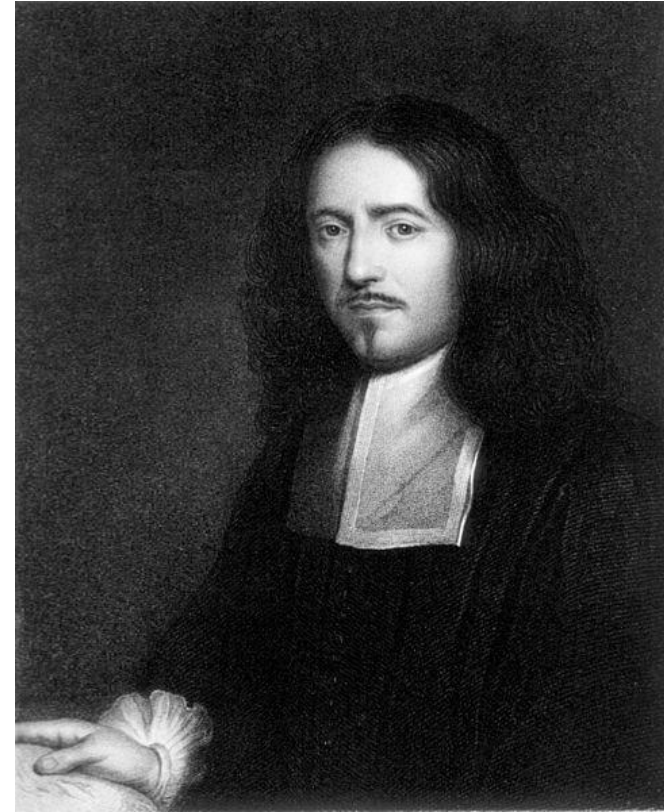


**Молекулярные  
машины  
Биологические  
моторы**  
27 ноября 2014

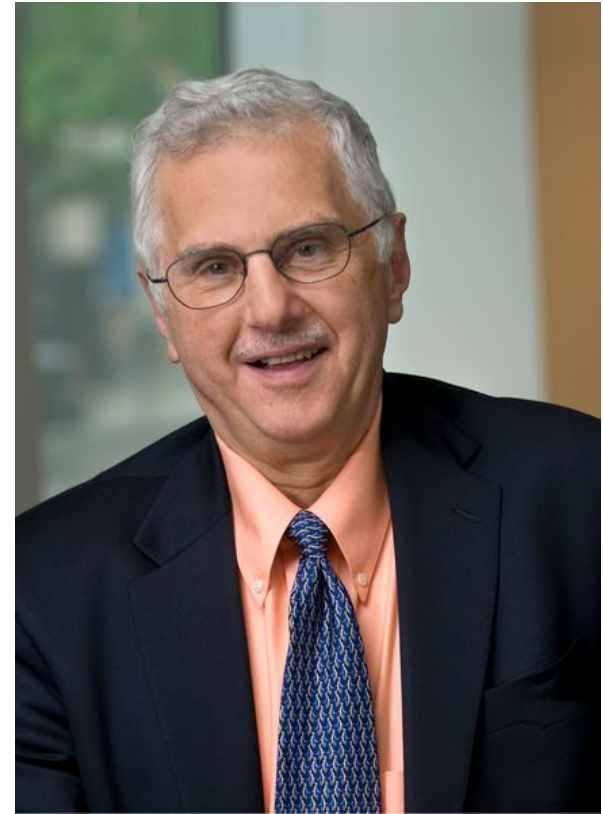
*“Nature, in order to carry out the marvelous operations in animals and plants, has been pleased to construct their organized bodies with a very large number of machines, which are of necessity made up of extremely minute parts so shaped and situated such as to form a marvelous organ, the composition of which are usually invisible to the naked eye, without the aid of microscope”*

Marco Piccolino, Nature Rev. Mol. Cell Biology 1, 149-152 (2000).



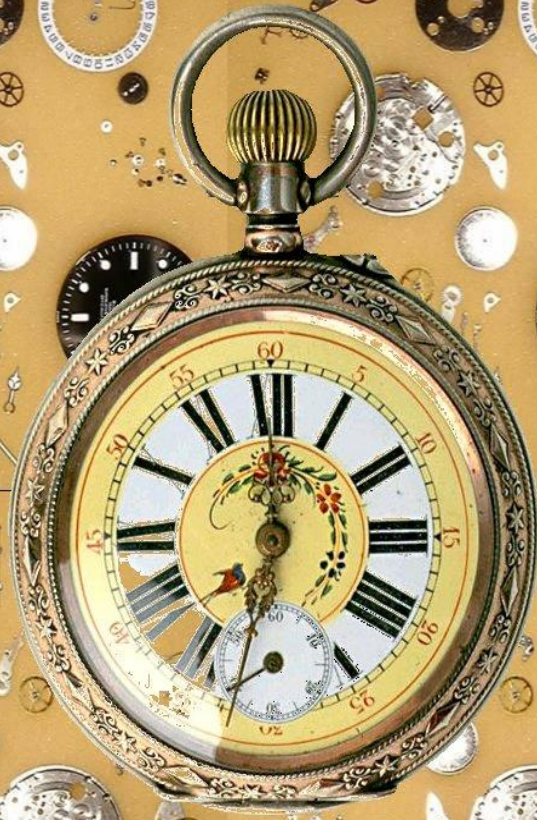
**Marcello Malpighi**  
**10.03.1628 – 29.11.1694**

*“The entire cell can be viewed as a factory that contains an elaborate network of interlocking assembly lines, each of which is composed of a set of large protein machines.... Why do we call the large protein assemblies that underlie cell function protein machines? Precisely because, like machines invented by humans to deal efficiently with the macroscopic world, these protein assemblies contain highly coordinated moving parts”*

