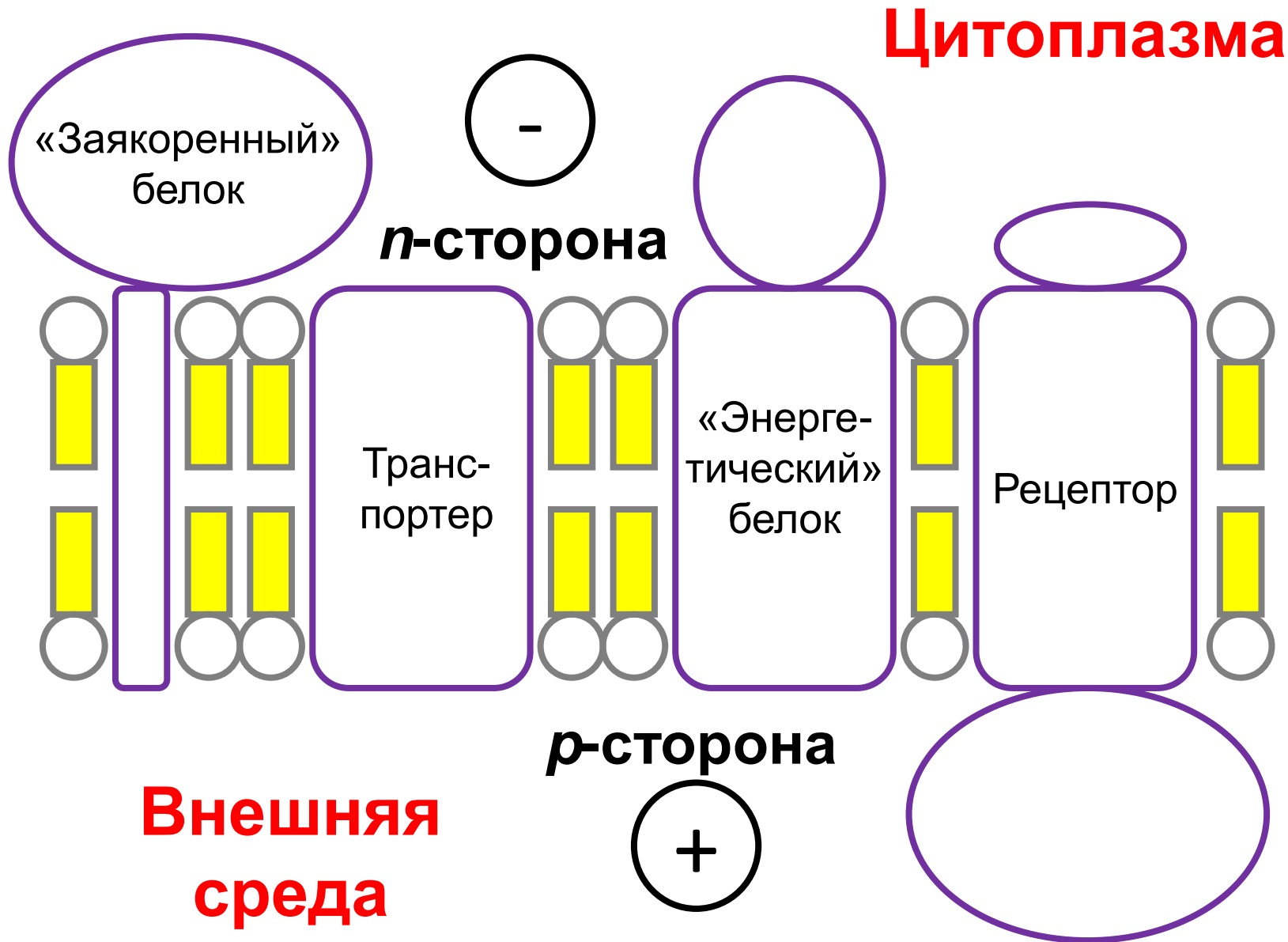


Полярная
«головка»

