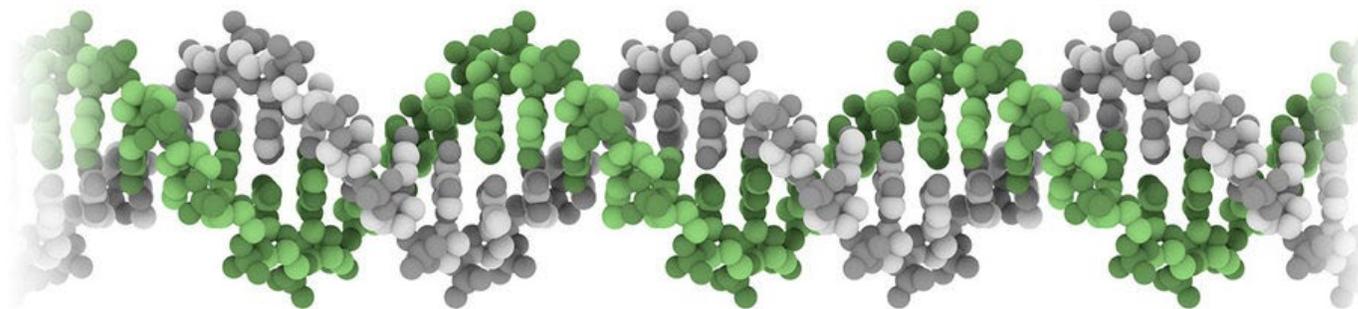
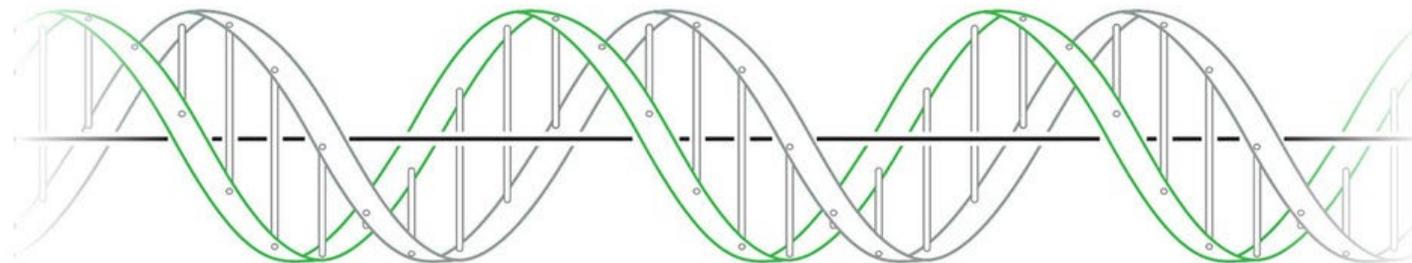


А.В.Чертович

Введение в физику полимеров, часть 1.



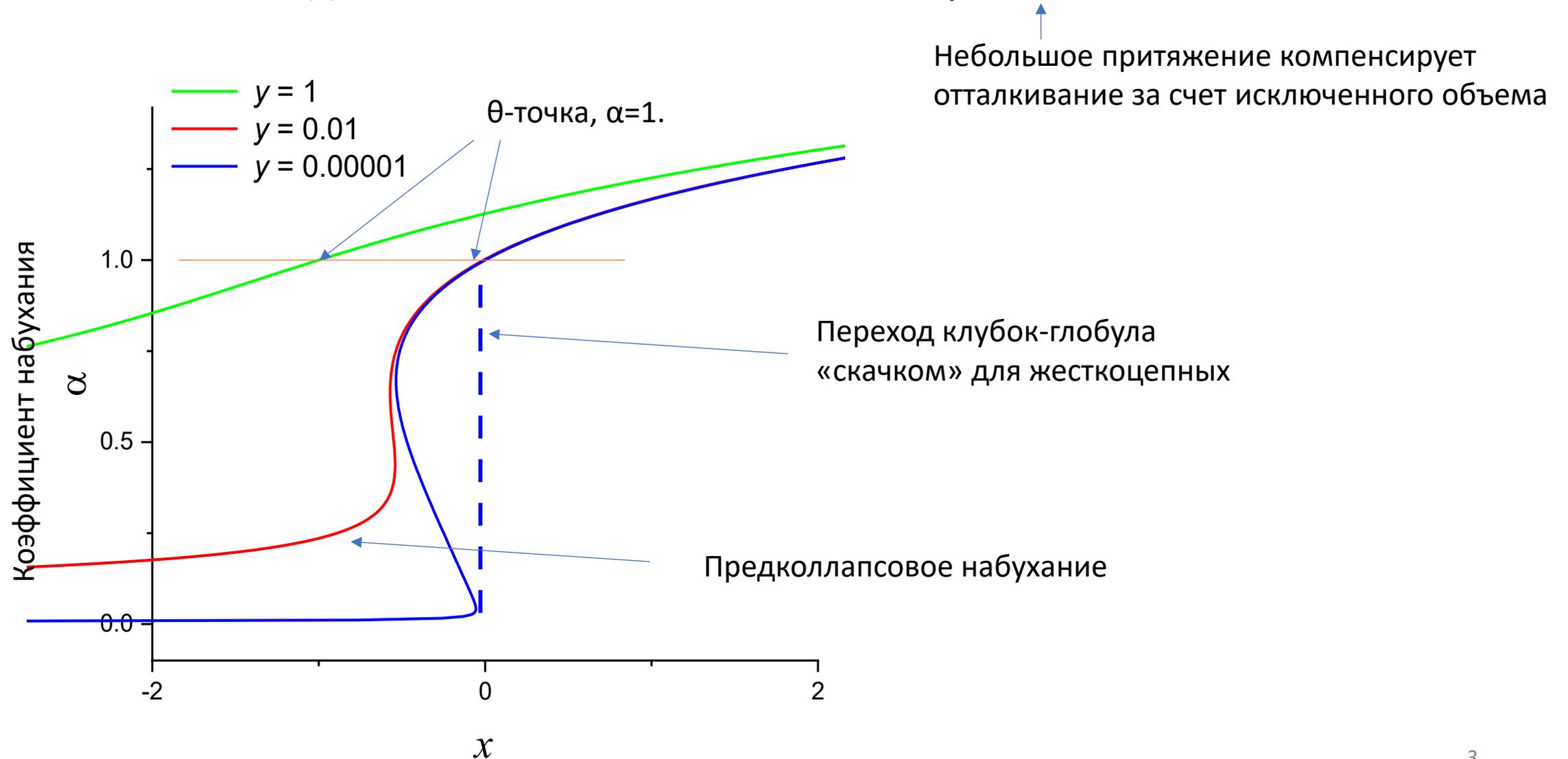
Биомакромолекулы

Контрольные вопросы по прошлой лекции

1. Что такое хороший и плохой растворитель?
2. Чему равен размер глобулы?
3. Что такое тета-точка.
4. Из каких слагаемых состоит свободная энергия для перехода клубок-глобула?
5. Что такое термочувствительные полимеры?
6. Что такое эффект сонерастворимости?
7. Какая статистика конформации участков цепи внутри глобулы? Почему?
8. Как влияет жесткость полимерной цепи на переход клубок-глобула?

Дополнительные обсуждения:

1. Тета-точка не всегда в точке $V = 0$, коллапс обычно при $V < 0$



2. Скейлинг = самоподобие и фрактальная размерность?

Фрактал – объект, множество, обладающее свойством самоподобия.

Фрактальная размерность d_f – мера «изрезанности» объекта, насколько он неплотно заполнен: $N(R) \sim R^{d_f}$



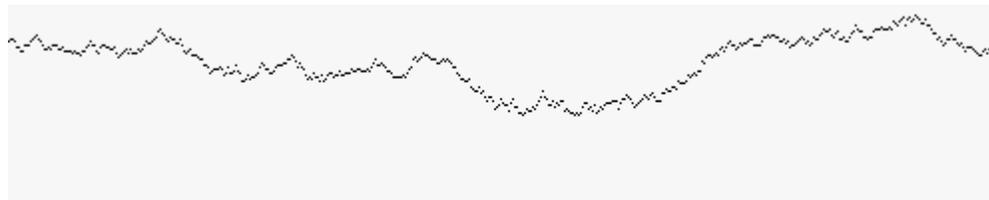
Набухшая цепь: $R \sim N^{\frac{3}{5}}$
 $N \sim R^{\frac{5}{3}}, d_f = \frac{5}{3}$