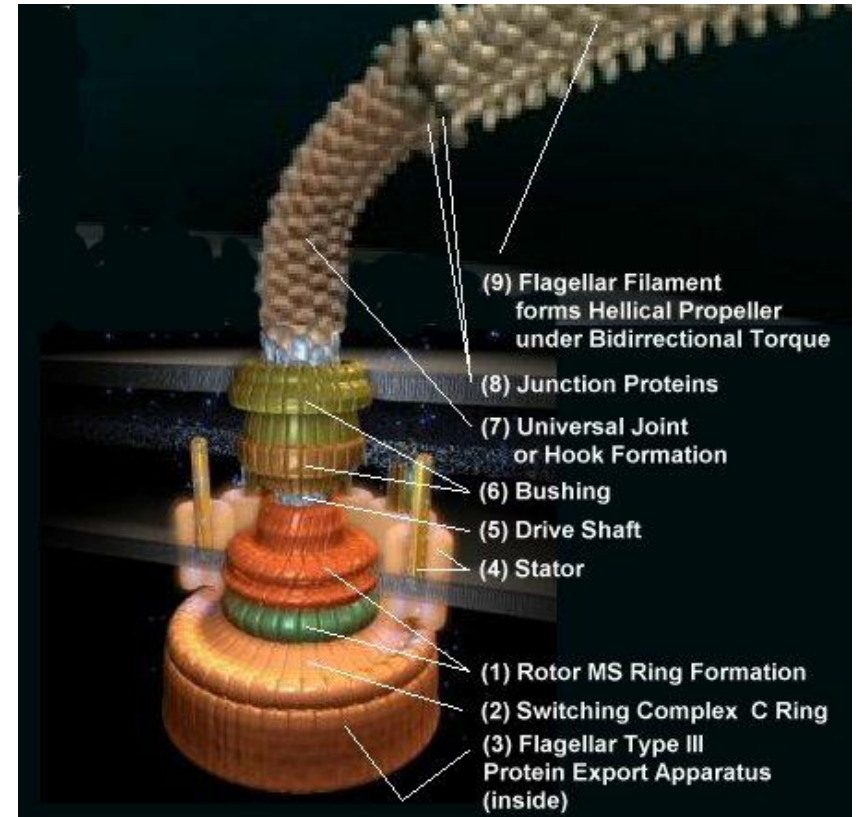
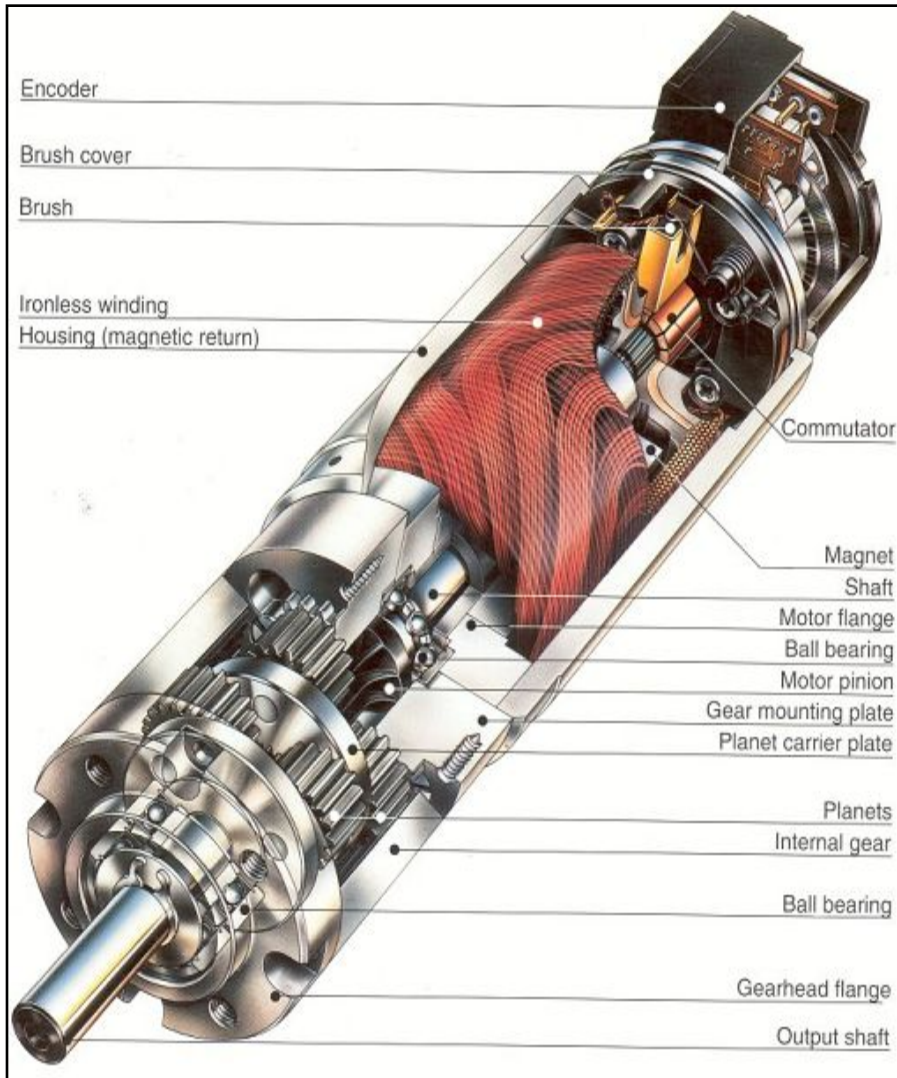


**Bruce Alberts**

# Как устроены сложные механизмы?



# Биологические моторы



## Молекулярные машины - основные функции:

- упаковщики,
- носильщики,
- сборщики,
- уничтожители



# Примеры молекулярных моторов

1. Cytoskeletal motors

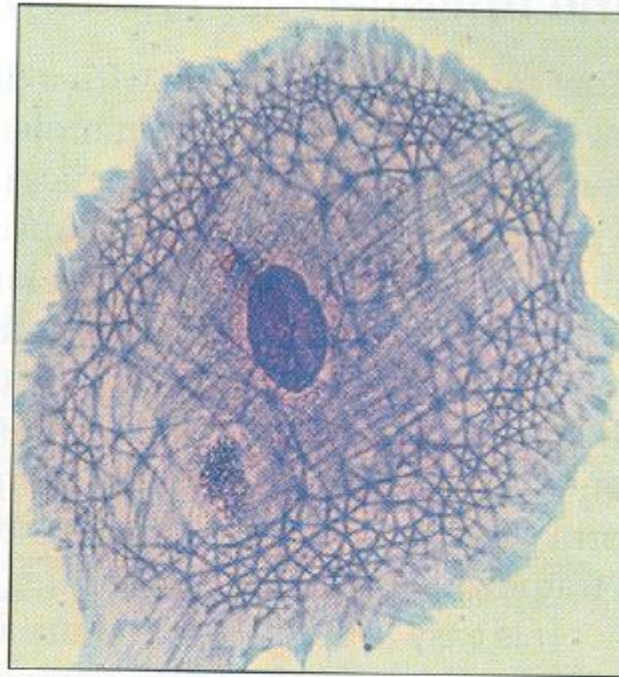
2. Nucleic acid-based motors

**Причины интереса к молекулярным моторам:**

1. Понять как устроено и работает: структурная биология, молекулярная медицина etc.
2. Создать на основе знания искусственные машины с заранее заданными свойствами



# Цитоскелетная транспортная система = Мотор + Путь + Топливо



10  $\mu\text{m}$

**Figure 16–1 The cytoskeleton.** A cell in culture has been fixed and stained with Coomassie blue, a general stain for proteins. Note the variety of filamentous structures that extend throughout the cell. (Courtesy of Colin Smith.)

