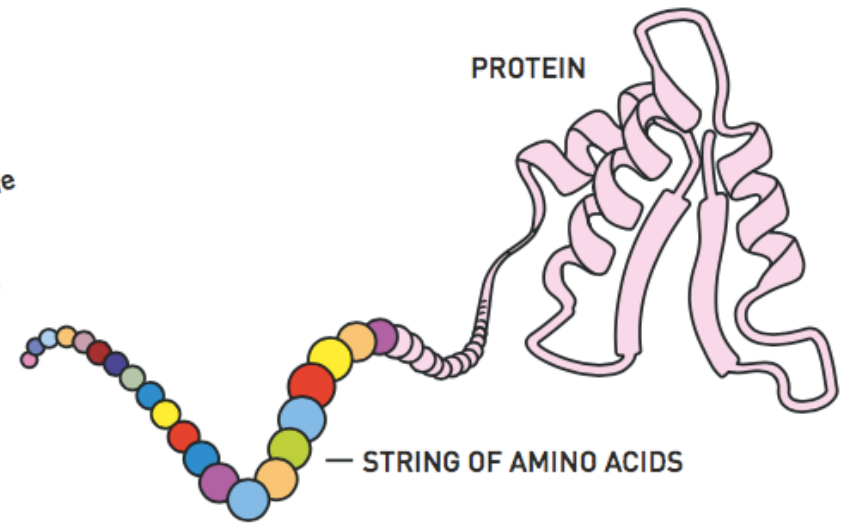
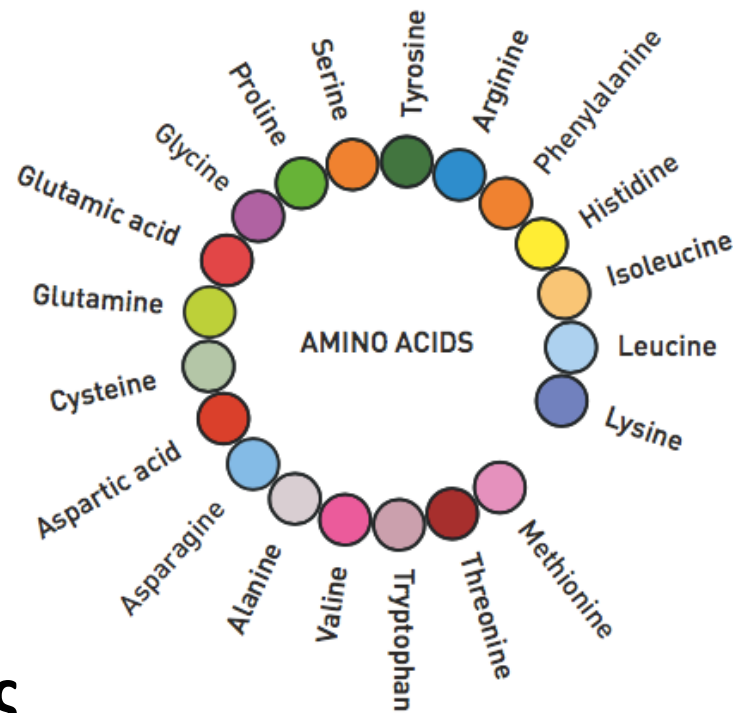


# Αμινοξέα – Πρωτεΐνες



©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

**Άννα Παπαδοπούλου, PhD**  
**Βιοχημικός - Μοριακή Βιολόγος**

ΕΔΙΠ, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας, ΠΓΝΑ Αττικών

Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο, Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»



NOBELPRISET I KEMI 2024  
THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2024