Идеальная цепь: $R \sim N^{\frac{1}{2}}$
 $N \sim R^2, d_f = 2$

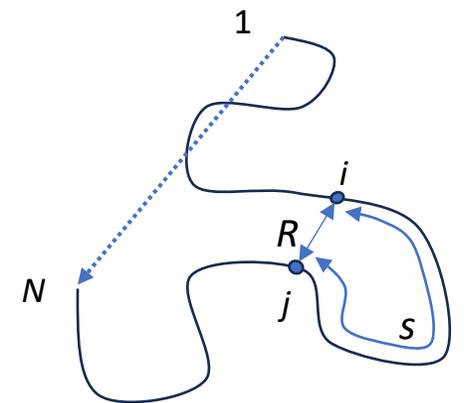
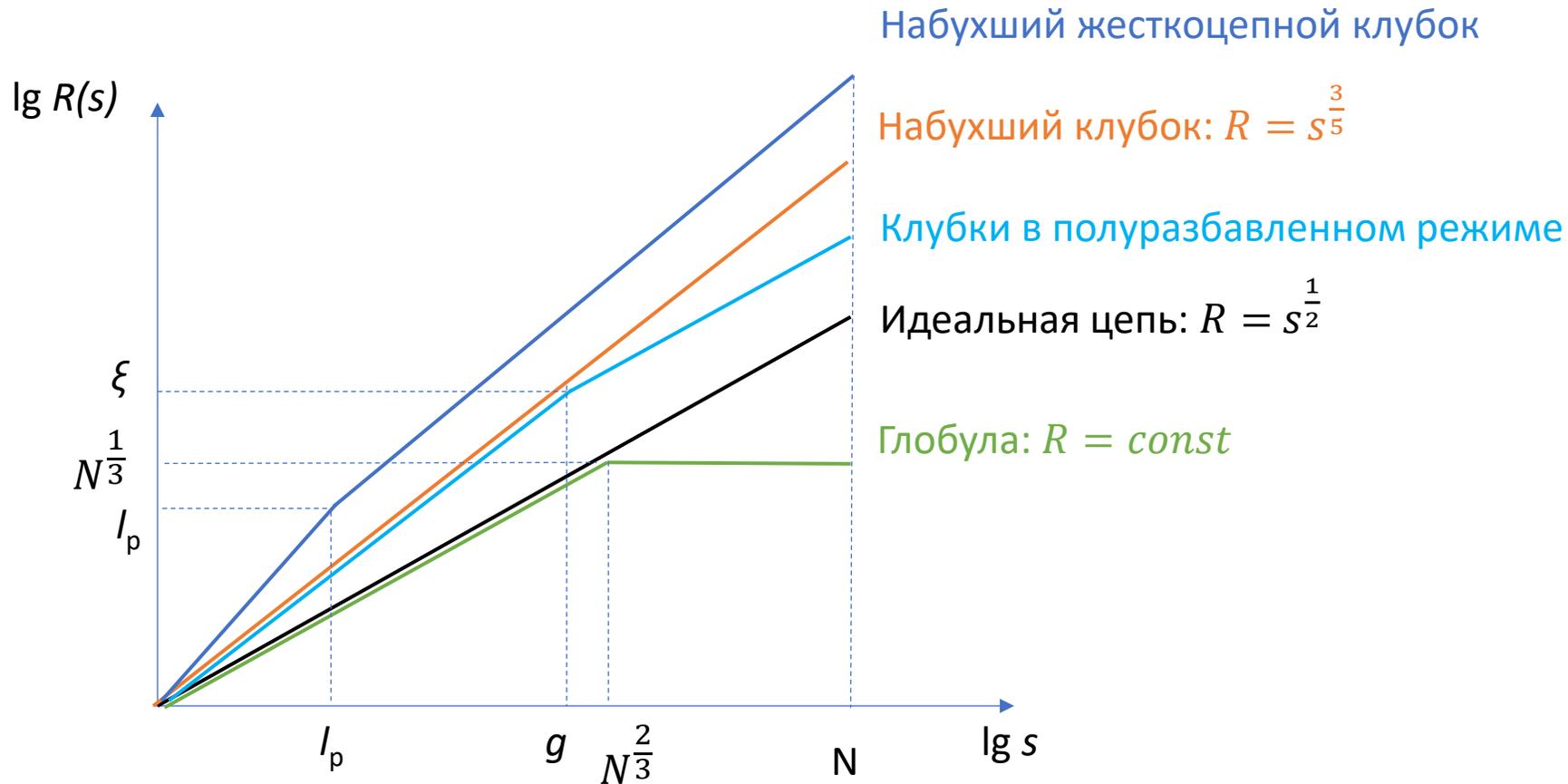
Глобула: $R \sim N^{\frac{1}{3}}$
 $N \sim R^3, d_f = 3$

Сплошной объект, фрактальная размерность совпадает с размерностью пространства

Скейлинг в физике – масштабная инвариантность, свойство уравнений сохранять свой вид при изменении всех расстояний и промежутков времени в одинаковое число раз.

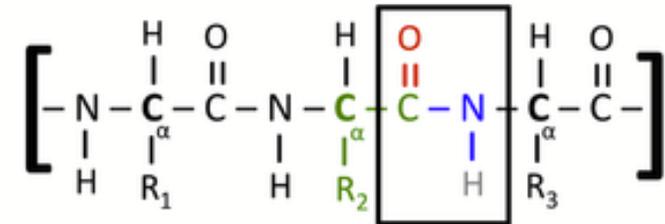
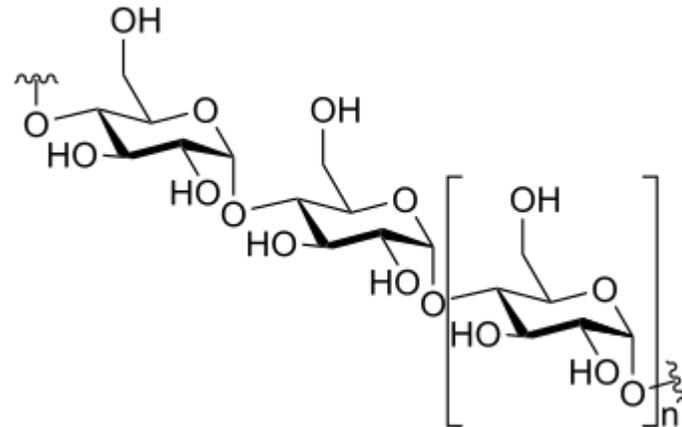
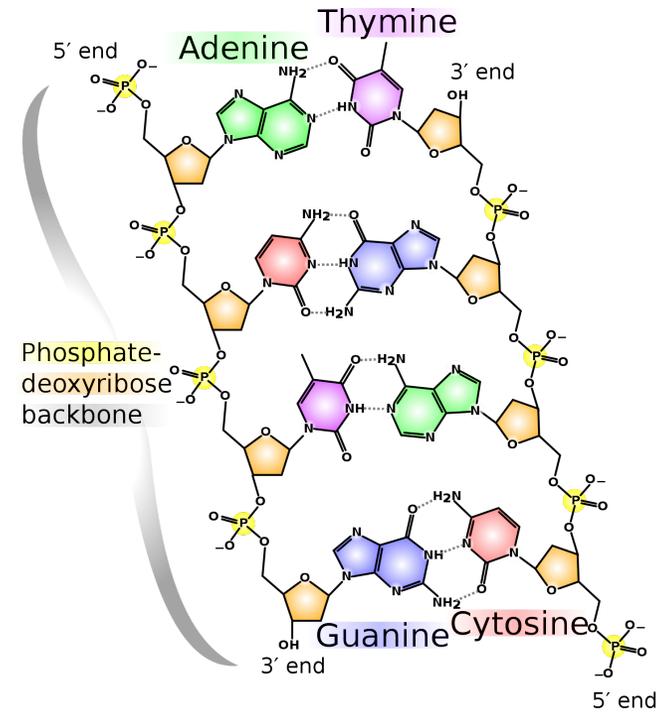


3. График $R(s)$ – зависимость пространственного расстояния от расстояния вдоль по цепи.

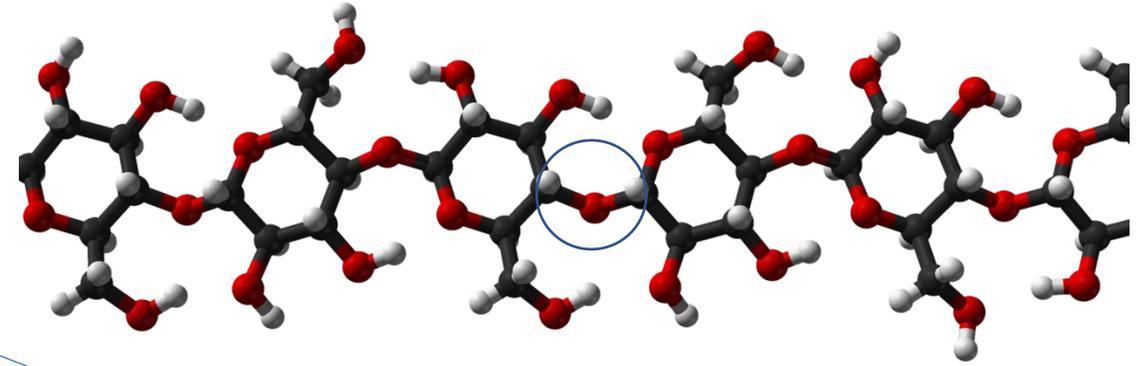


Биомакромолекулы

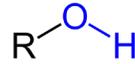
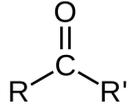
1. ДНК, РНК
2. Белки
3. Полисахариды



Полисахариды



Высокомолекулярные углеводы, гликаны.