# Цитоскелетные МОТОРЫ

Носильщики

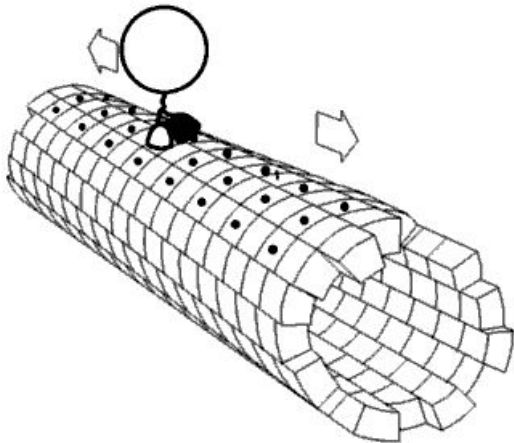


Гребцы

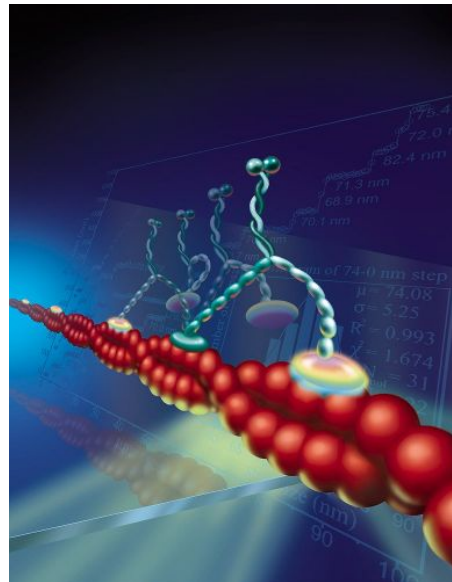


Myosin-V

Kinesin-1

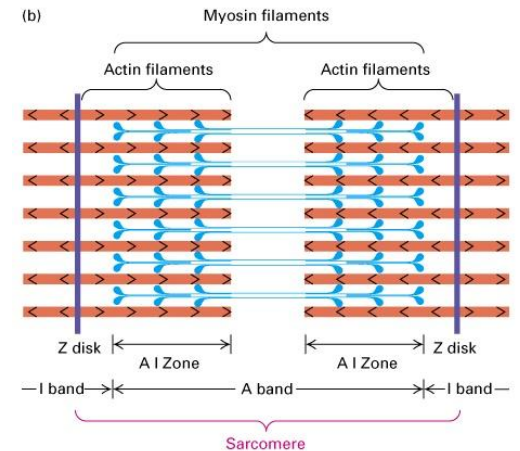


Animated cartoon: MCRI, U.K.



Science, 27 June (2003)

Myosin-II



# Цитоскелетные моторы

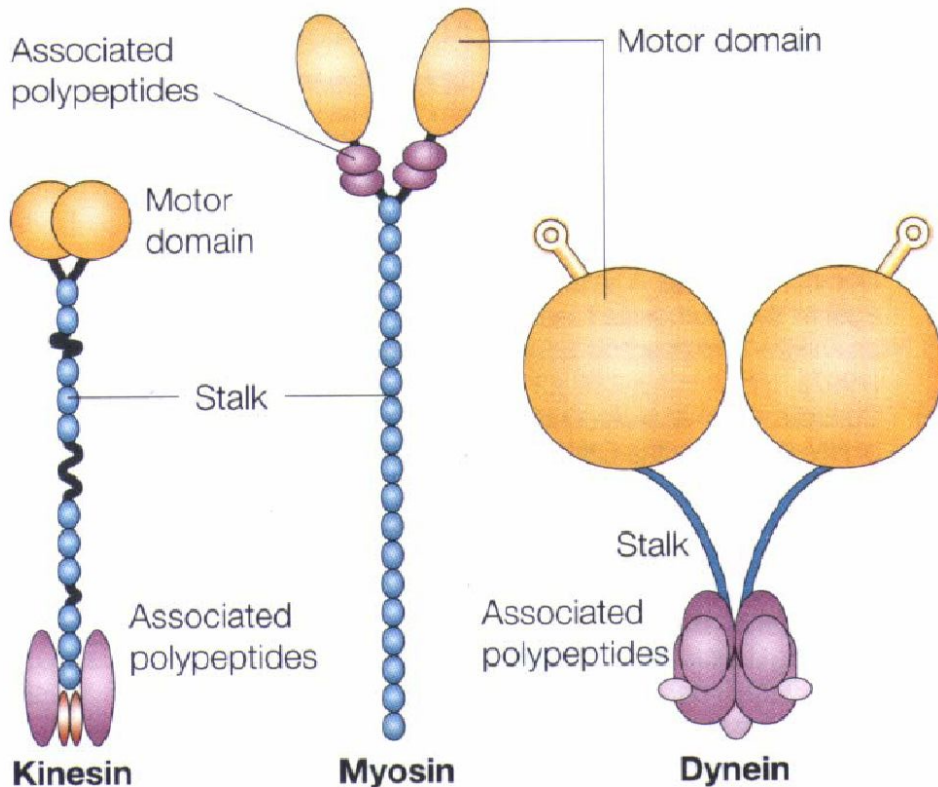
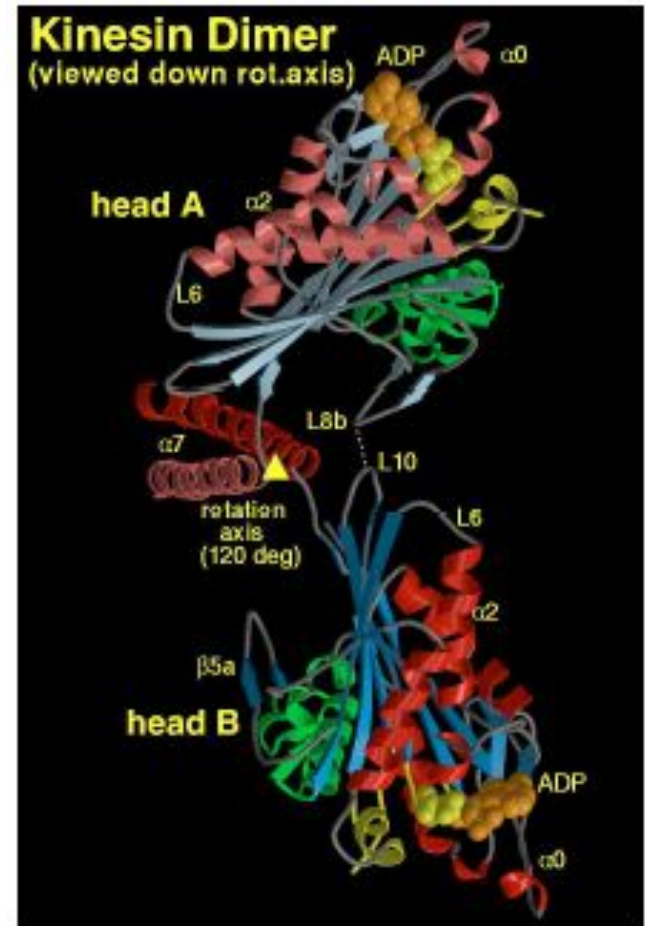