Гидрофобные
«ХВОСТЫ»

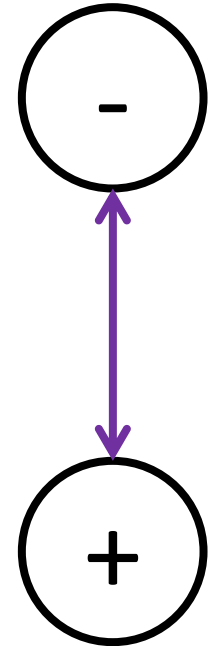
Липидный
бислой
~ 40Å

Ориентация мембраны и трансмембранные белки



Правило “positive-inside”

Часть белка, расположенная с ***n*-стороны** от мембраны (цитоплазма бактерии, матрикс митохондрии и строма хлоропласта по отношению к внутренним мембранам и т.п.), содержит больше **положительно заряженных остатков** (Lys, Arg, His)



Gunnar von Heijne (1992)

Membrane protein structure prediction: hydrophobicity analysis and the positive-inside rule

J Mol Biol, 225(2):487-494

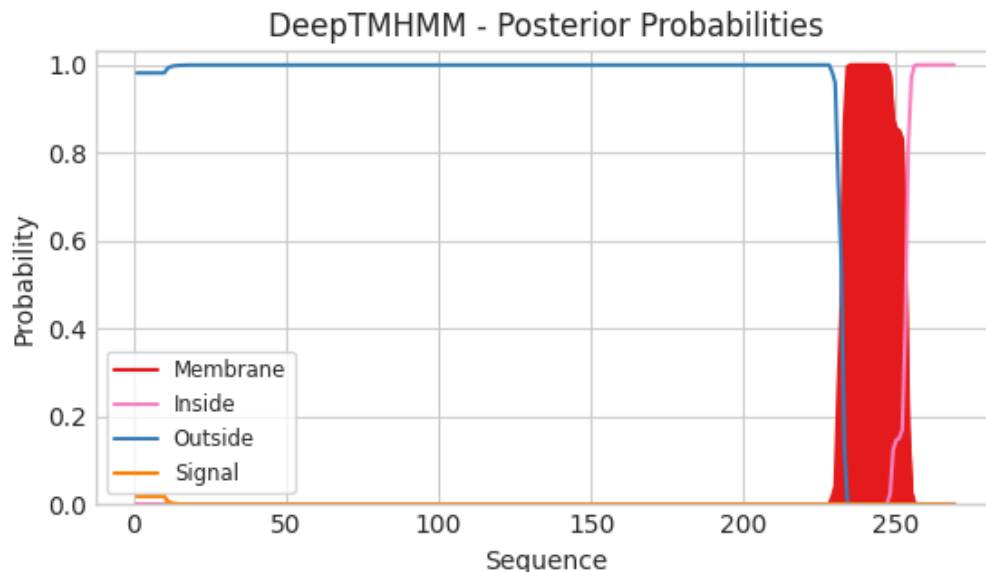
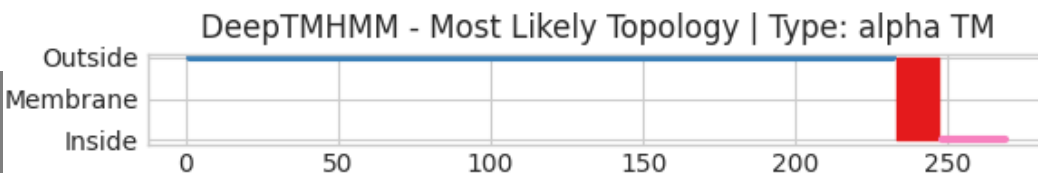
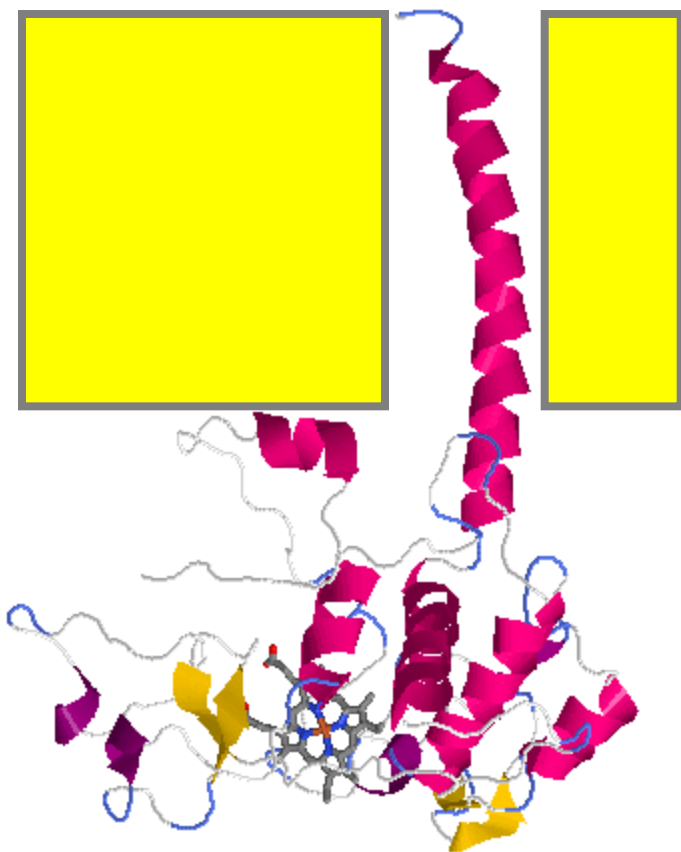