KUNGL.  
VETENSKAPS-  
AKADEMIEN

THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES



**David Baker**  
University of Washington  
USA

*"för datorbaserad proteindesign"*  
*"for computational protein design"*



**Demis Hassabis**  
Google DeepMind  
United Kingdom

*"för proteinstrukturprediktion"*  
*"for protein structure prediction"*



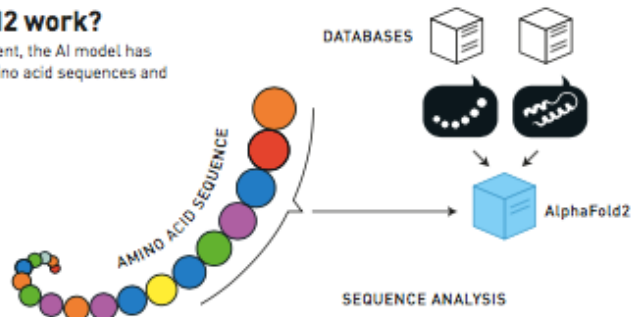
**John M. Jumper**  
Google DeepMind  
United Kingdom

# How does AlphaFold2 work?

As part of AlphaFold2's development, the AI model has been trained on all the known amino acid sequences and determined protein structures.

## 1. DATA ENTRY AND DATABASE SEARCHES

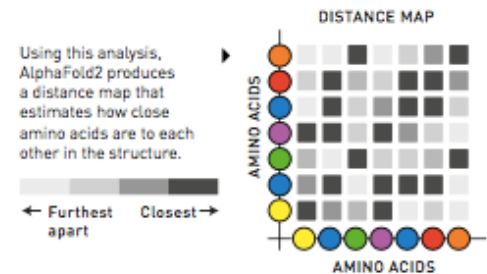
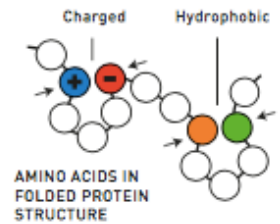
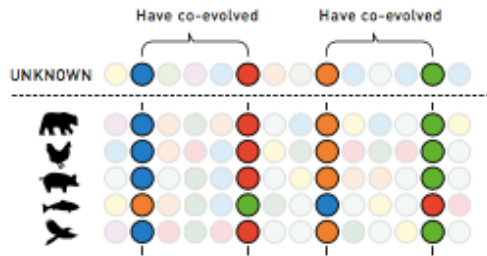
An amino acid sequence with unknown structure is fed into AlphaFold2, which searches databases for similar amino acid sequences and protein structures.



## 2. SEQUENCE ANALYSIS

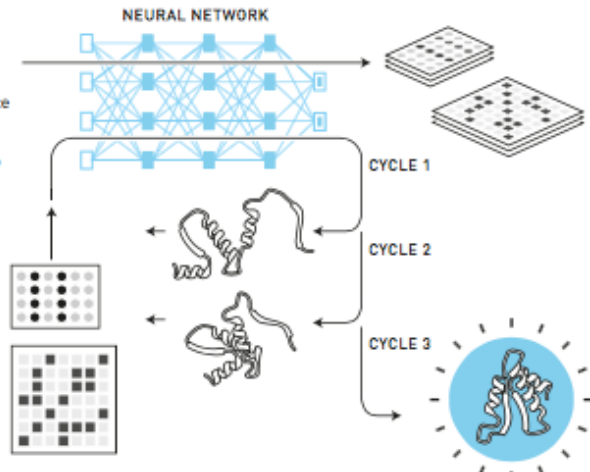
The AI model aligns all the similar amino acid sequences – often from different species – and investigates which parts have been preserved during evolution.

In the next step, AlphaFold2 explores which amino acids could interact with each other in the three-dimensional protein structure. Interacting amino acids co-evolve. If one is charged, the other has the opposite charge, so they are attracted to each other. If one is replaced by a water-repellent (hydrophobic) amino acid, the other also becomes hydrophobic.