соединенных O-гликозидными связями

содержащие карбонильную группу и несколько гидроксильных групп

Выполняют резервные (крахмал, гликоген) и структурные (целлюлоза, хитин) функции

запас углеводов в
клетках животных

Основной компонент экзоскелета
безпозвоночных (членистоногих), входит в состав
клеточных стенок грибов и бактерий

накапливается в клубнях, плодах, семенах
растений в качестве резервного питания

Клеточные оболочки всех высших растений,
самый распространенный полимер на планете

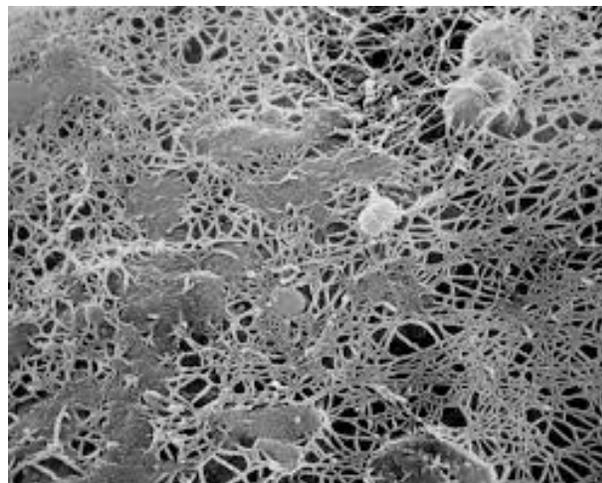
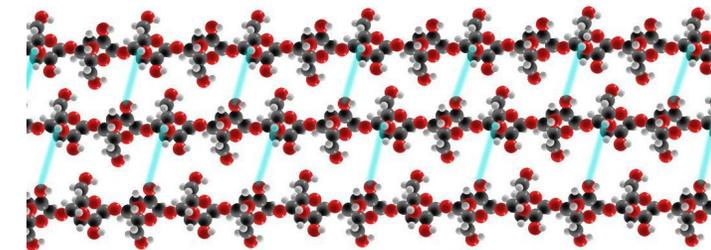
Целлюлоза

Линейный гомополимер, $N = 300-1700$ (дерево), 10^4-10^5 (хлопок).

Нерастворим в воде, температура самовоспламенения 420C *Fahrenheit 451*

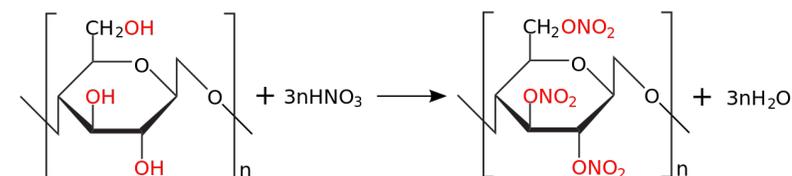
В живых растениях обычно формирует микрофибриллы за счет водородных связей.

Промышленный способ получения – прядение или вываривание щепы в кислых или щелочных средах.



Применение: древесина, ткани, бумага, бездымный порох.

→
Poudre B, изобретен в 1884 году Полем Вьеллем, революция в стрелковом оружии.

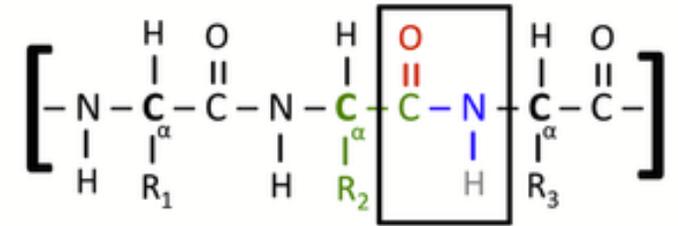
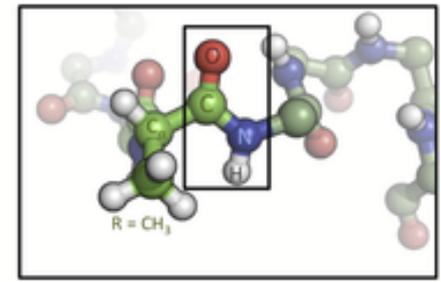


Белки

Сенгер - определение аминокислотной последовательности первого белка (инсулин) методом [секвенирования](#), Нобелевская премия 1958.

Перуц и Кендрю - трёхмерное строение белков (гемоглобин) методом [дифракции рентгеновских лучей](#), Нобелевская премия 1962.

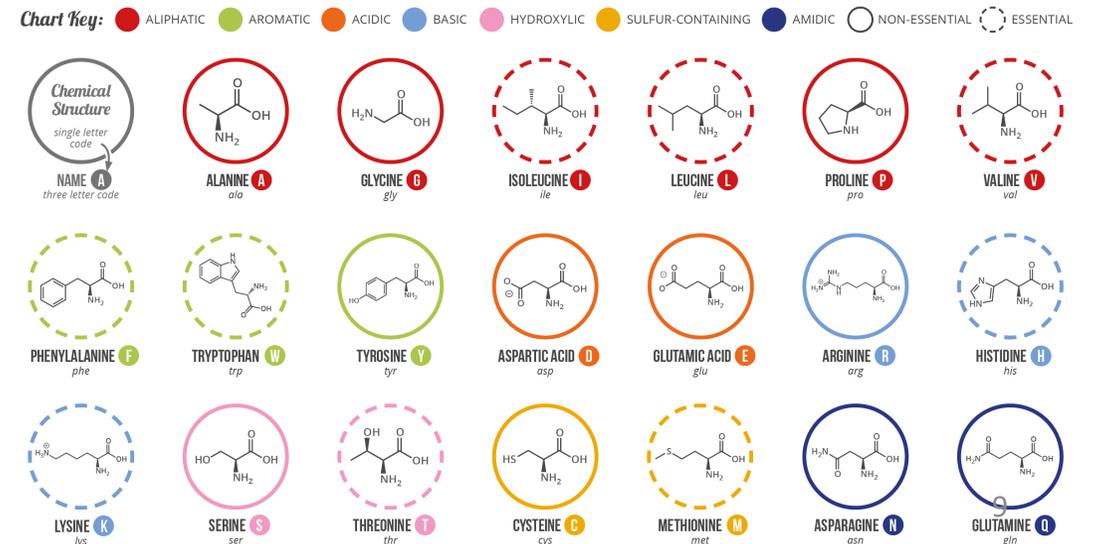
Белки (протеины, полипептиды) – линейные сополимеры 20-ти типов мономерных звеньев. Молекулярная масса от 10^1 до 10^5 мономерных звеньев. Способ получения: биологический (рибосомный) и химический («машина Меррифилда»).



↑
Нобелевская премия 1984

Классификация белков:

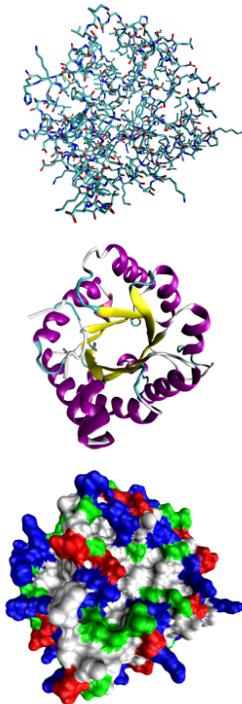
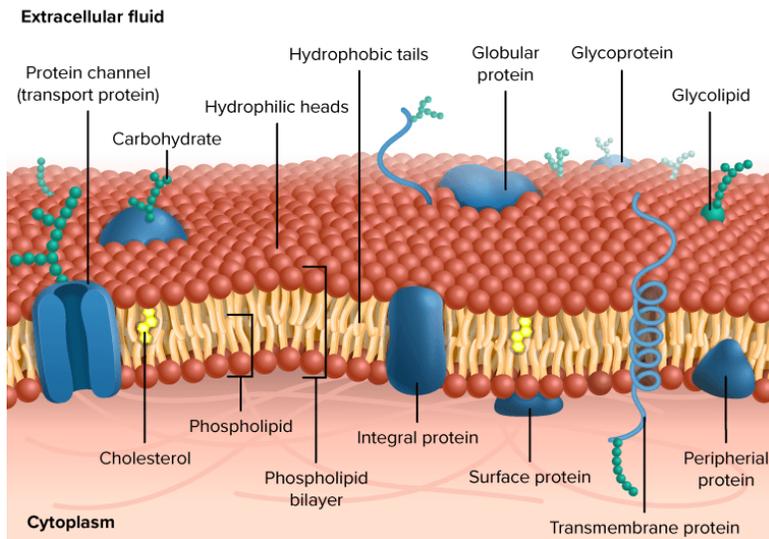
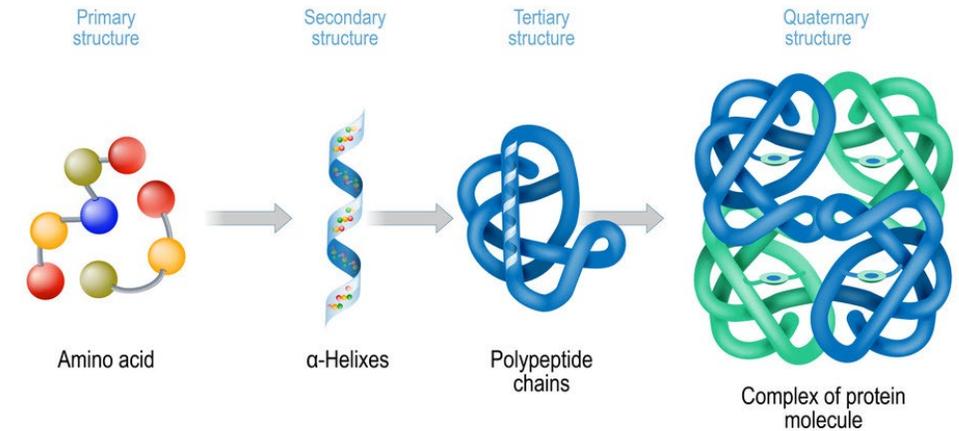
- Фибриллярные – соединительные ткани (кератин, коллаген)
- Мембранные – рецепторы и транспорт (спайк-белок коронавируса)
- Глобулярные – ферменты, глобулины, гормоны (инсулин, гемоглобин)



Структура белков и глобулярные белки

4 уровня строения белковых молекул:

- Первичная структура – последовательность мономерных звеньев.
- Вторичная структура – локальное упорядочение за счет водородных связей (α -спирали и β -слои).
- Третичная структура – общее пространственное строение отдельной цепочки
- Четвертичная структура – объединение нескольких молекул в единые комплексы