Сервис DeepTMHMM

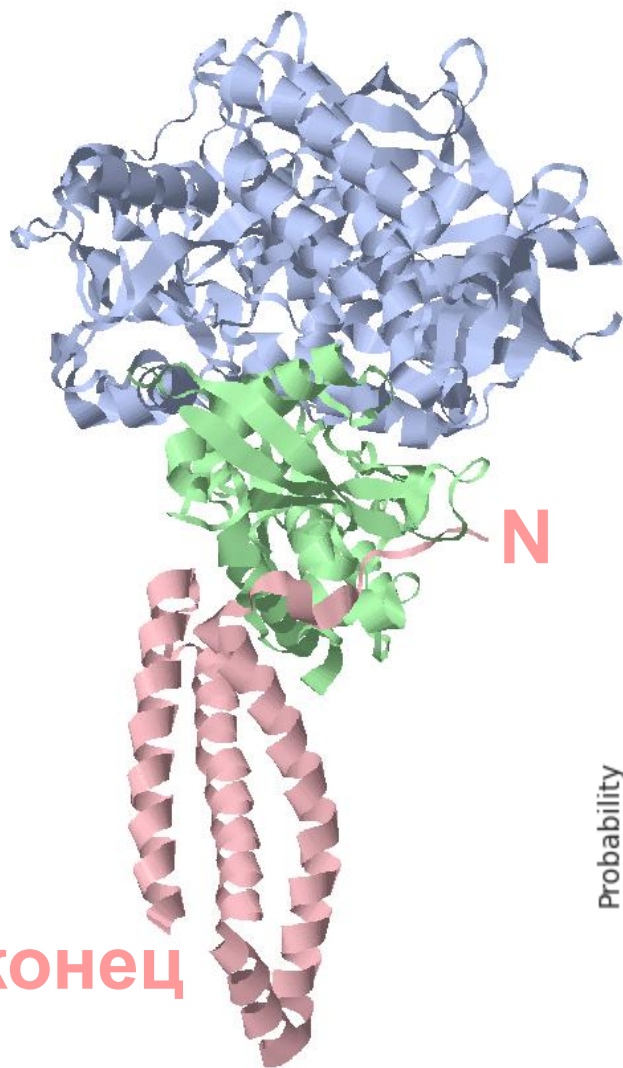
DeepTMHMM – программа для предсказания трансмембранных участков по последовательности