Figure 1 | Overview of three molecular motor



# Линейные биологические моторы

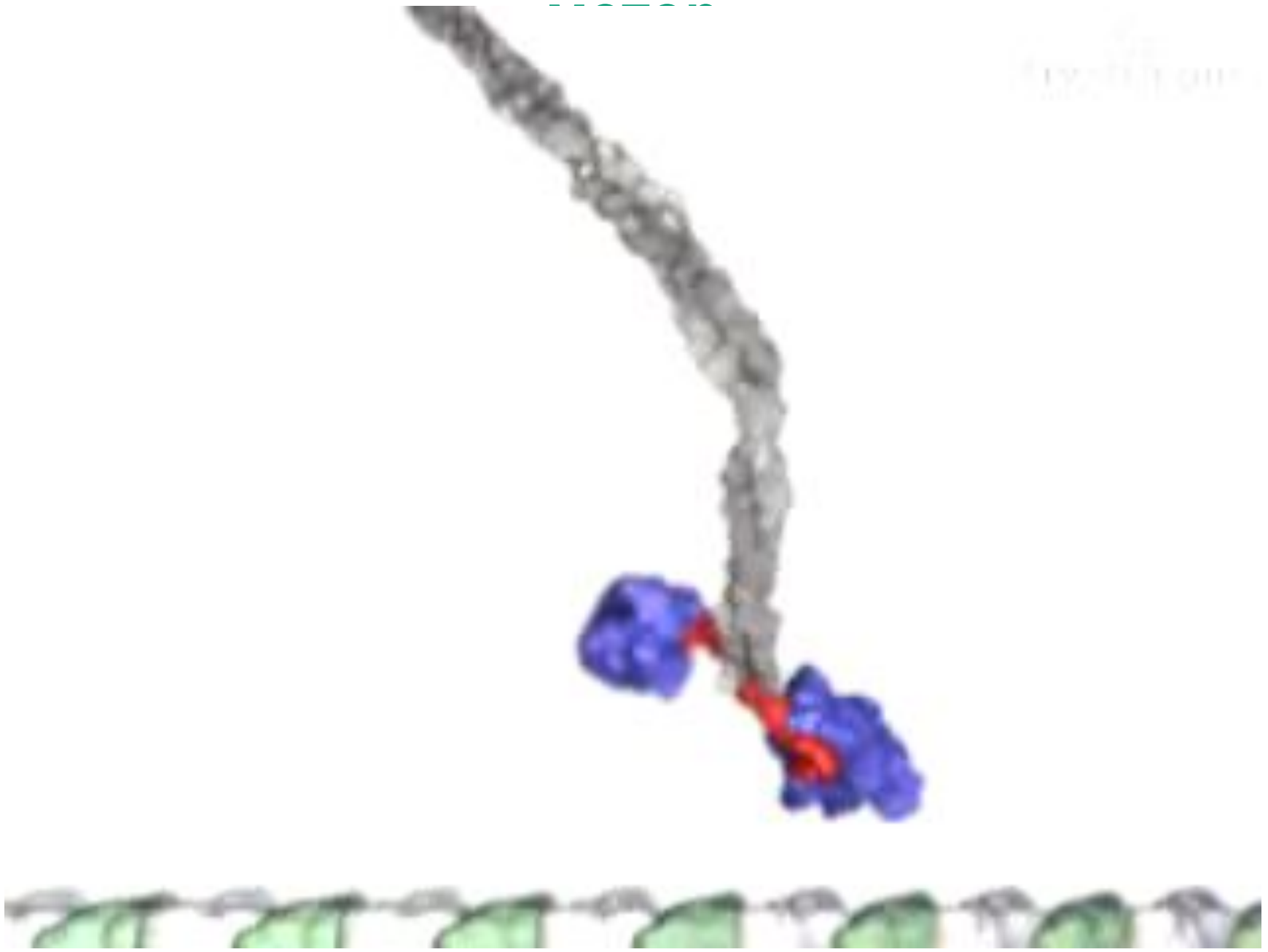
1. Все линейные биологические моторы превращают энергию гидролиза АТФ в механическую работу
2. Белки-моторы передвигаются вдоль полимерных субстратов
3. Кинезин генерирует пик силы 6 пН и движется дискретными шагами 8 нм без открепления обеих ног одновременно (скорость – 500 нм / сутки)

# Кинезин

Кинезины — суперсемейство моторных белков эукариотических клеток. Кинезины двигаются по микротрубочкам, используя энергию гидролиза АТФ. Кинезины — это тубулин-зависимые АТФазы. Кинезины участвуют в осуществлении различных клеточных функций и процессов, включая митоз, мейоз и везикулярный транспорт — транспорт мембранных пузырьков с грузом (карго), в том числе быстрый аксональный транспорт.

Глобулярная «головка» всех кинезинов имеет консервативную аминокислотную последовательность. На ней есть два центра связывания — один для тубулина микротрубочки, а второй для АТФ. Связывание и гидролиз АТФ (так же как и высвобождение АДФ) приводит к изменениям конформации сайта связывания тубулина и положения шарнирных участков по отношению к «головкам», что приводит к передвижению кинезина вдоль микротрубочки. Несколько других доменов головки обеспечивают взаимодействие между двумя сайтами связывания и между ними и шарнирными участками.

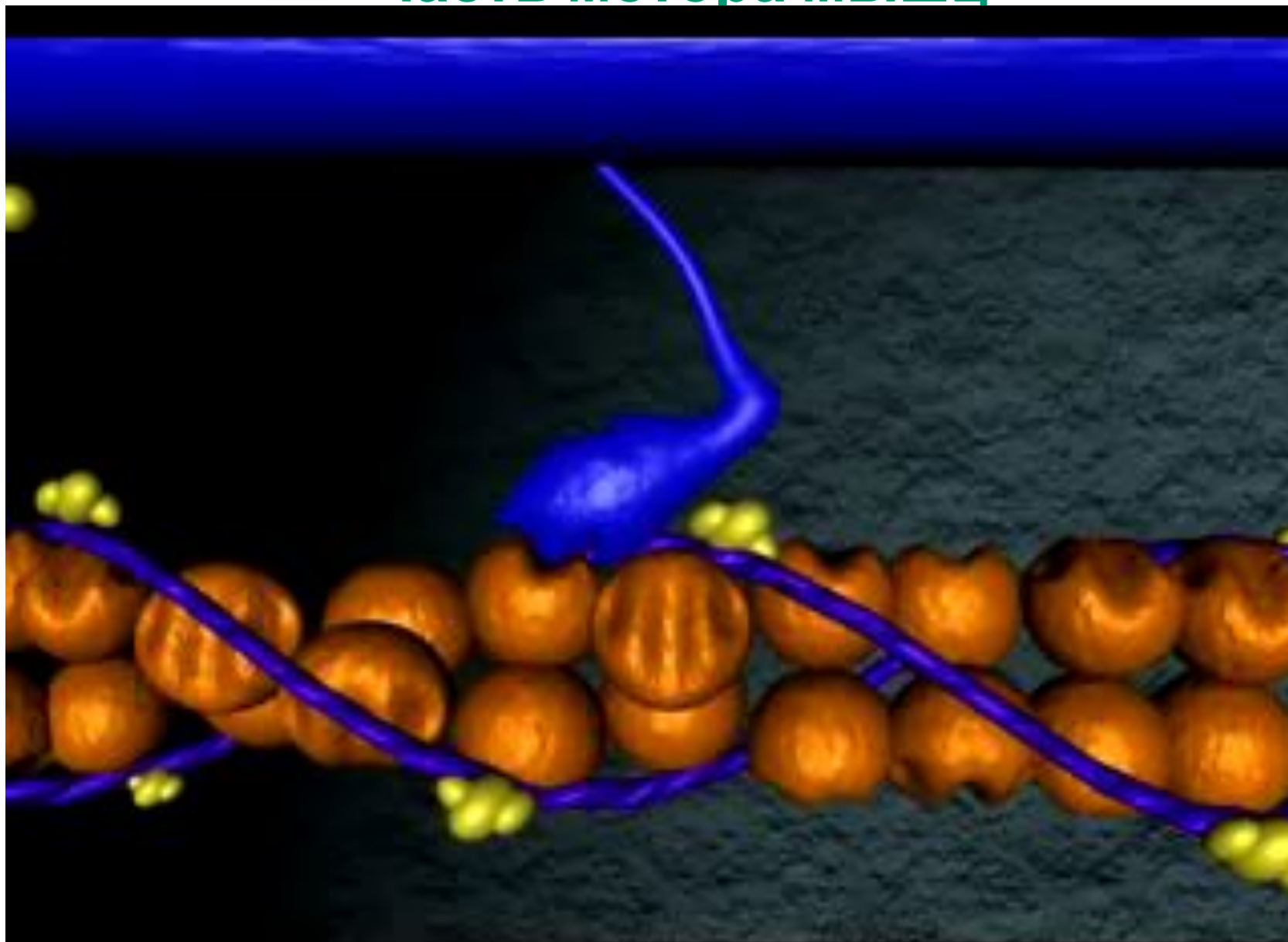
# Кинезин – линейный биологический



# Миозин

Миозины — семейство белков, являющихся моторами цитоскелета системы микрофиламентов. Миозин — фибриллярный белок, один из главных компонентов сократительных волокон мышц — миофибрилл. Составляет 40-60 % общего количества мышечных белков. При соединении миозина с другим белком миофибрилл (актином) образуется актомиозин — основной структурный элемент сократительной системы мышц. Другое важное свойство миозина — способность расщеплять аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ) (В. А. Энгельгардт и М. Н. Любимова, 1939). Благодаря АТФ-азной активности миозина, химическая энергия макроэргических связей АТФ превращается в механическую энергию мышечного сокращения. Молекулярная масса миозина около 500 000.

