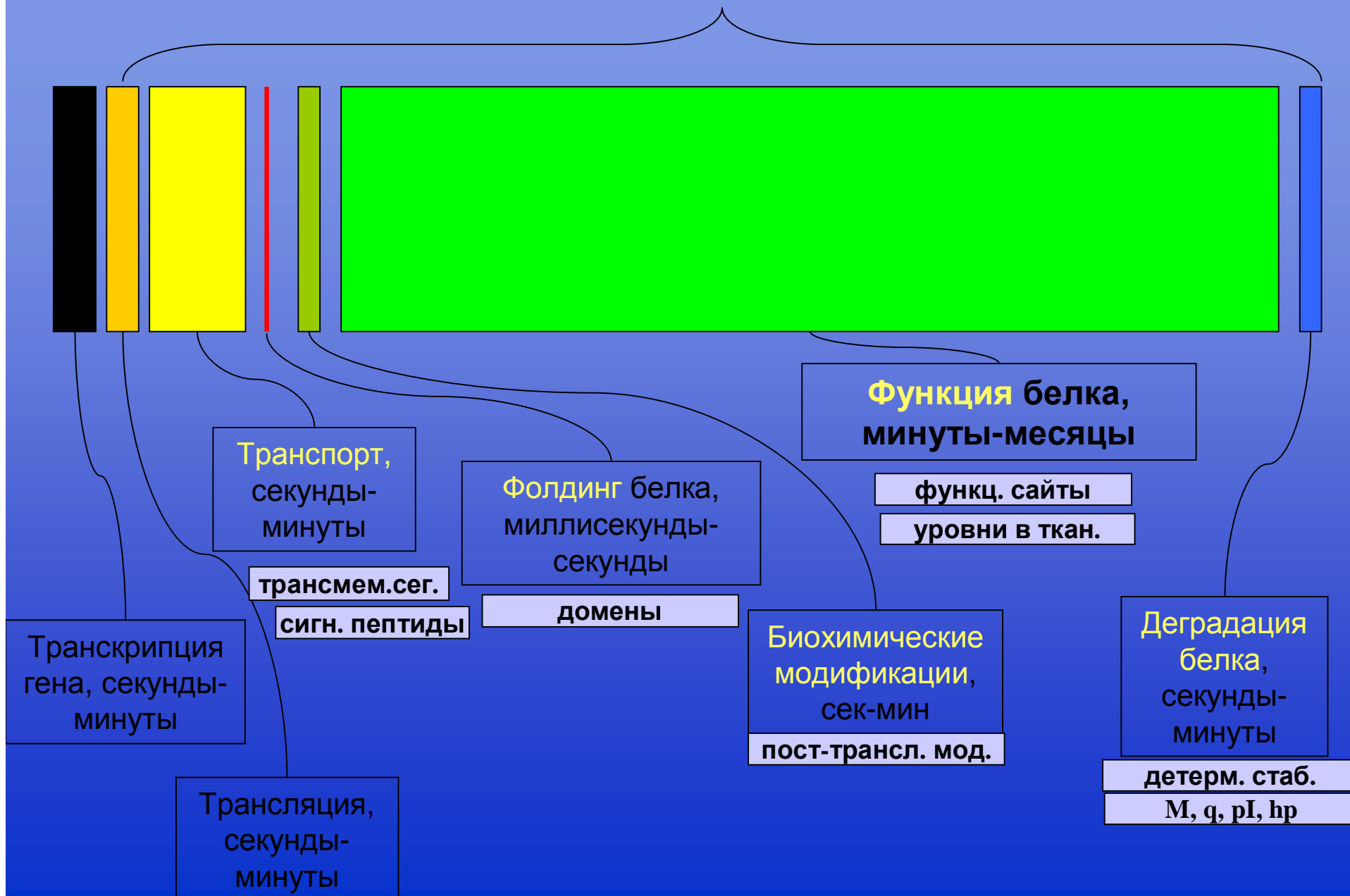
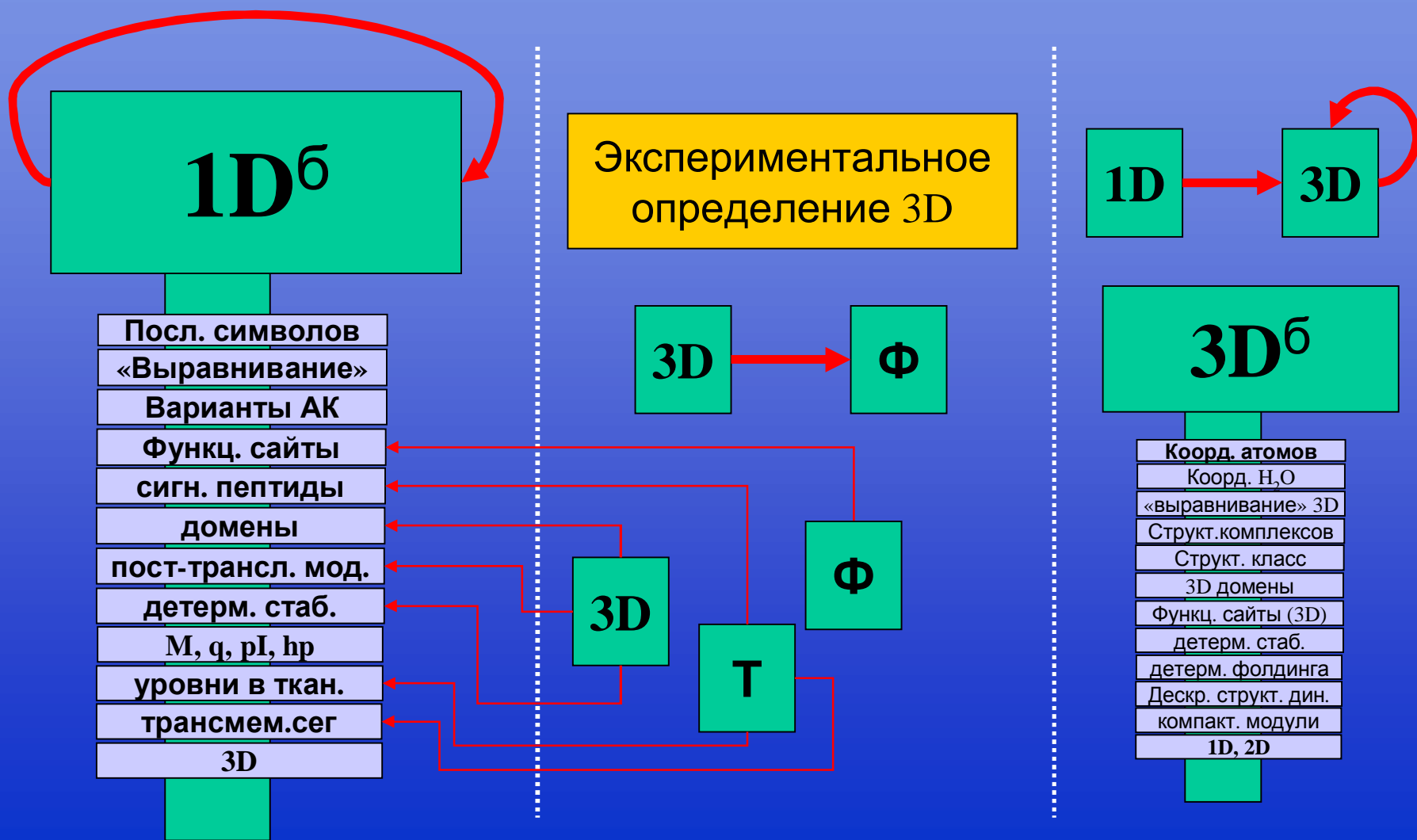