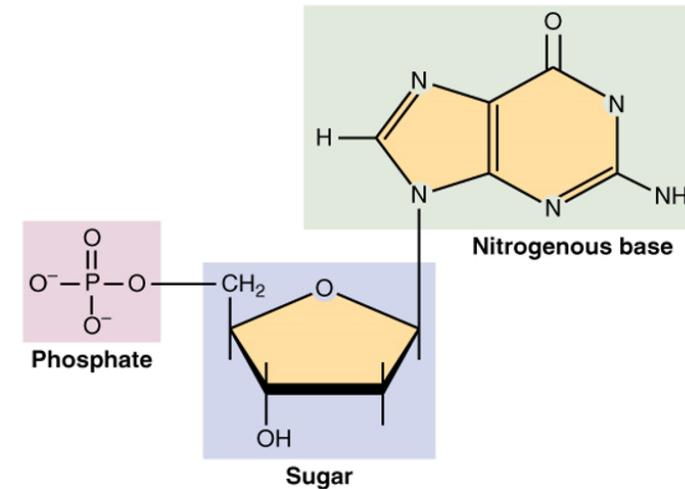
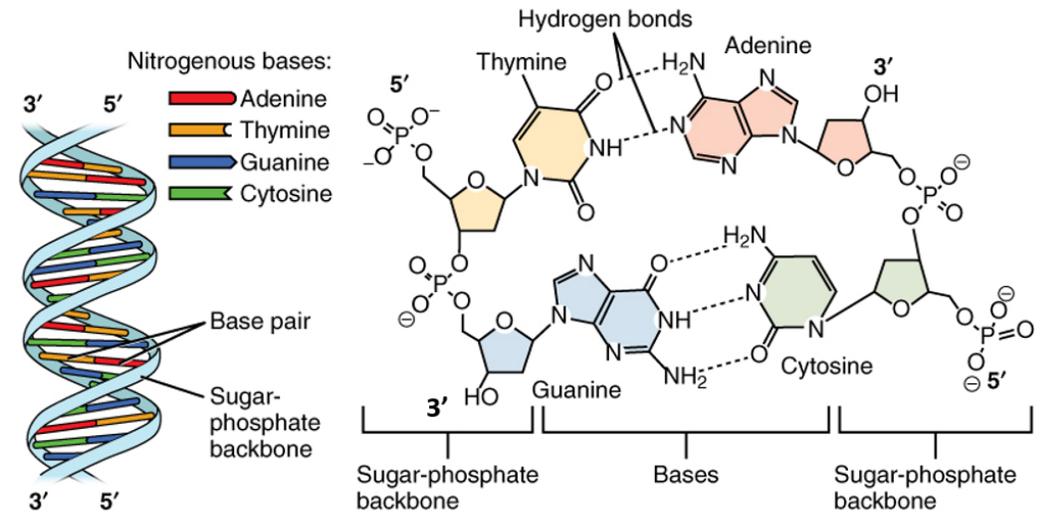
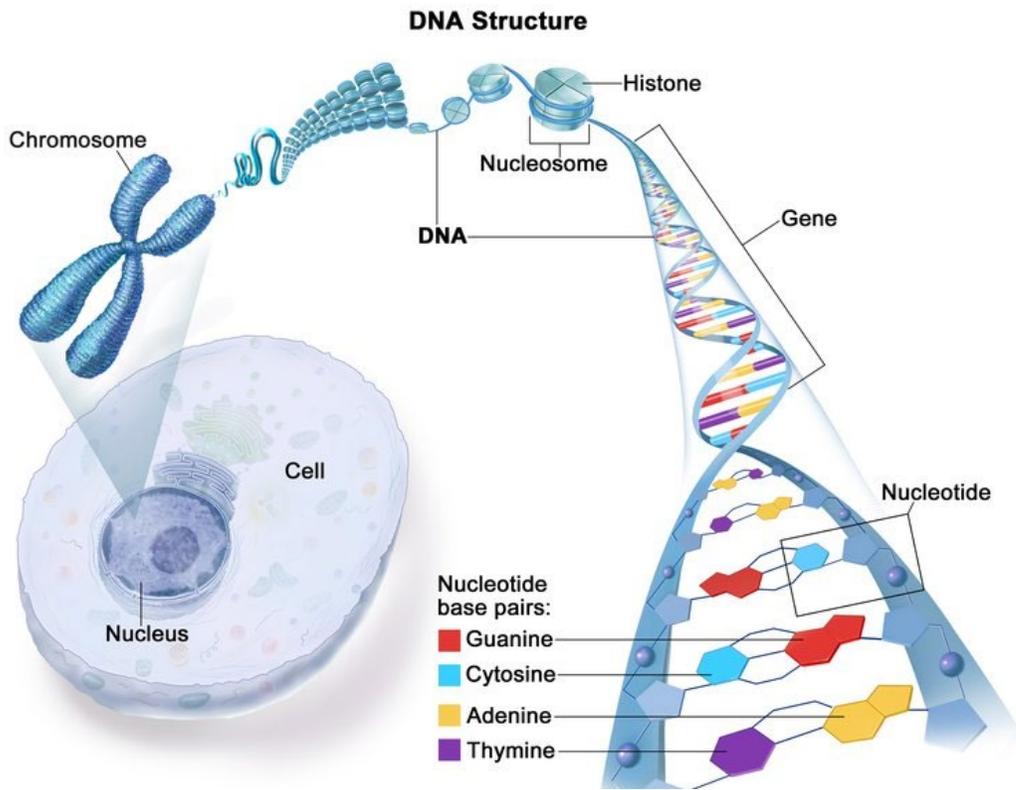
Глобулярные белки – важнейший класс белков, включающий:

- Ферменты (энзимы) – природные катализаторы
- Иммуноглобулины (антитела) – иммунная система
- Гормоны – регуляторы обмена веществ

Снаружи гидрофильные участки (не слипаются), внутри гидрофобные.

Примеры: гемоглобин, инсулин, IgA и т.д.

ДНК

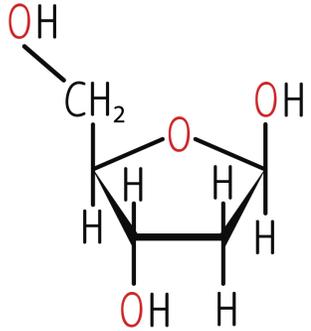


- Очень длинный ($N \approx 10^9$)
- Направленный полимер (голова-хвост)
- Полиэлектролит (полианион)
- Обычно формирует двойную спираль с комплементарной антипараллельной последовательностью

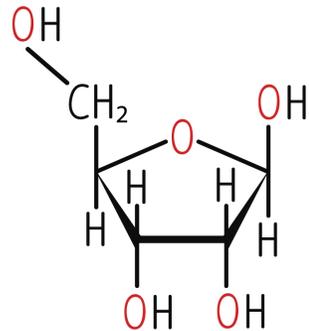
Максим Франк-Каменецкий
Самая главная молекула



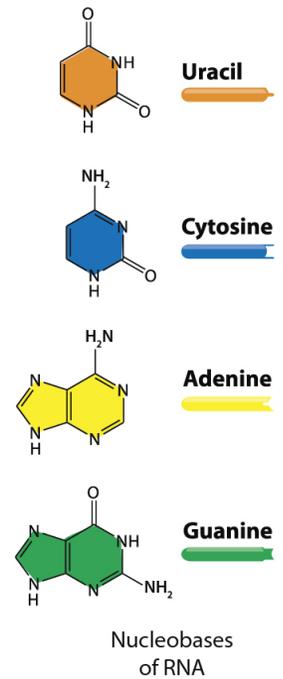
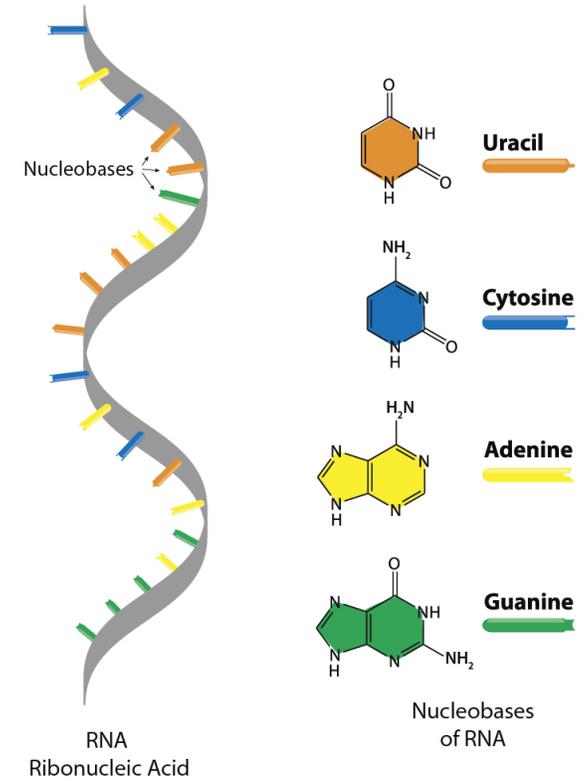
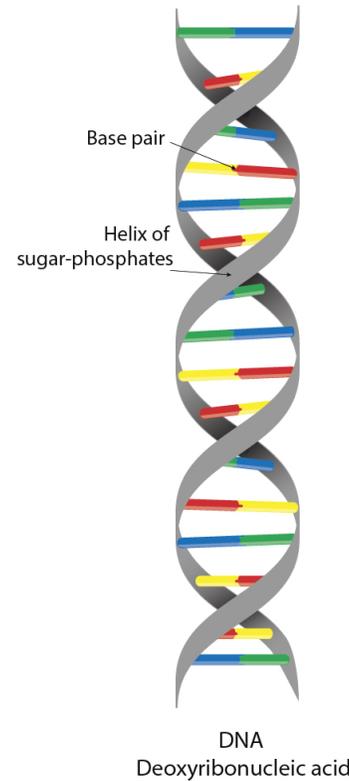
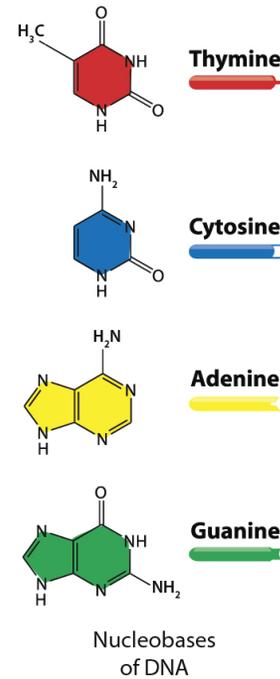
ДНК vs РНК