<https://dtu.biolib.com/DeepTMHMM>

PDB:2fyn, цепь B



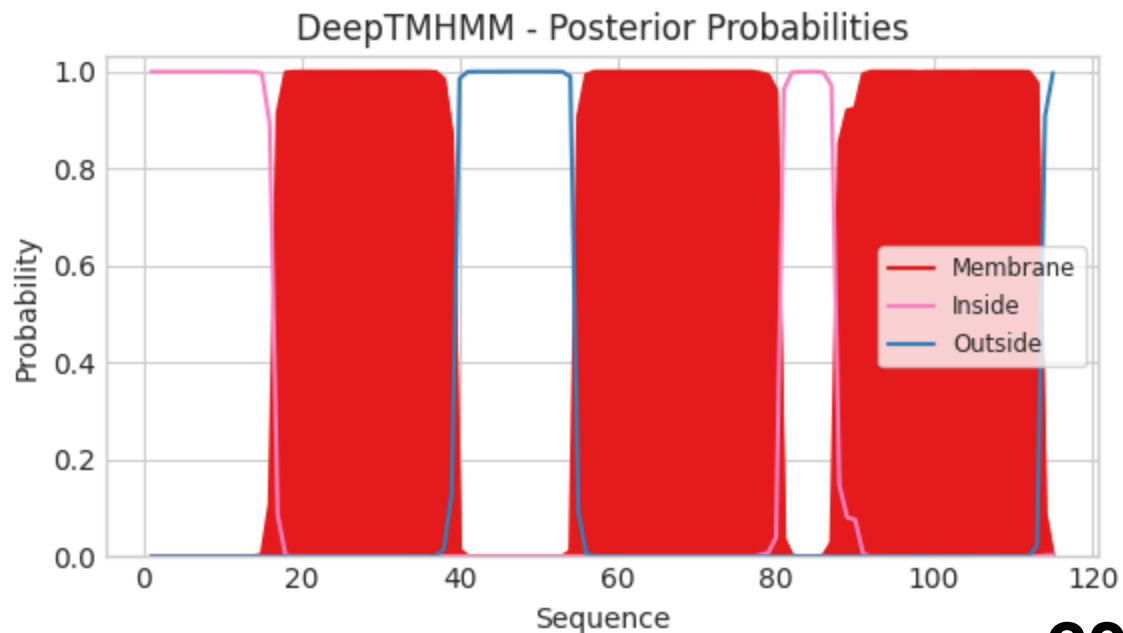
Пример: сукцинатдегидрогеназа



PDB:2wp9, цепь D

Топология:

2WP9_4	inside	1	16
2WP9_4	TMhelix	17	39
2WP9_4	outside	40	54
2WP9_4	TMhelix	55	80
2WP9_4	inside	81	87
2WP9_4	TMhelix	88	113
2WP9_4	outside	114	115



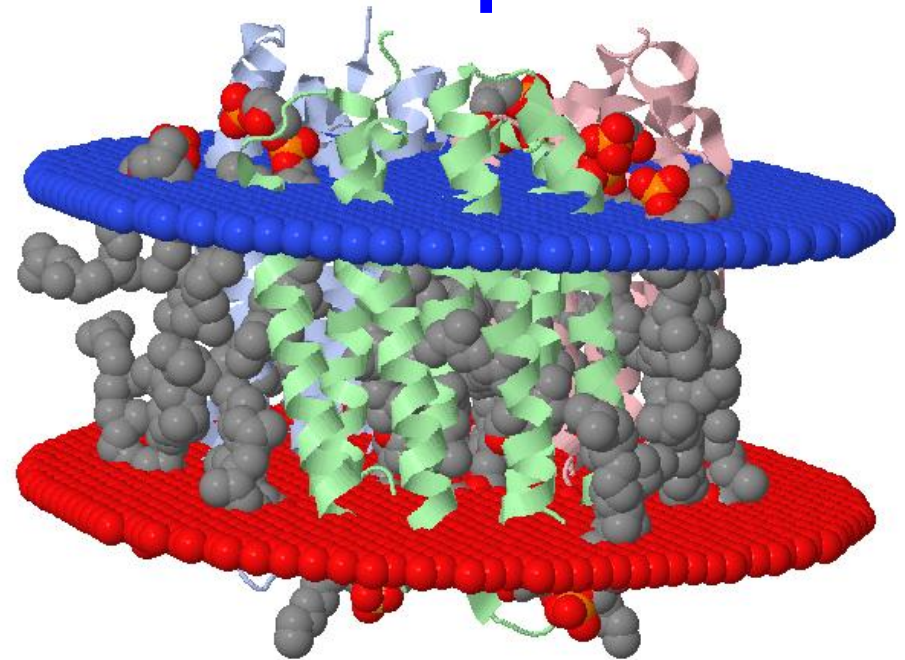
(Orientation of Proteins in the Membrane)