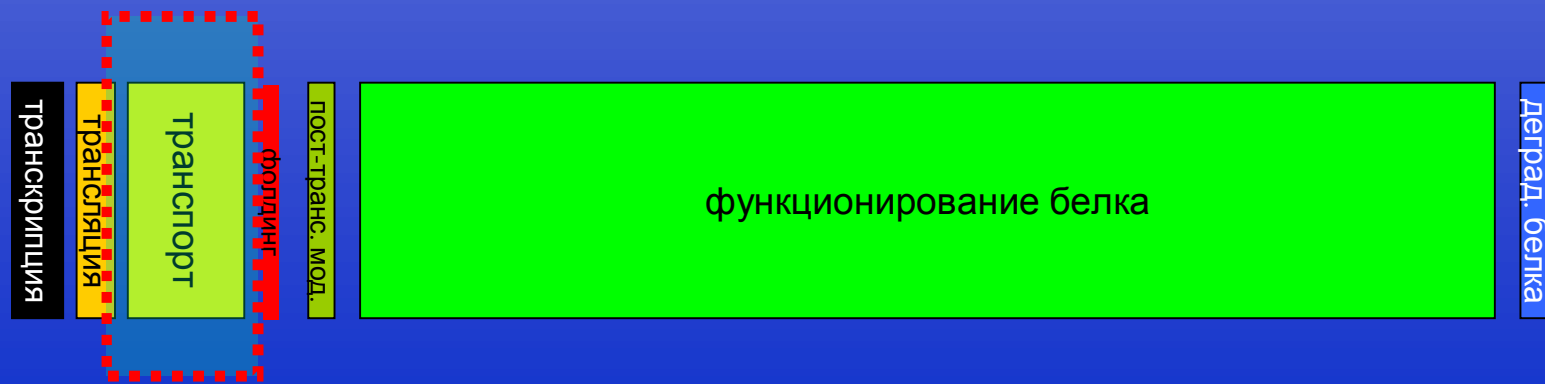
1D⁶ влияет на все эти процессы!