# Взаимодействие миозина и актина – часть мотора мышц





# Миозин

1. **Единичная головка миозина двигается с регулярностью шага 5,5 нм вдоль нити актина**
2. **Молекула миозина генерирует силу 3 – 6 пН**

## Динеин

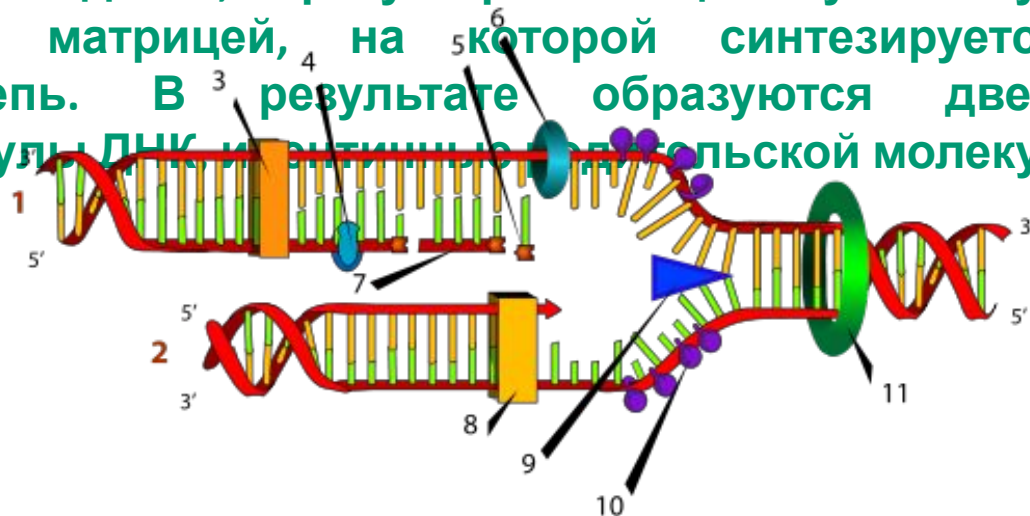
Динеины — группа моторных белков, способных перемещаться по поверхности микротрубочек цитоскелета, и трансформирующей химическую энергию, содержащуюся в АТФ, в механическую энергию движения, перенося грузы (cargo) — везикулы, митохондрии и др. Динеины движутся по микротрубочкам от плюс-концов к минус-концам, которые, как правило, закреплены в районе клеточного центра (ЦОМТ). (Белки, транспортирующие грузы в обратном направлении — кинезины). В аксонах динеины осуществляют ретроградный транспорт. Также динеины бывают задействованы в движении хромосом и влияют на месторасположение веретена деления при делении клетки.

# **Молекулярные машины процессинга нуклеиновых кислот**

# Комплекс репликации ДНК

Репликация ДНК — процесс синтеза дочерней молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты на матрице родительской молекулы ДНК. В ходе последующего деления материнской клетки каждая дочерняя клетка получает по одной копии молекулы ДНК, которая является идентичной ДНК исходной материнской клетки. Этот процесс обеспечивает точную передачу генетической информации из поколения в поколение. Репликацию ДНК осуществляет сложный ферментный комплекс, состоящий из 15—20 различных белков, называемый реплисомой (англ. replisome). Ферменты (хеликаза, топоизомераза) и ДНК-связывающие белки расплетают ДНК, удерживают матрицу в разведённом состоянии и вращают молекулу ДНК.

Цепи молекулы ДНК расходятся, образуют репликационную вилку, и каждая из них становится матрицей, на которой синтезируется новая комплементарная цепь. В результате образуются две новые двуспиральные молекулы ДНК и идентичная родительской молекуле.



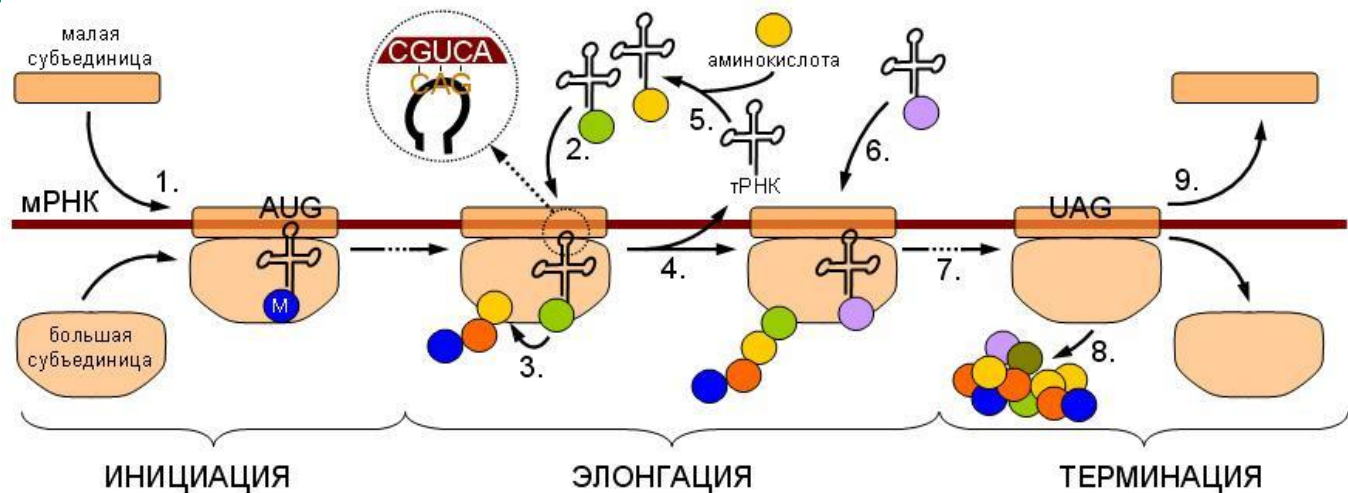
# Комплекс репликации ДНК



[www.dnalc.org](http://www.dnalc.org)

# Синтез белка на рибосоме

Синтез белка является основой жизнедеятельности клетки. Для осуществления этого процесса в клетках всех без исключения организмов имеются специальные органеллы — рибосомы. Рибосомы представляют собой рибонуклеопротеидные комплексы, построенные из 2 субъединиц: большой и малой. Функция рибосом заключается в узнавании трёхбуквенных (трехнуклеотидных) кодонов мРНК, сопоставлении им соответствующих антикодонов тРНК, несущих аминокислоты, и присоединении этих аминокислот к растущей белковой цепи. Двигаясь вдоль молекулы мРНК, рибосома синтезирует белок в соответствии с информацией, запощенной в молекуле мРНК



# Трансляция



[www.dnalc.org](http://www.dnalc.org)