Дезоксирибоза



Рибоза



Функции ДНК:

Хранение генетической информации
+ ДНК-аптамеры

Функции РНК:

Передача информации (матричная РНК)
Синтез белков (рибосомная РНК)
Перенос аминокислот (транспортная РНК)
+Регуляция (некодирующая РНК)

Полимеры и жизнь

1934, Н.В.Тимофеев-Рессовский, «Радиобиологический парадокс».

Ничтожная энергия поглощенного излучения может вызвать очень большие биологические изменения.

1944, Э.Шредингер, научно-популярная книга «Что такое жизнь?».

Предположение, о дискретных законах развития живого, вероятно подобных квантовой физике.

1952, эксперимент Херши-Чейз. Доказательство того, что именно ДНК отвечает за перенос генетической информации. На примере радиоактивно помеченных бактериофагов.

1953, Ф.Крик и Д.Уотсон, открытие двойной спирали ДНК и принципа комплементарности последовательностей.

1973, К.Анфинсен, «догма Анфинсена»: нативная структура белка определяется только его последовательностью.

Взаимное однозначное соответствие: **последовательность – конформация** основного состояния

«Прямая» задача – по последовательности предсказать конформацию

«Обратная» задача – по конформации предсказать последовательность

Парадокс Левинталя, 1968:

«промежуток времени, за который полипептид приходит к своему свёрнутому состоянию, на много порядков меньше, чем если бы полипептид просто перебирал все возможные конфигурации»

Размеры фазовых пространств

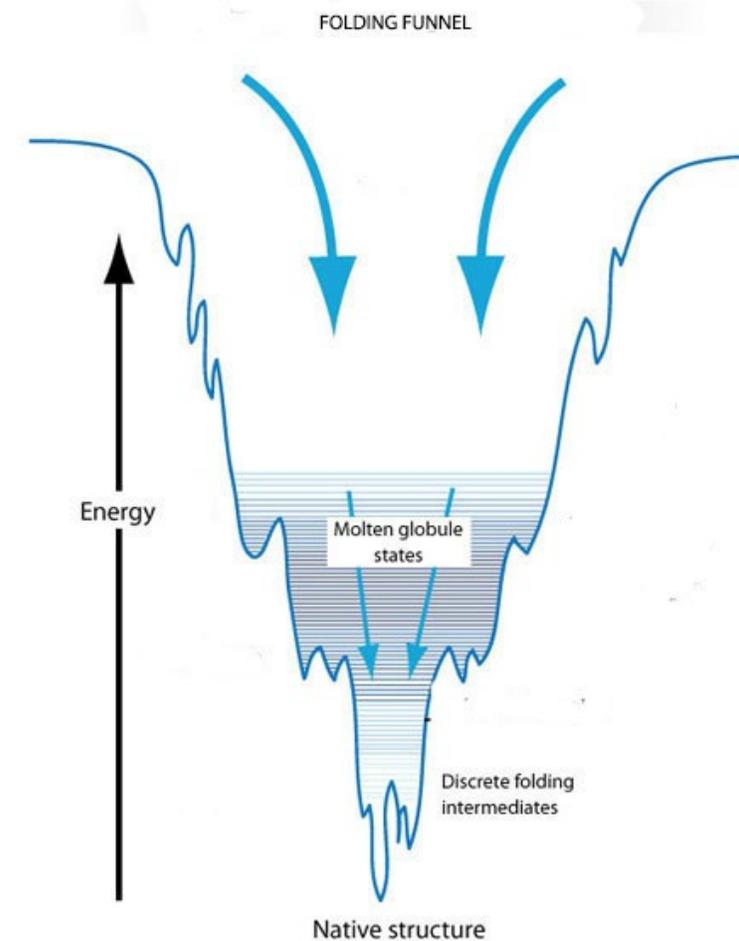
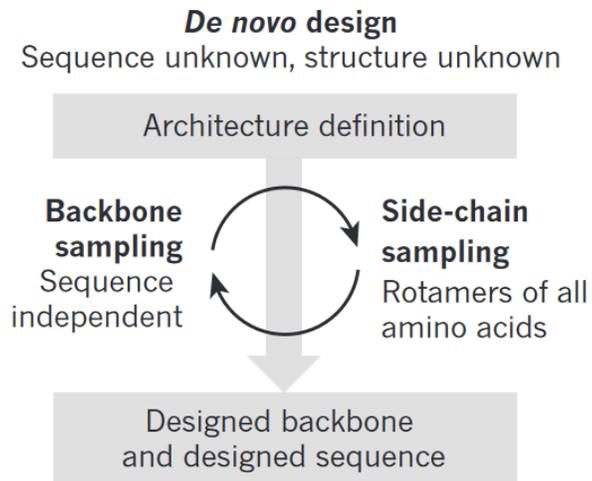
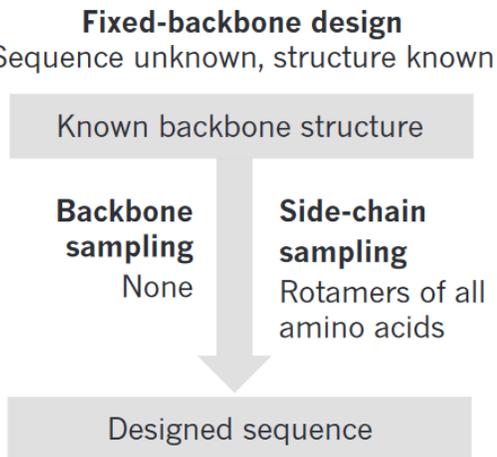
Пространство последовательностей: для q разных типов звеньев ($q = 20$ для белков, 4 для ДНК и РНК) $S = q^N$

Пространство конформаций: для координационного числа z ($z = 4$ для решетки, 10 для шаров) $S = z^N$

Уже для 40-звенных полимеров это огромные числа, недоступные для перебора.

Природа создает последовательности, которые быстро и однозначно приходят в основное (нативное) состояние. Человек научился предсказывать основное состояние с помощью компьютера (**AlphaFold**).

Обратная задача сложнее! Создание новых белковых последовательностей.



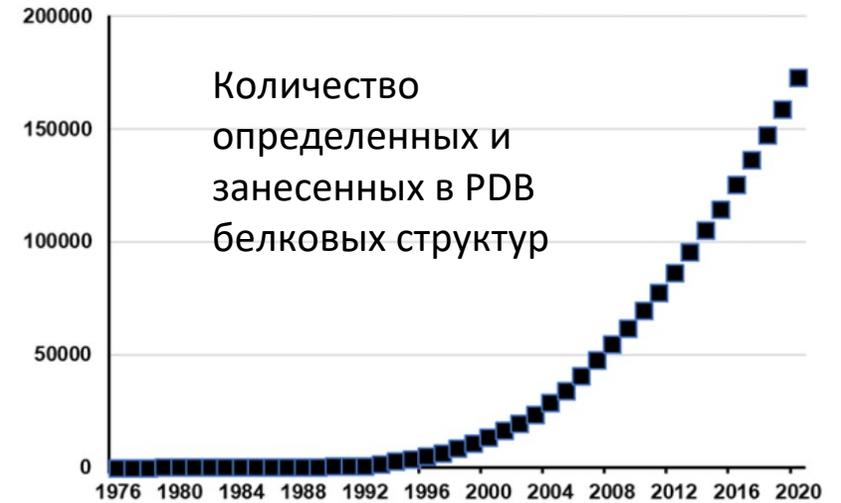
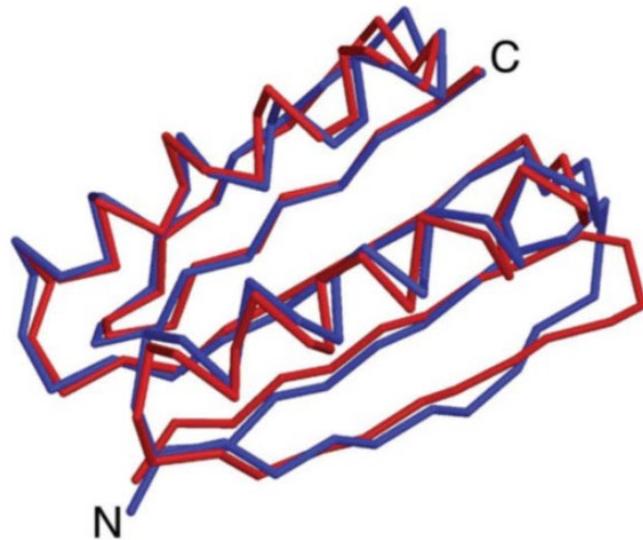
Huang, P.S., Boyken, S. & Baker, D. The coming of age of *de novo* protein design. *Nature* **537**, 320–327 (2016).