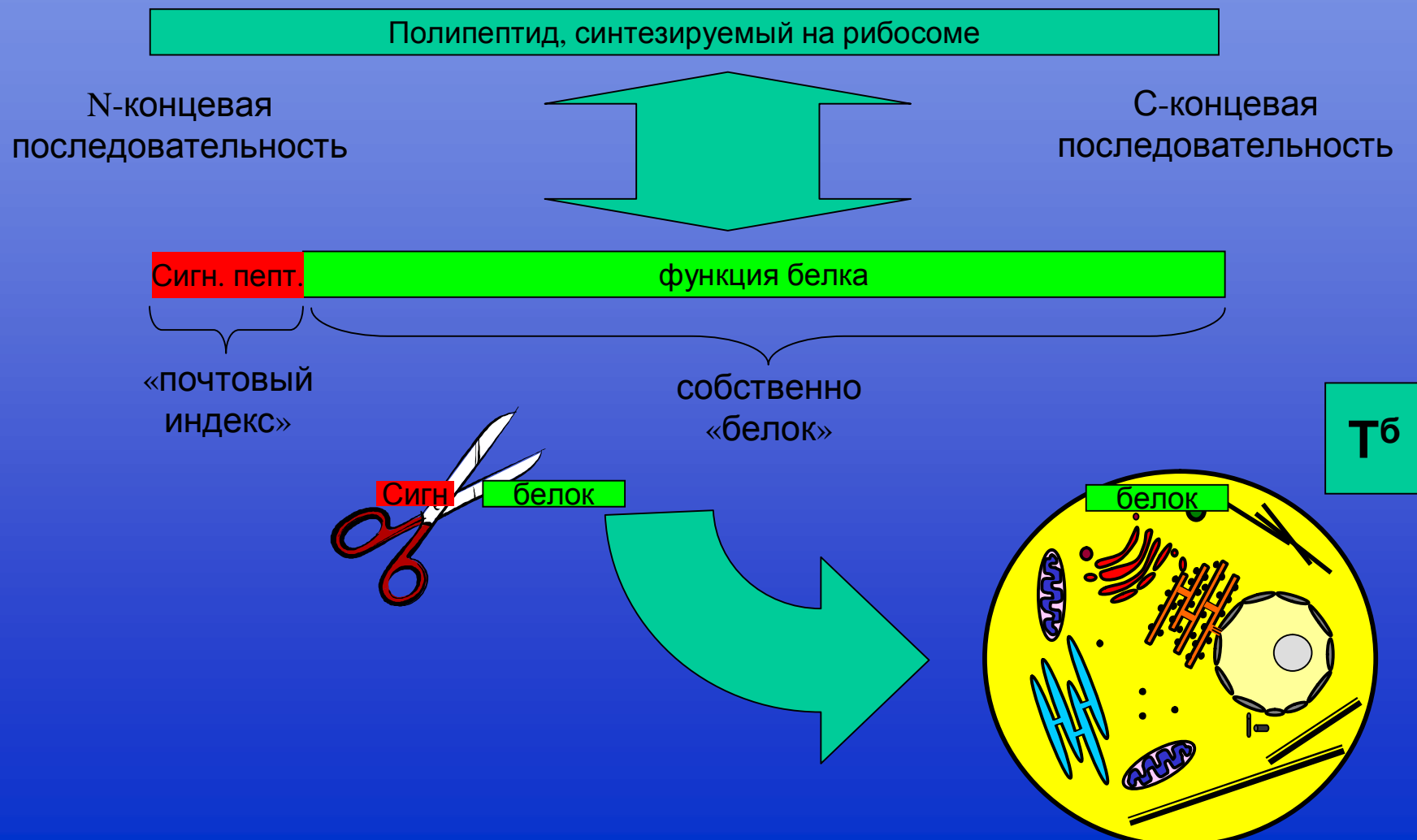
«Расшифровка» последовательности белка: решение задач $1D^b > 1D^b$ – один из подходов



Распознавание сигнальных пептидов (задача $1D^b > T^b$)