# Роторные молекулярные моторы – АТФ-синтаза

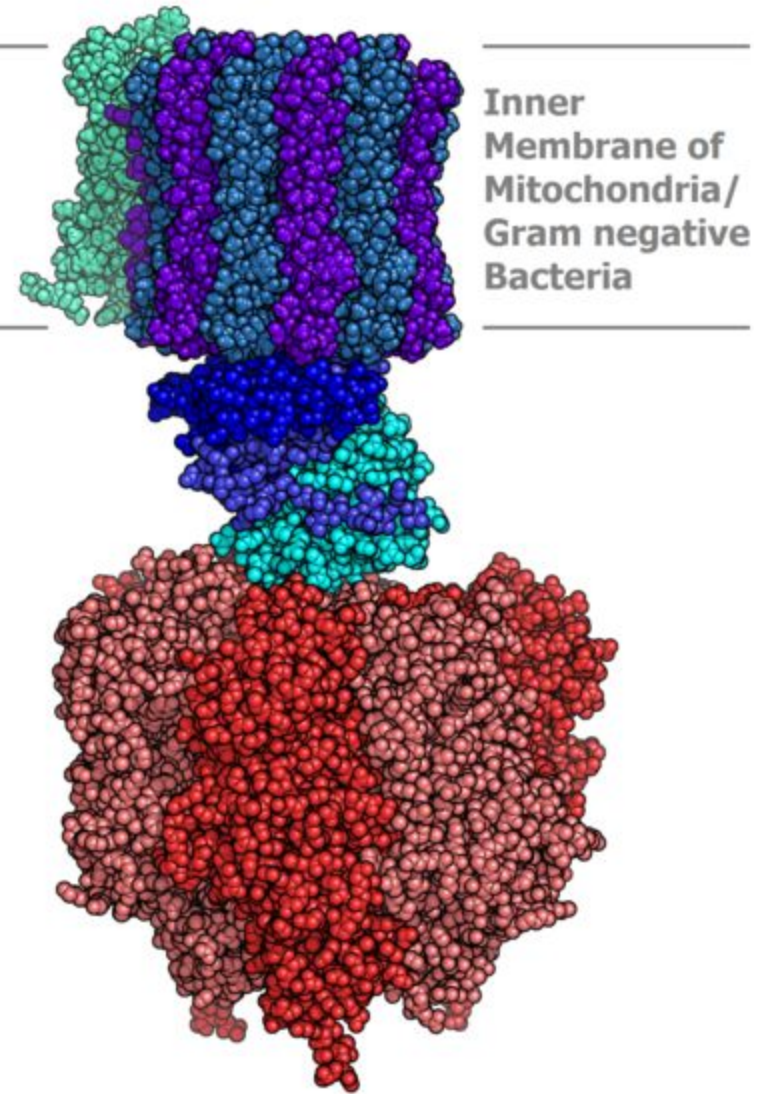
В 60-70 годах XX века Пол Бойер (Paul Delos Boyer) - лауреат Нобелевской премии по химии 1997 года за открытие ферментативного характера синтеза АТФ - предположил, что синтез АТФ связан с изменениями конфигурации АТФ-синтазы, вызываемыми вращением  $\gamma$ -субъединицы, так называемый механизм изменения участка связывания - flip-flop. Комплекс F1 состоит из перемежающихся  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц (по 3 каждого вида), расположенных как дольки апельсина вокруг асимметричной  $\gamma$ -субъединицы. В соответствии с принятой моделью синтеза АТФ (также называемой моделью непостоянного катализа), градиент электрического поля, направленный поперёк внутренней митохондриальной мембраны и обусловленный электронной транспортной цепочкой, заставляет протоны проходить сквозь мембрану через АТФ-синтазный компонент FO. Часть компонента FO (кольцо из c-субъединиц) вращается, когда протоны проходят через мембрану. Это c-кольцо жёстко связано с асимметричной центральной ножкой (состоящей в основном из  $\gamma$ -субъединицы), которая в свою очередь вращается внутри  $\alpha\beta_3$ -участка компонента F1. Это приводит к тому, что три участка катализа, связывающиеся с нуклеотидами, претерпевают изменения в конфигурации, приводящие к



Основные субъединицы ( $\alpha\beta\gamma$ ) компонента F1 соединены дополнительной боковой ножкой с неподвижным участком FO, что предотвращает их вращение вместе с  $\gamma$ -субъединицей. Структура неповрежденной АТФ-синтазы с низкой точностью выявлена при помощи электронной криомикроскопии (ЭКМ). Показано, что боковая ножка — это гибкая перемычка, похожая на канат, наматывающаяся на комплекс во время его работы.

При каждом обороте  $\gamma$ -субъединицы на 360 градусов синтезируются три молекулы АТФ. При этом, видимо, у разных организмов из межмембранного пространства в матрикс проходит от 10 до 14 протонов — по числу с-субъединиц.

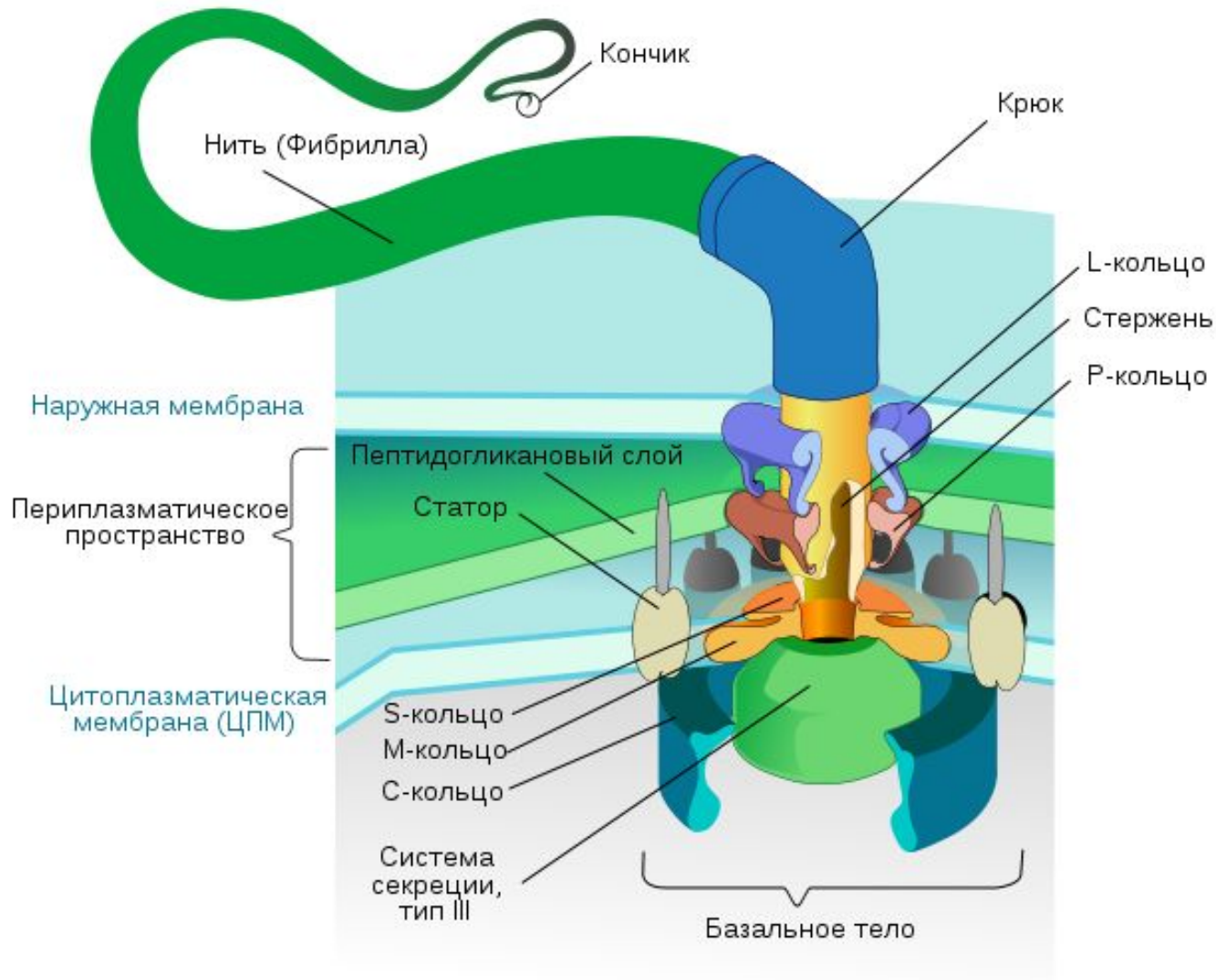
В определённых условиях каталитическая реакция может протекать в обратном направлении, при этом