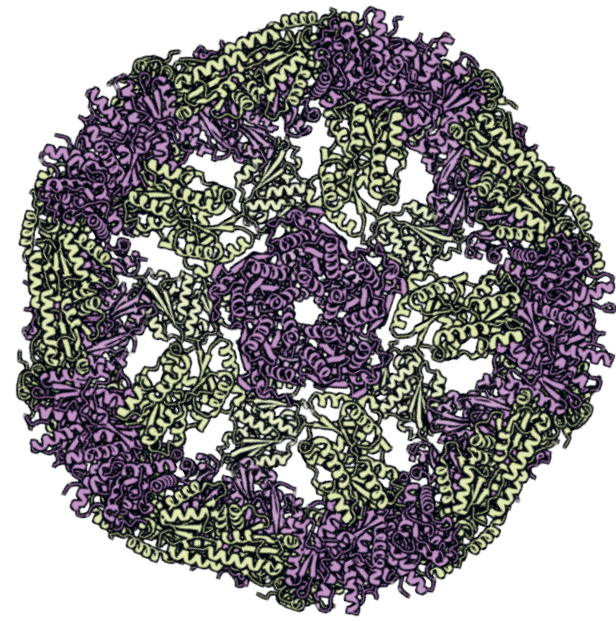
## 3. AI ANALYSIS

Using an iterative process, AlphaFold2 refines the sequence analysis and distance map. The AI model uses neural networks called transformers, which have a great capacity to identify important elements to focus on. Data about other protein structures – if they were found in step 1 – is also utilised.



## 4. HYPOTHETICAL STRUCTURE

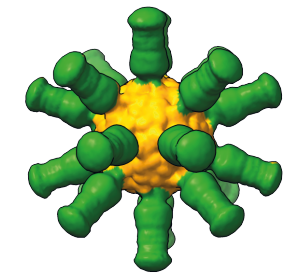
AlphaFold2 puts together a puzzle of all the amino acids and tests pathways to produce a hypothetical protein structure. This is re-run through step 3. After three cycles, AlphaFold2 arrives at a particular structure. The AI model calculates the probability that different parts of this structure correspond to reality.



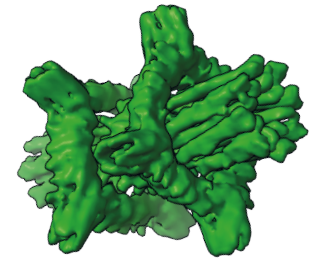
2016: New nanomaterials where up to 120 proteins spontaneously link together.



2017: Proteins that bind to an opioid called fentanyl (purple). These could be used to detect fentanyl in the environment.



2021: Nanoparticles (yellow) with proteins imitating influenza virus on the surface (green) that can be used as a vaccine for influenza. Successful in animal models.



2022: Proteins that function as a type of molecular rotor.



2024: Geometrically shaped proteins that can change their shape due to external influences. Could be used for producing tiny sensors.

©Terezia Kovalova/The Royal Swedish Academy of Sciences

# Κύρια σημεία διδακτικής ενότητας πρωτεϊνών

- Αμινοξέα
- Πρωτοταγής & δευτεροταγής δομή πρωτεϊνών
- Τριτοταγής & τεταρτοταγής δομή πρωτεϊνών
- Μετουσίωση και πτύχωση πρωτεϊνών. Μοριακοί συνοδοί. Ελαττώματα στην πτύχωση. Γενετικά νοσήματα.
- Λειτουργία πρωτεϊνών. Μυοσφαιρίνη - Αιμοσφαιρίνη

# Αμινοξέα



Εθνικό και Καποδιστριακό  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**Άννα Παπαδοπούλου, DEA, PhD**

**Βιοχημικός Μοριακή Βιολόγος**

ΕΔΙΠ, Ιατρική Σχολή

Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας, ΠΓΝΑ Αττικών

Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο, Α' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