Сортировка белков по компартментам (органеллам) клетки

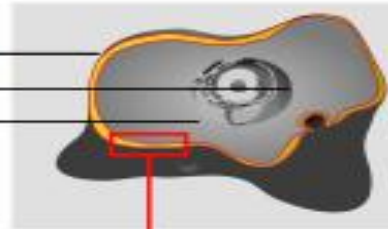


Трансмембранные спирали

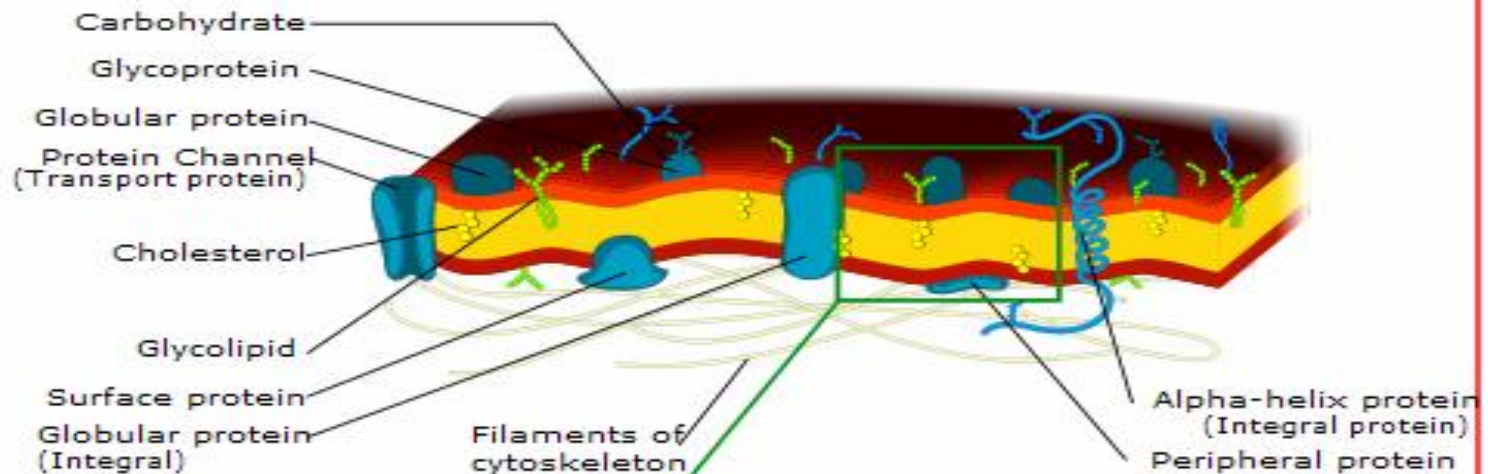


Cell

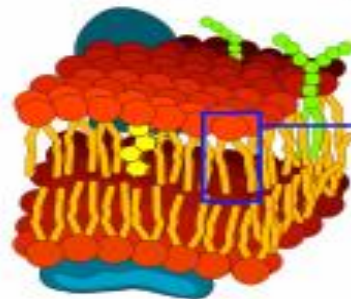
Extracellular fluid
Nucleus
Cytoplasm



Cell membrane



Phospholipid bilayer



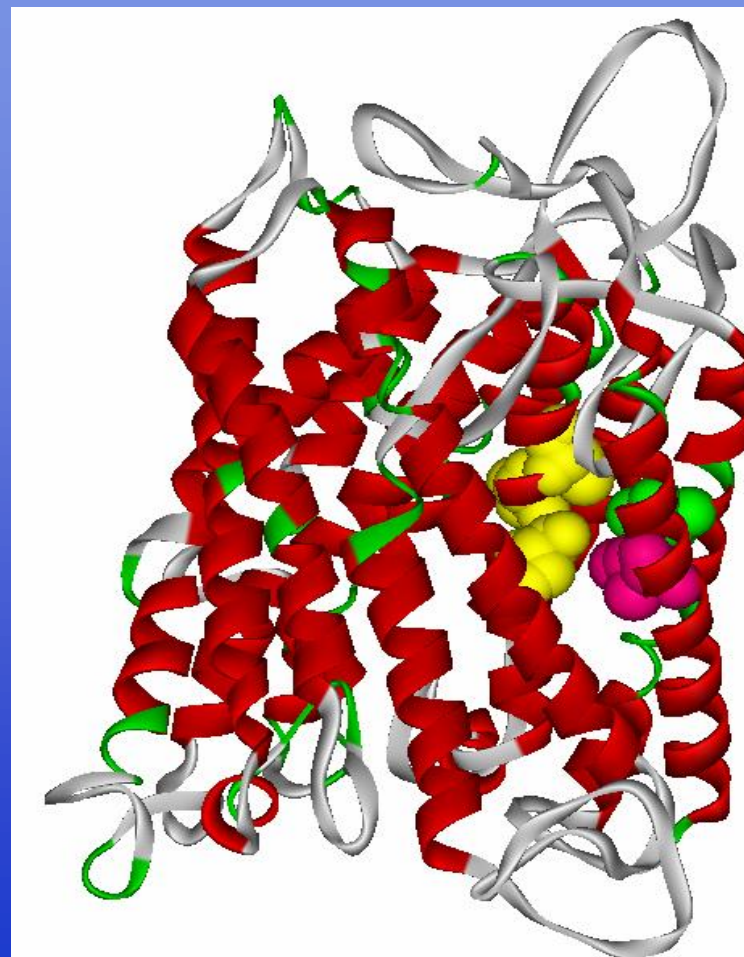
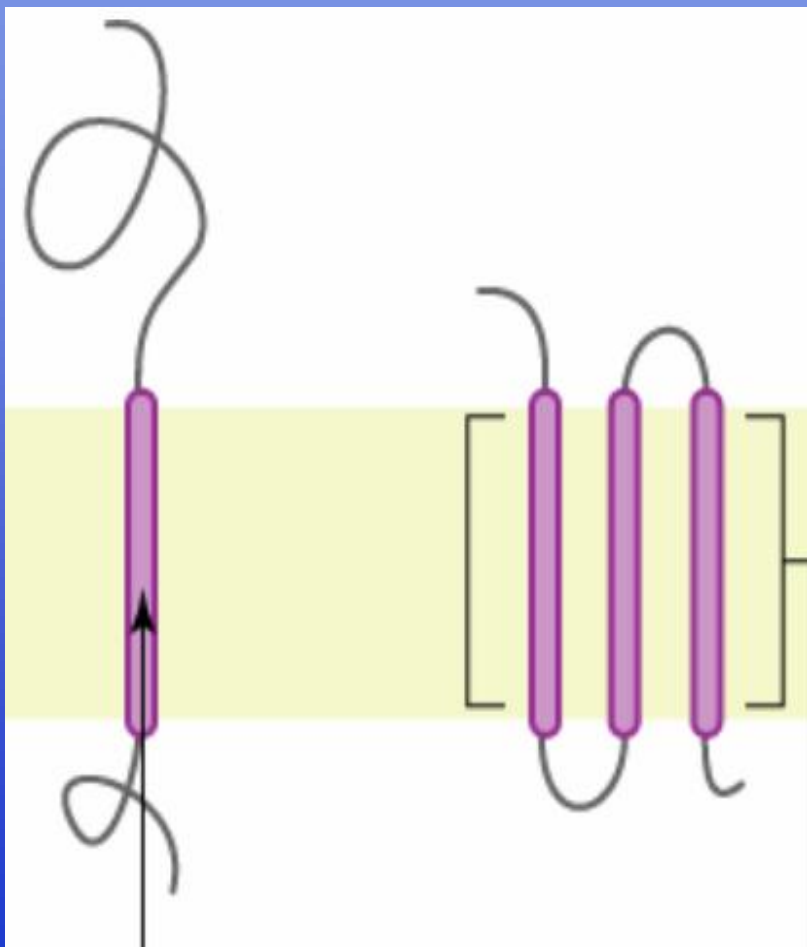
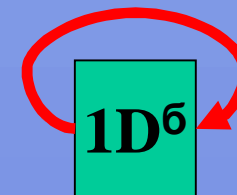