# Роторные молекулярные моторы – АТФ-



# Роторные молекулярные моторы – жгутиковый мотор E. coli

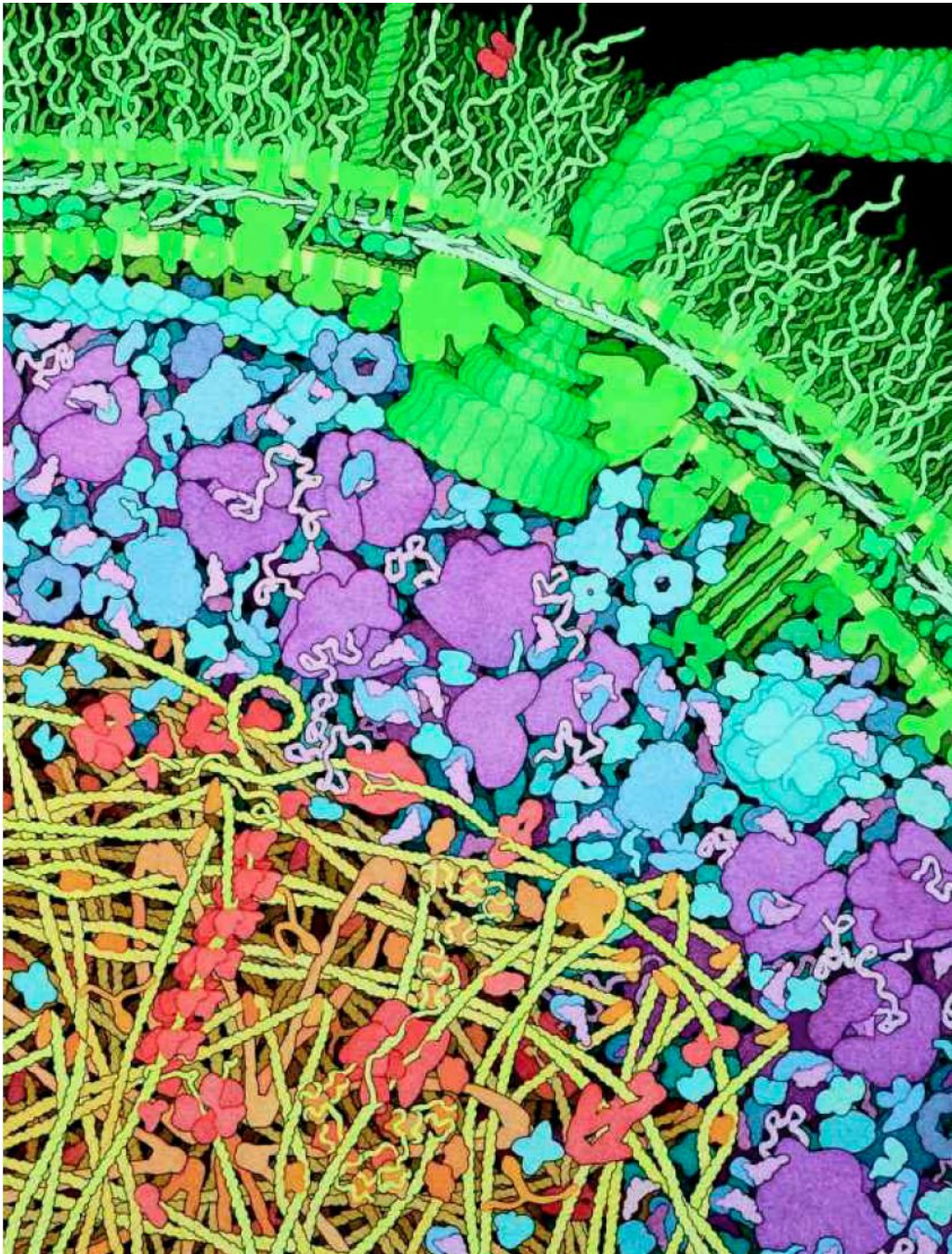


# Роторные молекулярные моторы – жгутики

Жгутик — поверхностная структура, присутствующая у многих прокариотических и эукариотических клеток и служащая для их движения в жидкой среде или по поверхности твёрдых сред. Жгутики прокариот и эукариот принципиально различаются: бактериальный жгутик имеет толщину 10—20 нм и длину 3—15 мкм, он пассивно вращается расположенным в мембране мотором.