# ΠΗΓΕΣ

Lehninger's Βασικές αρχές Βιοχημείας

*Nelson, Cox, Hoskins*

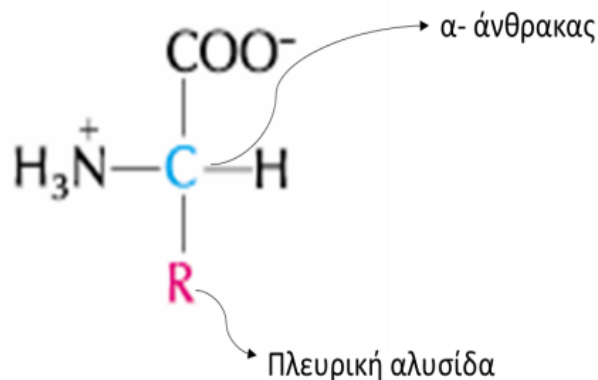
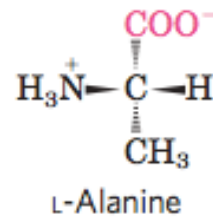
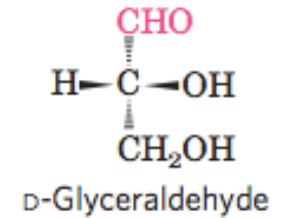
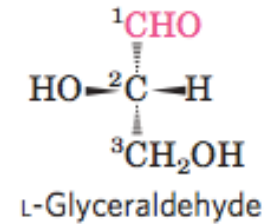
Κεφάλαια 3 & 4: Αμινοξέα, Πεπτίδια και Πρωτεΐνες, Η τρισδιάστατη δομή των πρωτεϊνών

# Κύρια σημεία

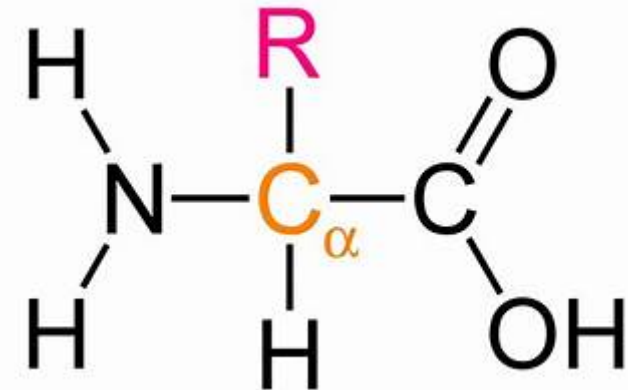
- Γενική δομή των αμινοξέων
- Τα αμινοξέα στις πρωτεΐνες είναι L-στερεοϊσομερή
- Ταξινόμηση αμινοξέων με βάση την πλευρική ομάδα R
- Τροποποιημένα και ασυνήθιστα αμινοξέα
- Όξινο και βασικός χαρακτήρας των αμινοξέων
- Καμπύλες τιτλοδότησης

# Αμινοξέα

- 20 κοινά α-αμινοξέα
- Λόγω της τετραεδρικής διάταξης των δεσμικών τροχιακών γύρω από τον αC, οι 4 διαφορετικές ομάδες μπορούν να προσλάβουν 2 μοναδικές χωροταξικές διατάξεις: 2 πιθανά στερεοϊσομερή: εναντιομερή (D/L), μη υπερτιθέμενα κατοπτρικά είδωλα, τα οποία έχουν παρόμοιες χημικές ιδιότητες αλλά διαφέρουν ως προς την αλληλεπίδρασή του με το πολωμένο φως.