Phospholipid (Phosphatidylcholine)



Hydrophilic head

Hydrophobic tail

Распознавание трансмембранных спиралей



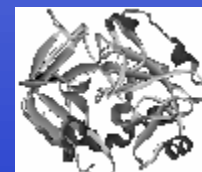
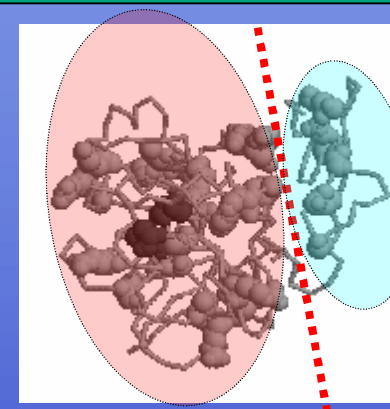
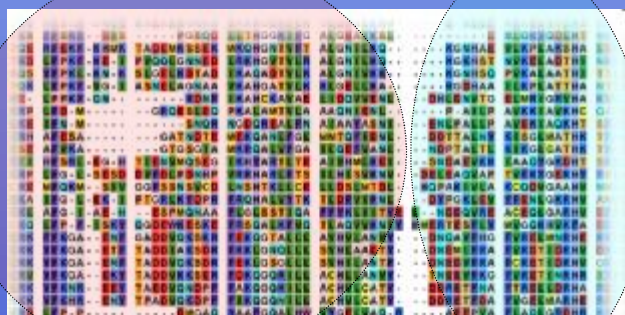
Разбиение на домены



Белок

Анализ
выравниваний 1D

Выравнивание и
визуальный анализ 3D



Сохранение 3D и некоторых аспектов функции целого
белка при разрезании на фрагменты