<http://opm.phar.umich.edu/>

- В базе данных содержатся предсказания о положении белков относительно мембраны
- Есть сервер (PPM) для создания предсказания для любого исходного белка по PDB-файлу

PDB:2zzl

***n*-сторона**



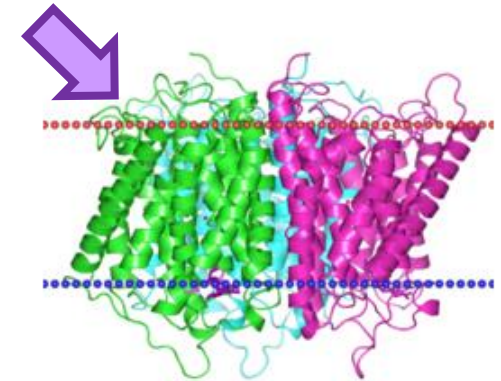
***p*-сторона**

База данных ОРМ

1u7g » Ammonia Channel

- **Type:** [1. Transmembrane](#) (3 classes)
- **Class:** [1.1. Alpha-helical polytopic](#) (105 superfamilies)
- **Superfamily:** [1.1.017. Ammonia and urea transporters](#) (2 families) [1.A.11 \(TCDB\)](#)
- **Family:** [1.1.17.01. Ammonia transporter Amt](#) (8 proteins) [1.A.11 \(TCDB\)](#)
- **Species:** [Escherichia coli](#) (240 proteins)
- **Localization:** [Bacterial Gram-negative inner membrane](#) (440 proteins)

1u7g » Ammonia Channel	
Hydrophobic Thickness	29.8 ± 1.3 Å
Tilt Angle	0 ± 0°
ΔG_{transfer}	-148.7 kcal/mol
Links to 1u7g	PDB Sum , PDB , SCOP , MSD , OCA , MMDB
Topology	subunit A (N-terminus out)
Resolution	1.40 Å
Other PDB entries representing this structure	1u77 , 1u7c , 1xqe , 1xqf , 2nmr , 2nop , 2now , 2npc , 2npd , 2npe , 2npg , 2npj , 2npk , 3c1g , 3c1h , 3c1i , 3c1j , 4nh2
Number of TM Secondary Structures	33



3D view in [Jmol](#) or [Webmol](#)

[Download Coordinates](#)

Topology in Bacterial Gram-negative inner membrane

3 transmembrane subunits	
A - Tilt: 7° - Segments:	1(11-32), 2(44-68), 3(98-120), 4(125-149), 5(164-179), 6(200-219), 7(227-251), 8(258-278), 9(281-299), 10(312-333), 11(349-377)
B - Tilt: 7° - Segments:	1(11-32), 2(44-68), 3(98-120), 4(125-149), 5(164-179), 6(200-219), 7(227-251), 8(258-278), 9(281-299), 10(312-333), 11(349-377)
C - Tilt: 7° - Segments:	1(11-32), 2(44-68), 3(98-120), 4(125-149), 5(164-179), 6(200-219), 7(227-251), 8(258-278), 9(281-299), 10(312-333), 11(349-377)