<https://doi.org/10.1038/nature19946>

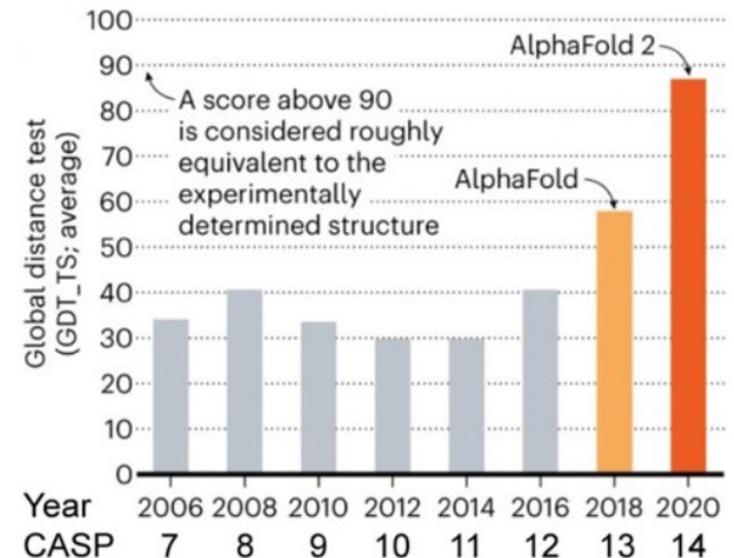
Бейкер:

1999, программа ROSETTA, решение обратной задачи с помощью метода Монте-Карло – подбор последовательности под заданную конформацию.

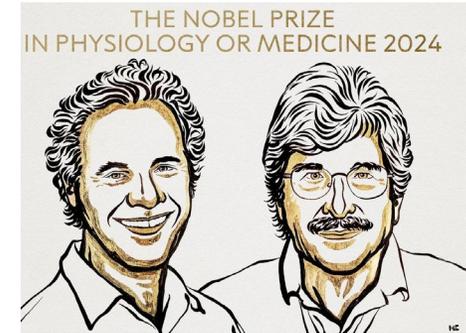
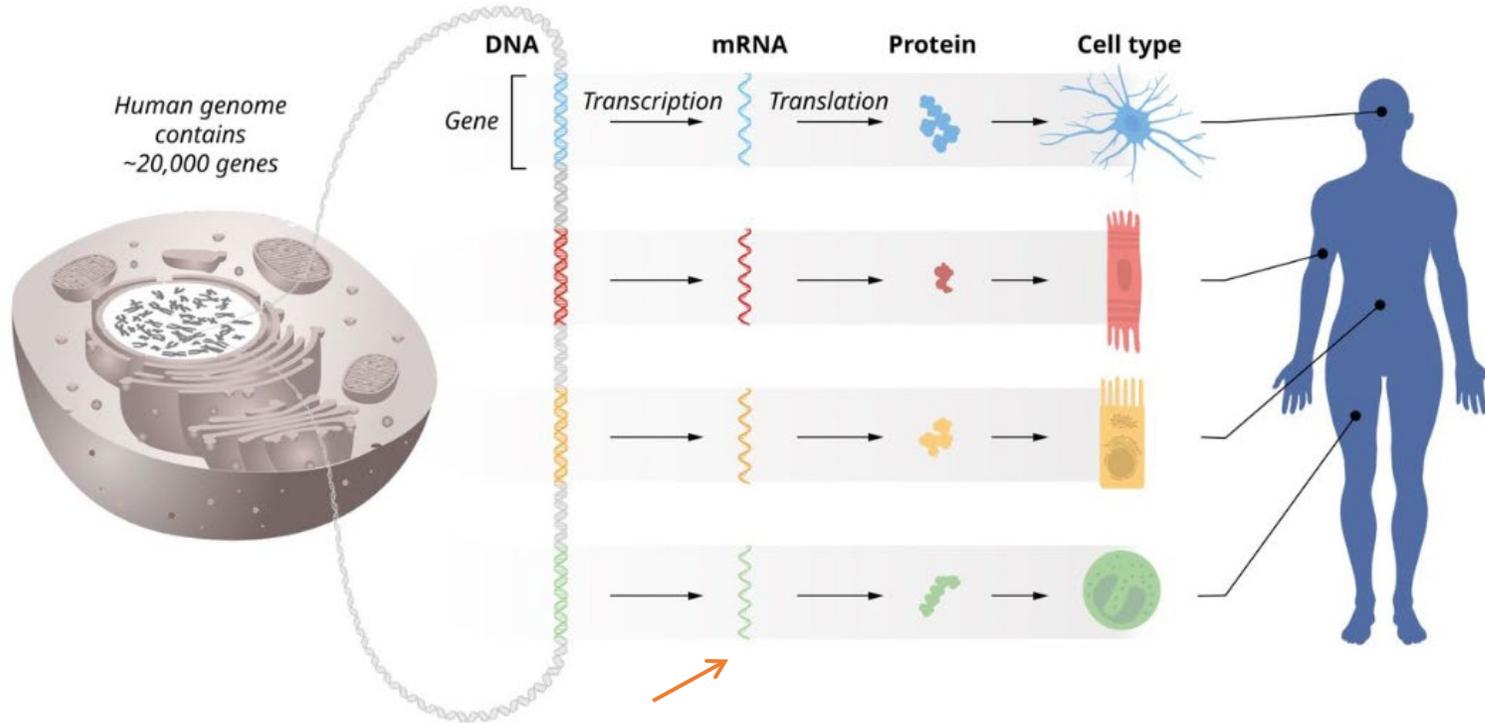
2003, предказание и синтез de novo белка Top7: 93 мономерных звена, ни на что не похожая последовательность.



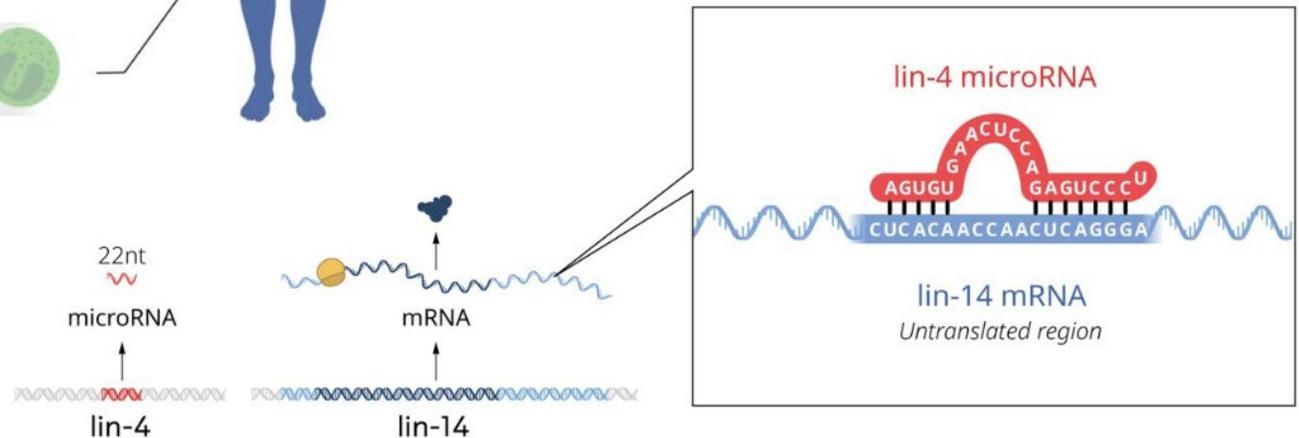
Нейронная сетка «AlphaFold2», 2020: точность 1A



Центральная догма молекулярной биологии и дифференциация клеток:

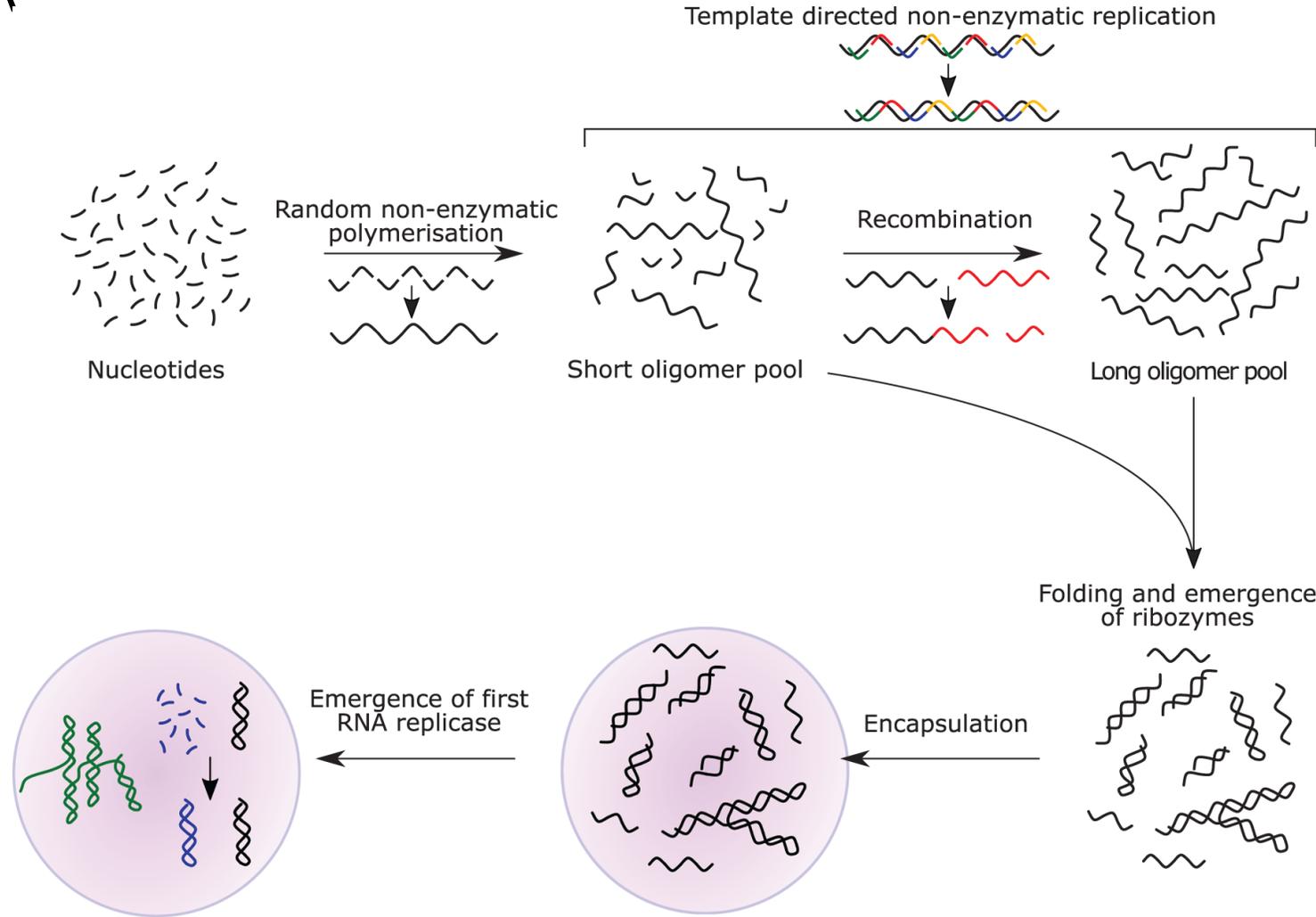


МикроРНК регулируют трансляцию – процесс считывания и разрушения матричной РНК



R. C. Lee, R. L. Feinbaum, V. Ambros. (1993). [The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14](#). *Cell*. **75**, 843;
 B. Wightman, I. Ha, G. Ruvkun. (1993). [Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene lin-14 by lin-4 mediates temporal pattern formation in C. elegans](#). *Cell*. **75**, 855;

Гипотеза мира РНК



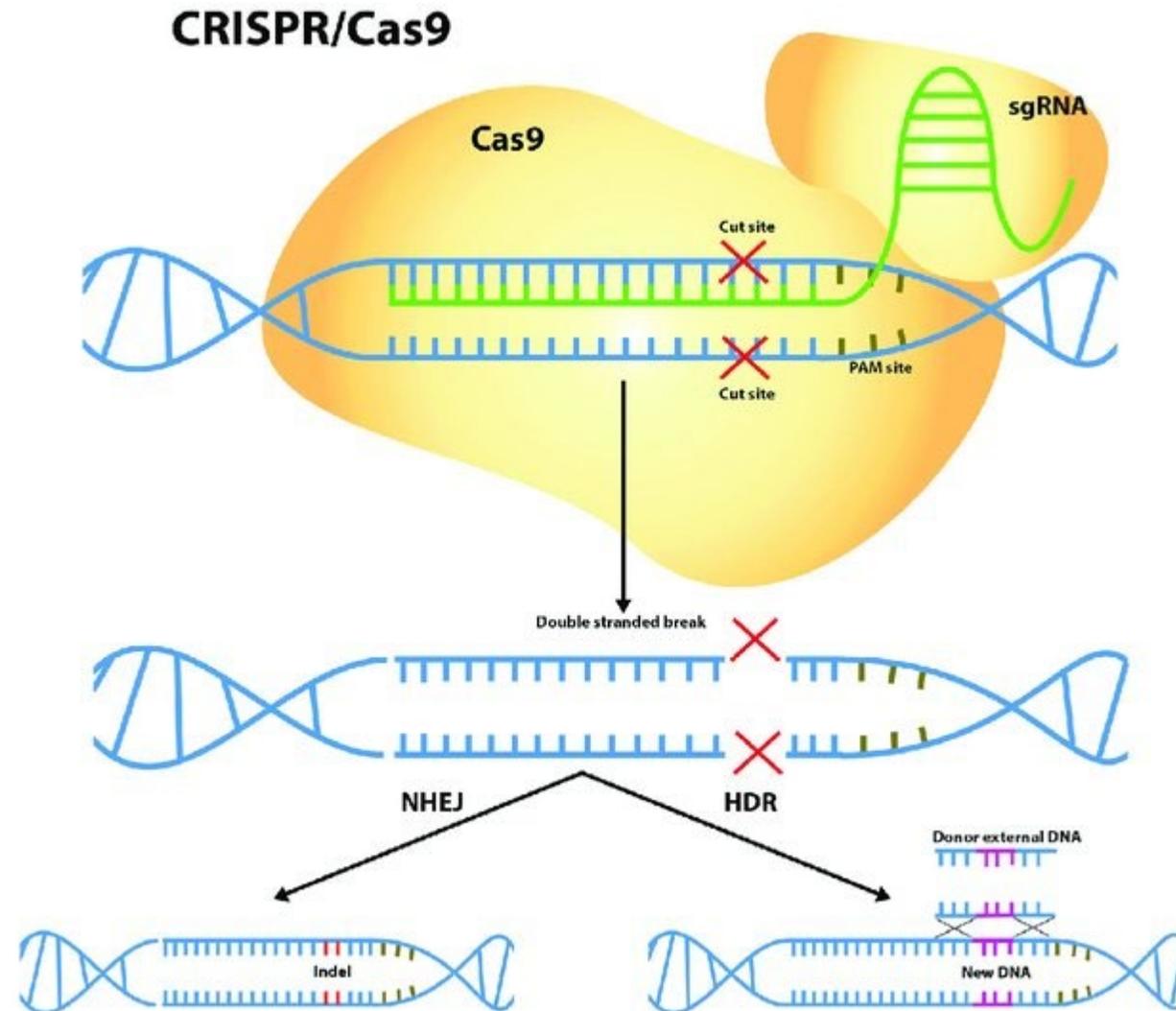
Михаил Никитин
Происхождение жизни.

<https://vsenauka.ru/knigi/vsenauchnyie-knigi/book-details.html?id=939>



Методика редактирования генома CRISPR-Cas9

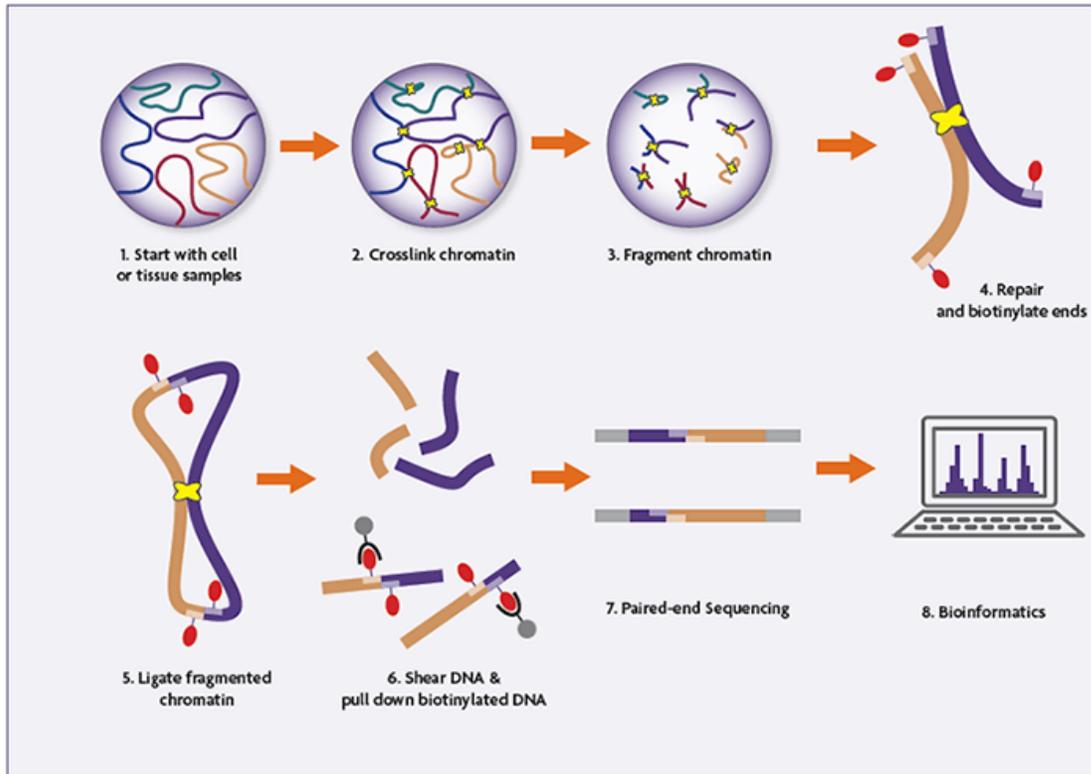
Нобелевская премия по химии 2020, Emmanuelle Charpentier и Jennifer A. Doudna