Пост-трансляционные модификации белков



Пост-трансляционные модификации

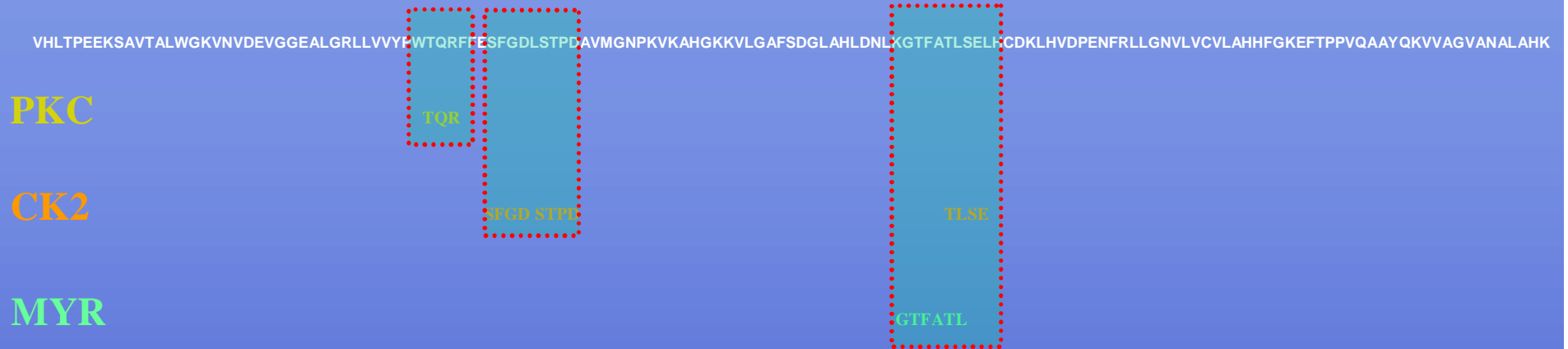
- Контролируемые (как правило) химические изменения структуры полипептидной цепи после синтеза белка на рибосоме
- Тонкая регулировка структуры, стабильности и функции белков в зависимости от процессов протекающих в клетке и вне ее
- Механизмы активации/инактивации ферментов (фосфорилирование)

- **ПМ контролируемые специальным ферментом *in vivo***
- acylation
 - acetylation
 - formylation
 - lipoylation, lipoate (C8)
 - myristoylation, myristate, (C14)
 - palmitoylation, palmitate, (C16)
- alkylation
 - methylation
 - isoprenylation
- gamma-carboxylation (Vitamin K)
- glycosylation, добавление гликозидов к ASN, SER, THR, LYS
- iodination (тироидные гормоны)
- nitrosylation
- phosphorylation (SER, THR, TYR, HIS)
- sulfation (TYR)
- selenoylation (CYS, MET)
- Протеолиз (удаление фрагментов белка)
- Добавление (фрагментов) белков
 - ISGylation, ISG15 (Interferon-Stimulated Gene 15)
 - SUMOylation, SUMO protein (Small Ubiquitin-related MOdifier)
 - ubiquitination, ubiquitin.
- **ПМ приводящие к структурным изменениям**
 - протеолиз
 - синтез дисульфидных мостиков
 - изомеризация пролина
- **Неферментативное гликозилирование (гликирование)**

Более полный список
известных П.М.