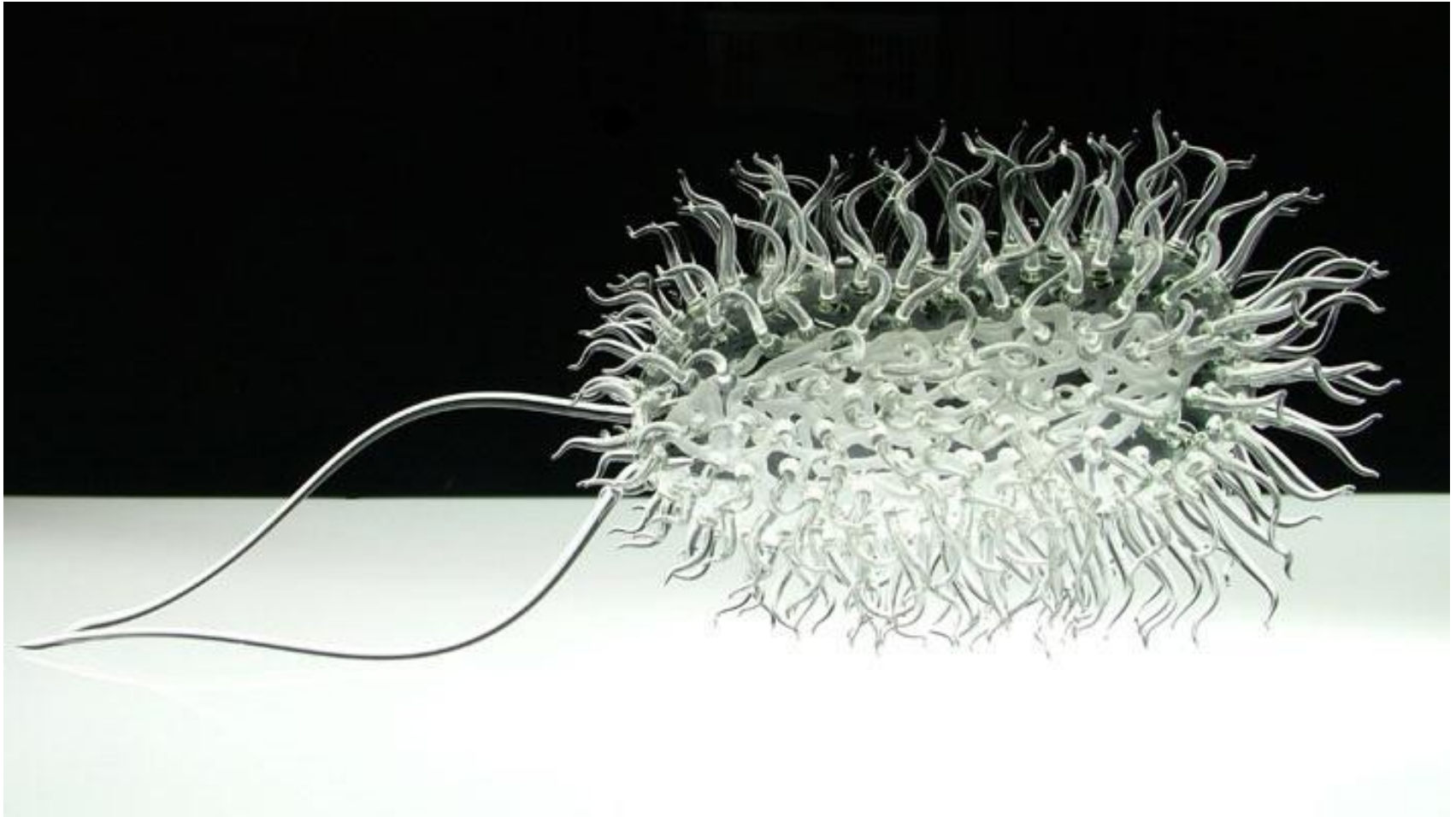
Базальное тело представляет собой систему колец, находящихся в ЦПМ и клеточной стенке бактерий. Два внутренних кольца — M и S-кольца (сейчас чаще рассматриваются как единое MS-кольцо) — являются обязательными элементами, причём M-кольцо находится в ЦПМ, а S — в периплазме грамотрицательных и пептидогликановом слое грамположительных бактерий. Ещё два кольца — P и L — есть только у грамотрицательных бактерий, они расположены в пептидогликановом слое и наружной мембране соответственно, неподвижны и лишь направляют стержень ротора мотора. Вокруг MS-кольца расположены статоры — белковые комплексы MotA4/MotB4 представляющие собой протонный канал (их может быть от 8 до 16).

Точный механизм работы базального тела не известен. Большинство исследователей полагает что поступление протона из периплазмы или внешней среды в MotA4/MotB4 комплекс вызывает конформационные изменения белков, благодаря электростатическому взаимодействию или прямому контакту это изменение приводит к повороту MS-кольца, а его дальнейшее движение возвращает исходную конформацию комплексу и выталкивает протон в цитозоль. У *Escherichia coli* для одного оборота жгутика



Flagellar motor

# Роторные молекулярные моторы – жгутиковый мотор E. coli



**В *E. coli* жгутиковый мотор может вращаться в обоих направлениях. Жгутиковые моторы могут развивать скорость 300 – 1700 об./мин и генерируют вращательный момент 4500 пНх нм**

**F1-мотор АТФ-синтазы имеет скорость вращения 4 об./ мин и генерирует вращательный момент 40 пН. Угловое вращение происходит дискретно с шагом в 120 градусов.**



# Перспективы

На основе принципов работы биологических молекулярных моторов, с использованием достижений нанотехнологии создаются миниатюрные механические наномоторы и переключатели.

Области применения:

- Молекулярная медицина;
- Биотехнология;
- Фармацевтика;
- Военное дело;
- Полупроводниковая промышленность

# Будущее наступило

Коммерсантъ.ru

Газета "Коммерсантъ", №134 (1537), 25.07.1998

ВЕРСИЯ ДЛЯ ПЕЧАТИ

Наука

Номер 134 от 25-07-98  
Полоса 009

Молекулярные роботы

**Молекулярные роботы смогут создавать нефть и мясо из воздуха**

**Для этого их нужно научить самостоятельно размножаться**

Одной из самых бурно развивающихся областей исследований сегодня стала техника манипуляций с отдельными молекулами и атомами. Новая технология обещает уникальные перспективы — от новых электронных устройств до молекулярных машин. Крупные корпорации (IBM, Херох) работают над размножающимися молекулярными роботами, которые смогут создавать мясо и нефть прямо из молекул воздуха. Специалисты уверены, что по своим потенциальным возможностям молекулярная технология превосходит все, что было до сих пор достигнуто человечеством. Россию также не обошел нанотехнологический бум — только в этом месяце в Москве и Петербурге состоялось пять конференций по молекулярным технологиям, которые не только обещают чудеса в будущем, но уже сегодня приносят российским научным фирмам реальную прибыль.

В романе Станислав Лема "Проверка на месте" описано общество будущего без материальных проблем: у каждого есть специальный аппарат, который превращает любой подручный материал — воздух или пыль — во что угодно: в пищу, одежду, драгоценности. Проблемы здоровья не существует: в организме каждого человека обитают микроскопические роботы-врачи, которые тут же исправляют все неполадки на уровне клеток. Специалистам по нанотехнологиям фантазии Лема утопией уже не кажутся. Нанотехнология — операции с точностью нанометра, одной миллиардной доли метра, что сопоставимо с размером атомов. Проще говоря, нанотехнология — это манипуляции с отдельными атомами. В нанотехнологии существует три направления: изготовление электронных схем из элементов размером с молекулу, самовоспроизводящиеся механизмы и роботы размером с молекулу и, наконец, сборка из молекул новых материалов и веществ. Например, меняя порядок атомов в графите, можно получить алмаз. Из молекул воды и углекислого газа можно собрать молекулу сахара или крахмала.

Реализация всех этих направлений уже началась. Почти десять лет назад были получены первые результаты по перемещению единичных атомов и сборки из них целых конструкций. Через 2-3 года начнется производство нанoeлектронных чипов. Новые технологии позволят изготавливать микросхемы памяти емкостью в десятки гигабайт размером в несколько миллиметров.

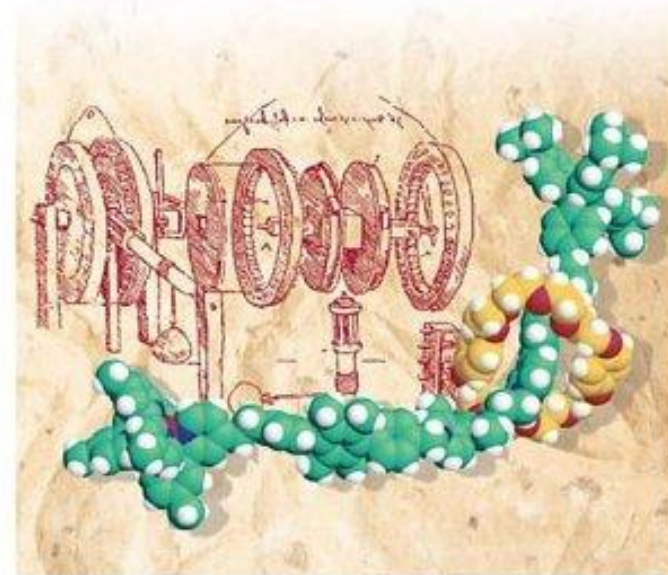
Vincenzo Balzani, Alberto Credi  
and Margherita Venturi

WILEY-VCH

## Molecular Devices and Machines

Concepts and Perspectives for the Nanoworld

Second Edition



Urheberrechtlich geschütztes Material