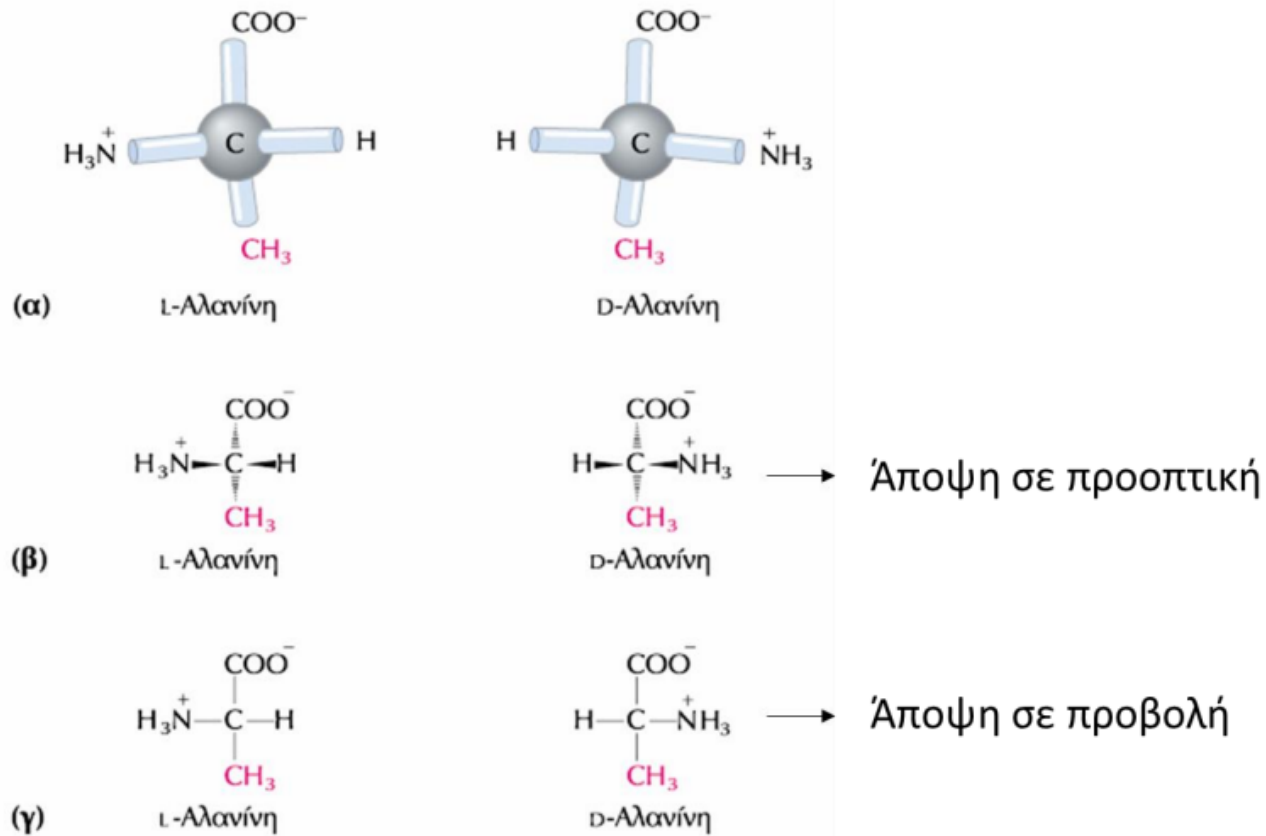


Από τα αμινοξέα εξαίρεση αποτελεί η γλυκίνη καθώς η πλευρική ομάδα R είναι ένα άτομο H και συνεπώς ο αC δεν είναι ασύμμετρος. Ενώσεις χωρίς ασύμμετρο άτομο άνθρακα δεν στρέφουν το επίπεδο του πολωμένου φωτός (δεν είναι οπτικά ενεργές).