<http://www.uniprot.org/docs/ptmlist>

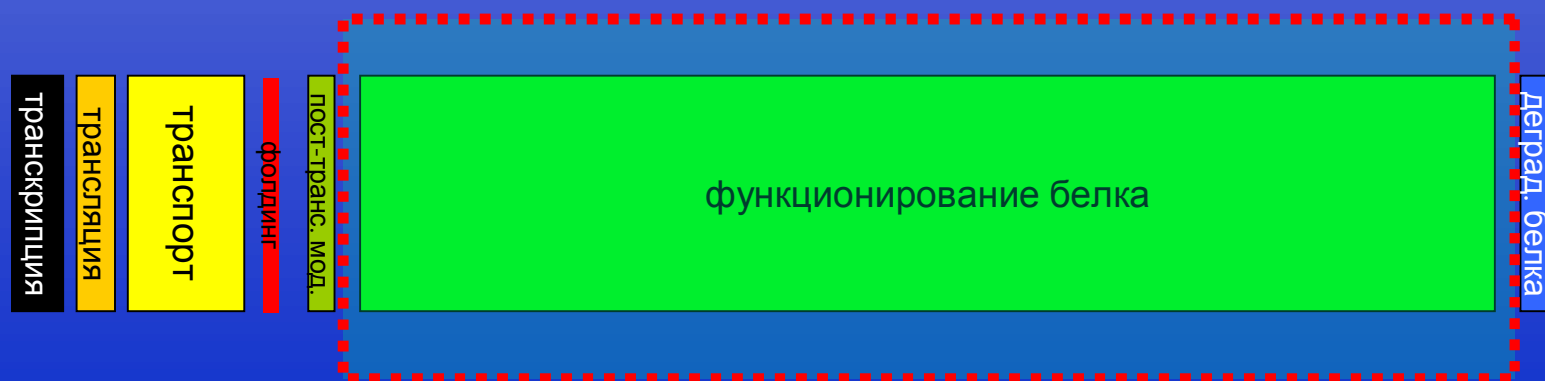
Пример: сайты ПМ в 1D гемоглобина



Задачи распознавания



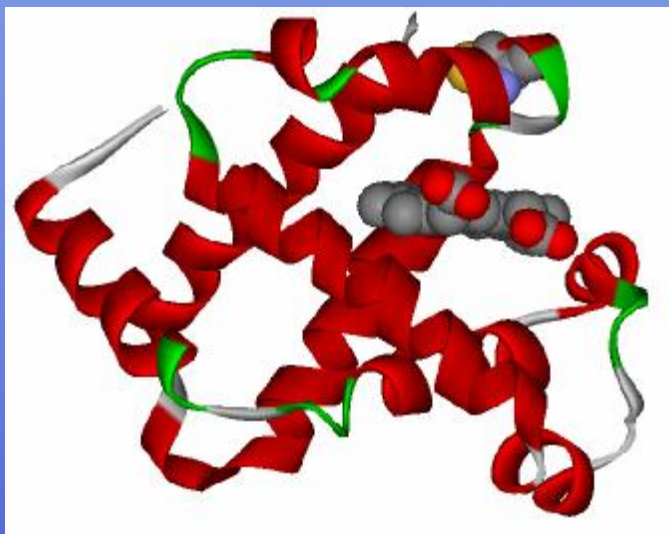
Установление функциональных сайтов и «функционально-значимых участков»



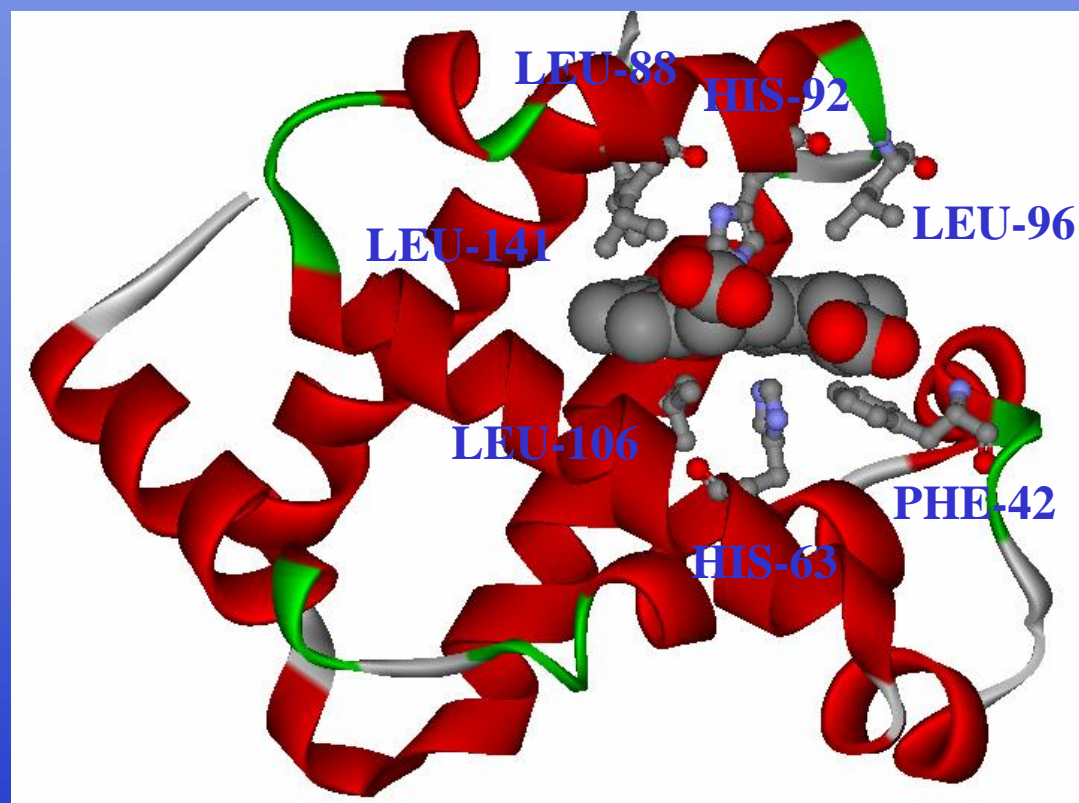
Функциональные сайты/участки

- Ф-сайты/участки существуют как
 - пространственные конфигурации определенных аминокислотных остатков (3D)
 - как подпоследовательности 1D, соотв. спискам этих остатков
- Ф-сайты различных типов могут встречаться в одной белке