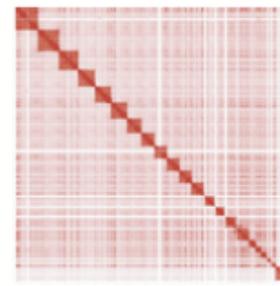
Hi-C: Определение конформации хромосом

3C - chromosome conformation capture

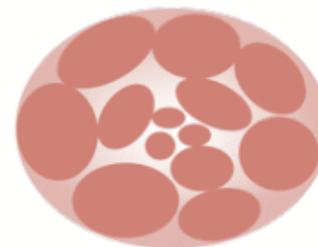
Lieberman-Aiden *et al. Science* 2009



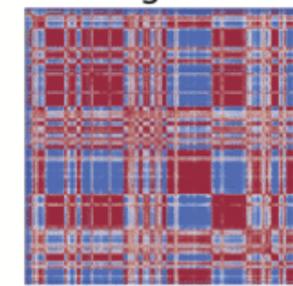
(a) Chromosomes
Hi-C of Genome



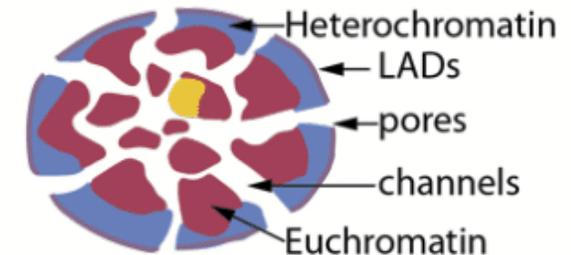
Defined Territories
Radial Hierarchy



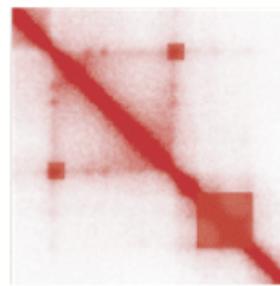
(b) Compartments
20Mb Eigenvectors



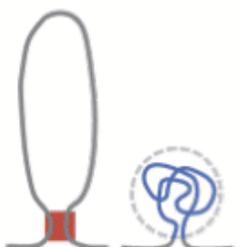
A Open, gene-rich
B Inactive, LADs



(c) Looping
5Kb Interactions

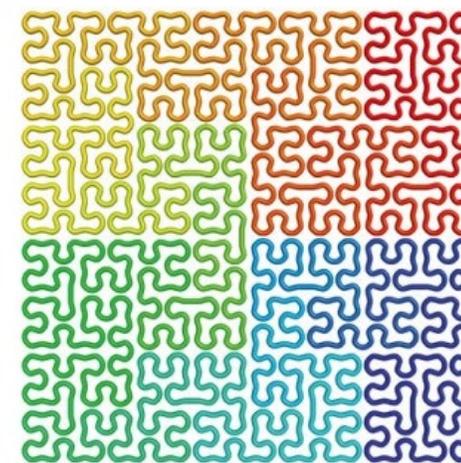
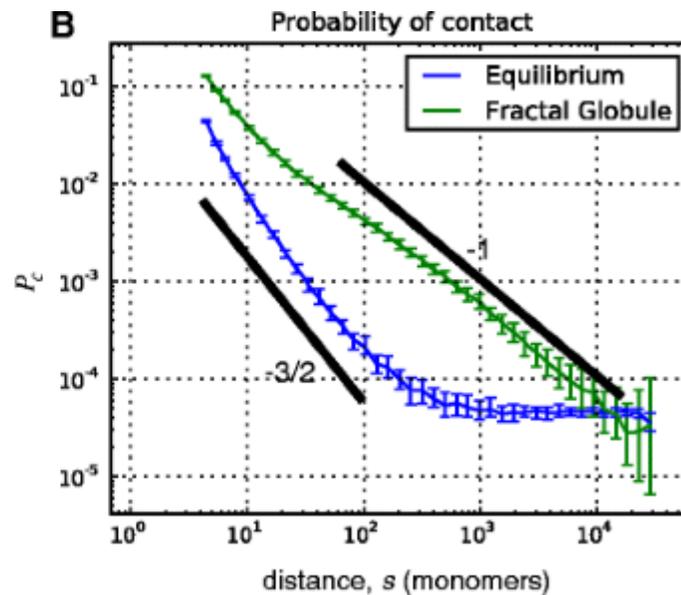
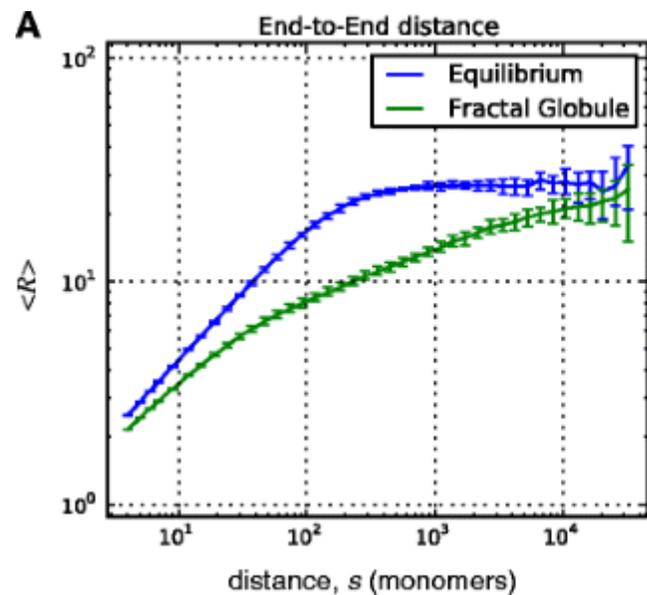
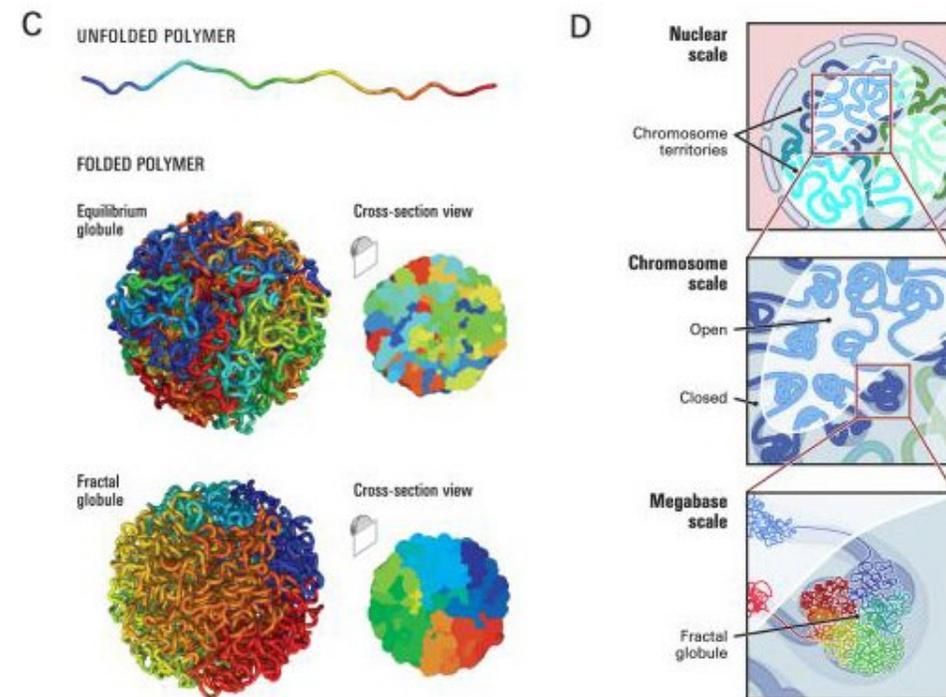
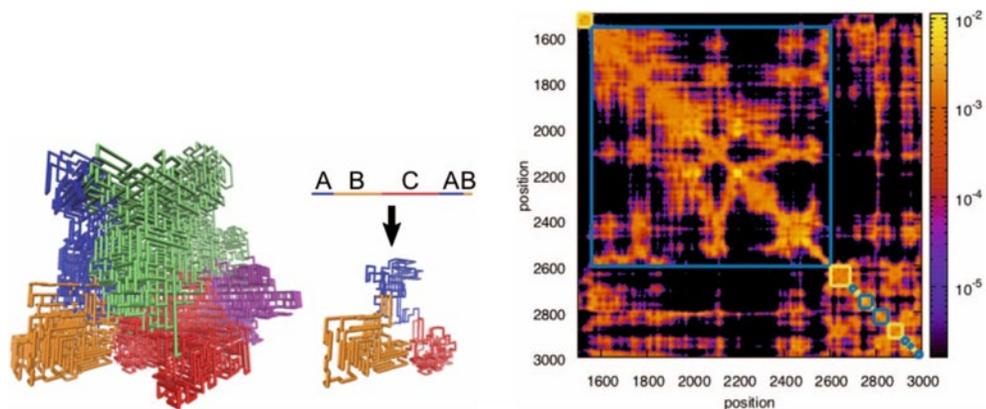


Loop TAD



Впервые стало возможным определять трехмерную структуру ДНК в явном виде?

ДНК в хроматине в концентрированном растворе, но не в виде гауссовых цепей



Контрольные вопросы:

1. Что такое фрактал и фрактальная размерность?
2. Как выглядит график $R(s)$ для клубка/глобулы?
3. Какие характерные длины цепей основных биополимеров?
4. Какие функции выполняют полисахариды? Примеры?
5. Какие существуют основные виды белков?
6. Какие бывают уровни структурной организации белков?
7. Что такое парадокс Левинталя?
8. Какие функции выполняет РНК?
9. Что такое CRISPR-Cas9?
10. Что такое Hi-C?

На следующей лекции: динамика полимерных систем