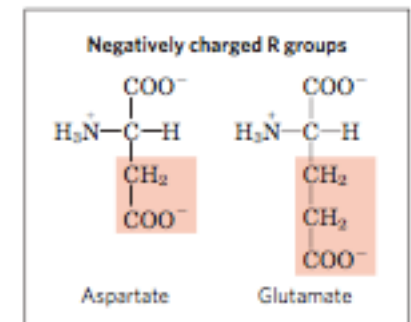
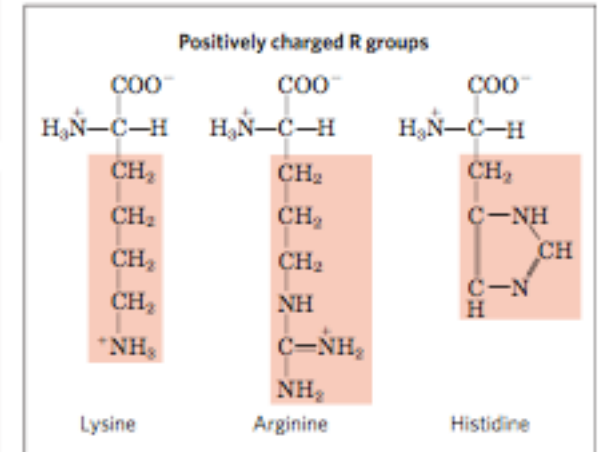
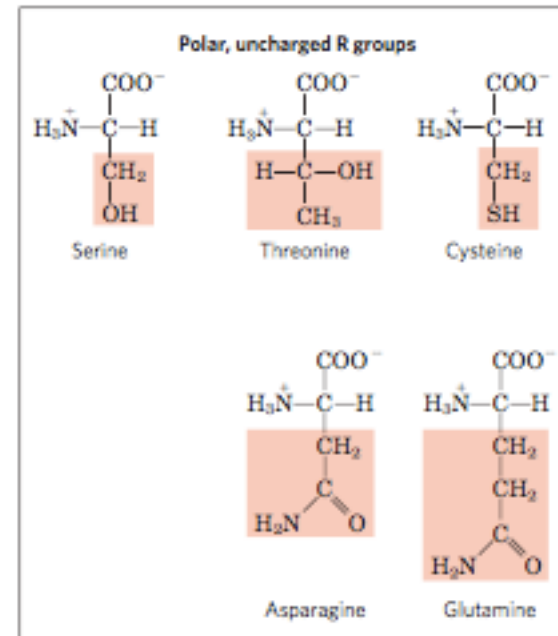
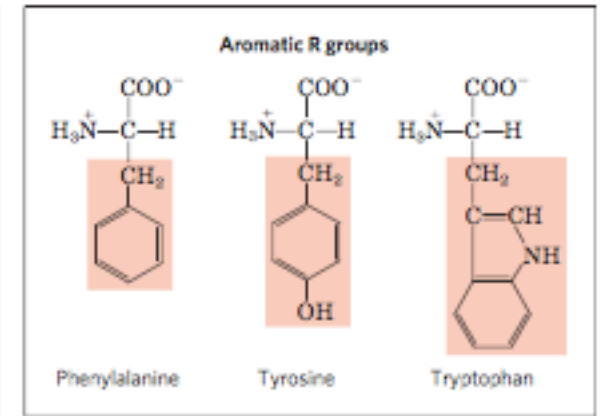
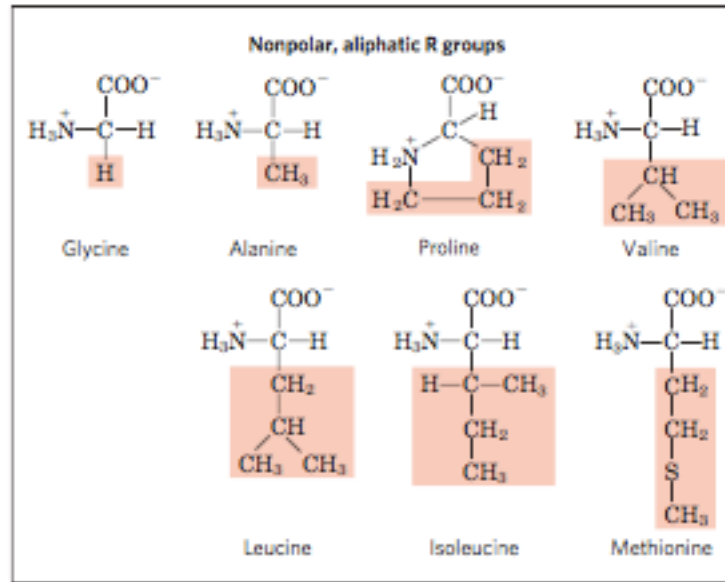
# Στερεοϊσομέρεια των αμινοξέων



Τα κύτταρα συνθέτουν πρωτεΐνες με L στερεοϊσομερή αμινοξέα, καθώς τα ενεργά κέντρα των ενζύμων είναι ασύμμετρα και έτσι προσδίδουν στερεοειδικότητα στις αντιδράσεις που καταλύουν. D στερεοϊσομερή αμινοξέα εντοπίζονται στα κυτταρικά τοιχώματα των βακτηρίων.