Пример: сайт связывания гема

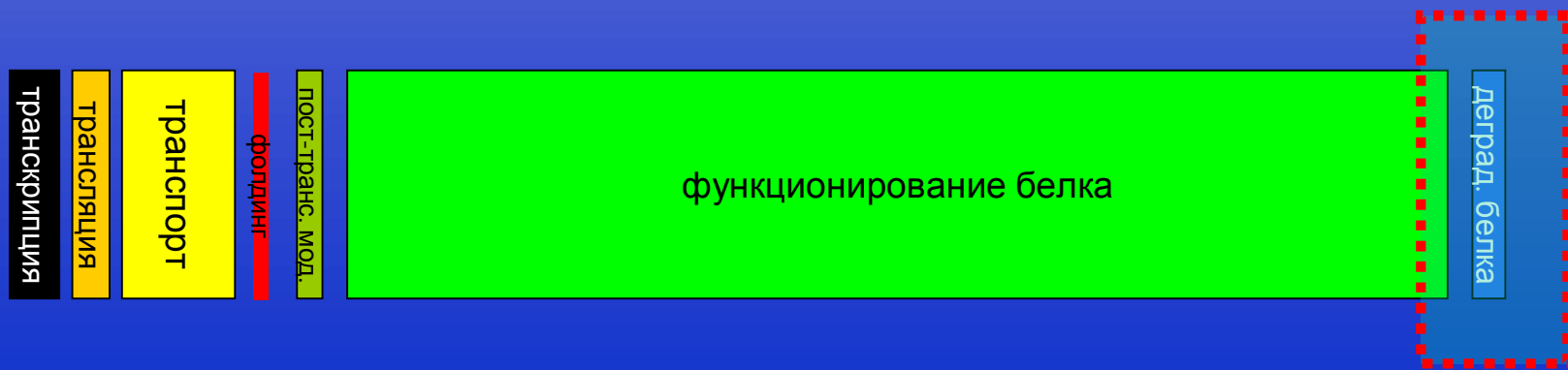


PHE-42, HIS-63, LEU-88,
HIS-92, LEU-96, LEU-106,
LEU-141



VHLTPEEKSAVTALWGKVNVDVEVGGEALGRLLVVYPWTQRFFESFGDLSTPDAVMGNPKVKAHGKKVLGAFSDGLAHLNLIKGTFFATLSELHCDKLVHDPENFRLLGNVLVCVLAHHFGKEFTPPVQAAYQKVVAGVANA LAHK

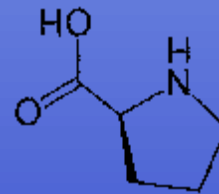
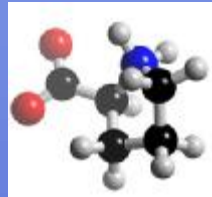
О 1D детерминантах стабильности белка



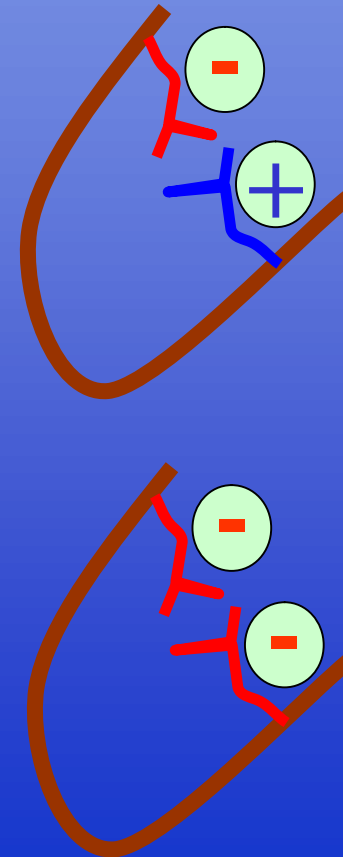
Детерминанты стабильности

1D

- Снижение гибкости цепи
 - доб. пролина
 - уд. глицина
- Увеличивают стабильность
 - Ile, Arg, Glu, Lys
- Уменьшают
 - Ser, Asn, Gln, Thr, Met



3D



Экспериментальная информация о стабильности структур белков

- Исследование термостабильности белков ($t_{1/2}$, ΔG), под контролем ЯМР/активности белка
- Белки бактерий-термофилов
- Мутационные эксперименты, измерение $\Delta\Delta G_{\text{мут}}$
- Разупорядоченные участки в структурах белков (disordered regions)

Задачи

- Термостабильность, $\Delta\Delta G_{\text{мут}}$
 - 1D + мут → прогнозирование эффектов мутаций
 - 3D + мут → (биофиз. моделирование)
- Белки термофилов
 - 1D^{терм}, 1D^{мез} → установление детерминант стабильности
- 1D → Разупорядоченные участки
- **Белковая инженерия – создание белка с заданными активностью и стабильностью**