

Лекция 4. Биоинформатика трансмембранных белков (12 марта).

1.1 Вода и взаимодействие веществ с ней.

Молекула воды H_2O создает 4 водородные связи. Угол между атомами $\angle HON \approx 104^\circ$, создает асимметрию зарядов (δ^+ на H , δ^- на O). Молекулы воды полярны.

Определение. Полярное вещество — соединения, молекулы которых обладают электрическим дипольным моментом. Для полярных веществ, в сравнении с неполярными, характерны высокая диэлектрическая проницаемость, повышенные температура кипения и температура плавления.

Если поместить полярное вещество в воду, то оно интегрируется в сеть водородных связей и его нахождение в водной фазе будет энергетически выгодно. Если же поместить неполярное вещество (например, растительное масло) в воду, то вода будет взаимодействовать сама с собой, а вещество она «вытолкнет» (гидрофобный эффект).

1.2 Строение клеточной мембраны.

Основные компоненты:

- фосфолипиды: полярные гидрофильные «головки» (фосфат + глицерин) и гидрофобные «хвосты» (жирные кислоты),
- интегральные белки: пронизывают мембрану (трансмембранные домены),
- периферические белки: связаны с поверхностью мембраны.

Свойства мембраны:

- гидрофобная внутренняя среда (отсутствие водородных связей) в целом, но локально возможны гидрофильные участки (например, в порах для транспорта полярных молекул),
- наружная и внутренняя стороны различаются зарядом: наружная сторона мембраны заряжена положительно, внутренняя — отрицательно¹.

1.3 Трансмембранные белки.

Структурные требования:

- все полярные группы (способные к водородным связям) должны быть упакованы,
- для упаковки полярных групп в остовах трансмембранных белков полипептидная цепь сворачивается в α -спирали (чаще) или β -листы (например, порыны),

¹По этой причине трансмембранные белки ориентируются по правилу «positive-inside», см. далее.

- основная часть трансмембранных доменов гидрофобна, но есть исключения: β -бочонки (например, порины) могут содержать гидрофильные каналы для транспорта веществ.

Особенности аминокислотного состава:

- в трансмембранных доменах преобладают неполярные аминокислоты (Ala, Val, Leu, Phe),
- полярные (Ser, Thr, Asn) и заряженные (Arg, Lys, Asp) остатки исключаются или взаимодействуют с другими молекулами (например, в олигомерах).

1.4 Классификация аминокислот:

- заряженные боковые цепи:
 - положительные: Arg (R), Lys (K), His (H),
 - отрицательные: Asp (D), Glu (E);
- полярные: Ser (S), Thr (T), Asn (N), Gln (Q), Cys (C),
- неполярные: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Met (M), Phe (F), Trp (W),
- особые случаи:
 - глицин (Gly): малый размер, повышает гибкость,
 - пролин (Pro): нарушает α -спирали.

1.5 Правила упаковки белков в мембране.

Правило «positive-inside» — цитоплазматическая сторона (n-сторона) содержит больше положительно заряженных остатков (Arg, Lys).

В α -спиралях неполярные остатки идут подряд. В β -листах остатки чередуются (внутри-наружу).

Современные биоинформатические методы, такие как DeepTMHMM, используют алгоритмы машинного обучения для анализа гидрофобности аминокислотной последовательности и выявления участков, способных формировать трансмембранные α -спирали или β -листы. Это позволяет предсказывать не только наличие мембранных доменов, но и их ориентацию.