5 κύριες κατηγορίες αμινοξέων με βάση τις ιδιότητες των ομάδων R, όπως την πολικότητα ή την τάση τους να αλληλεπιδρούν με τα μόρια του νερού σε φυσιολογικό pH (~ pH 7.0).

- Μη πολικές, Αλειφατικές ομάδες R (υδρόφοβες)
- Μη πολικές, Αρωματικές ομάδες R (υδρόφοβες)
- Πολικές, μη φορτισμένες ομάδες R (περισσότερο διαλυτές στο νερό)
- Θετικά φορτισμένες ομάδες R (βασικός χαρακτήρας)
- Αρνητικά φορτισμένες ομάδες R (όξινο χαρακτήρας)



# Μη πολικά αμινοξέα – αλειφατικές αλυσίδες

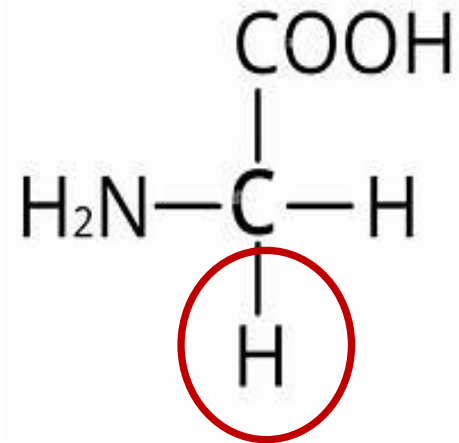
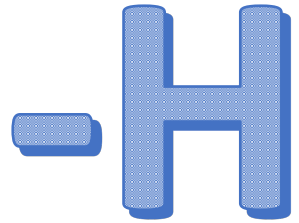
---

- Γλυκίνη- Gly - G
- Αλανίνη – Ala - A
- Βαλίνη – Val - V
- Λευκίνη – Leu - L
- Ισολευκίνη – Ile - I
- Μεθειονίνη – Met - M
- Προλίνη – Pro - P

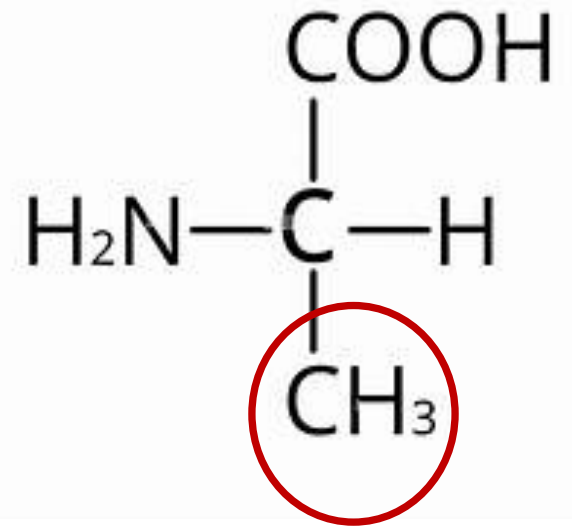
Συναθροίζονται μέσα στις σφαιρικές πρωτεΐνες και τις σταθεροποιούν μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων

Ελαττώνει τη δομική ευλυγισία των πολυπεπτιδικών περιοχών

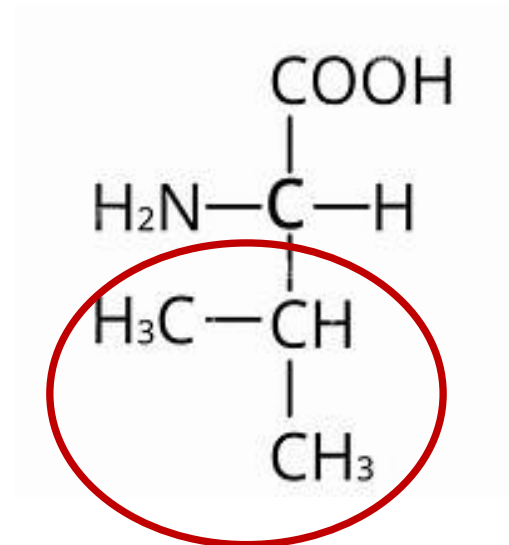
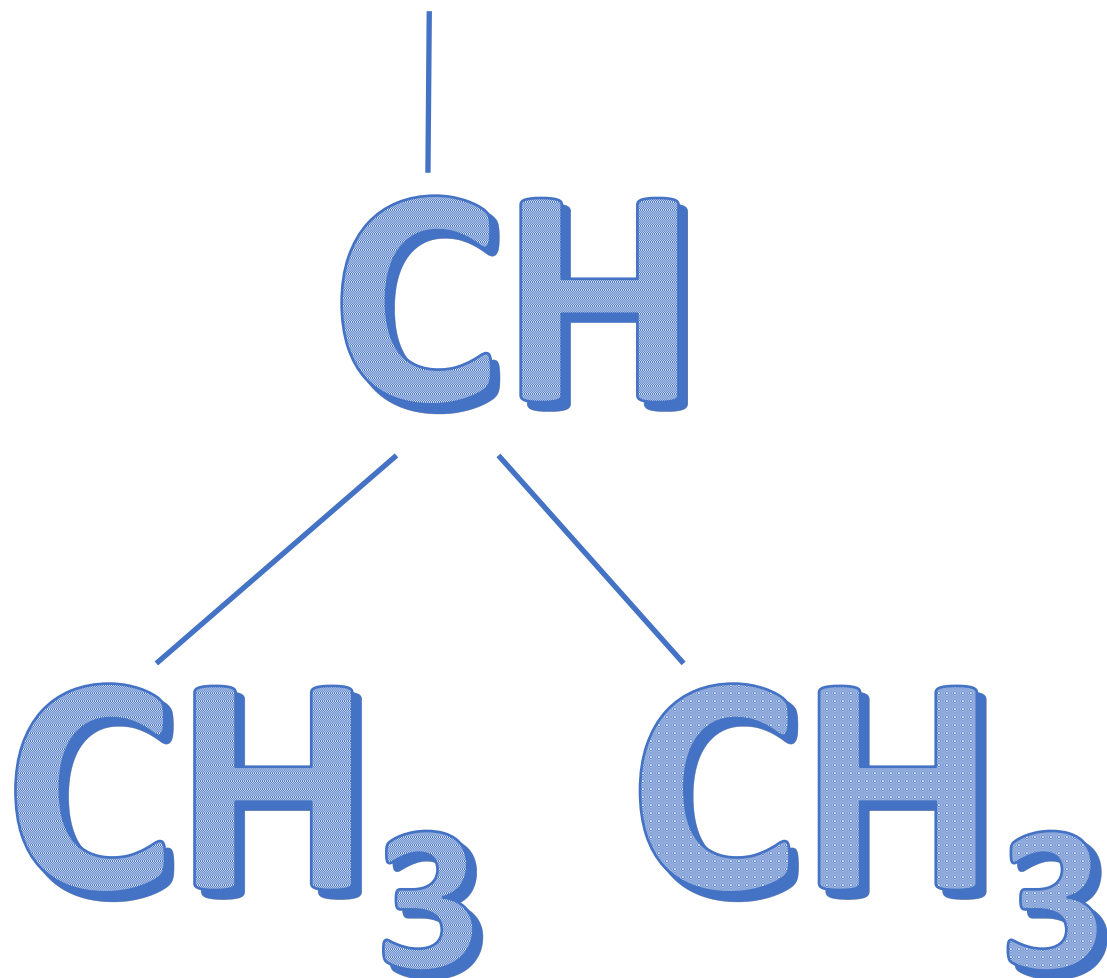
# Γλυκίνη



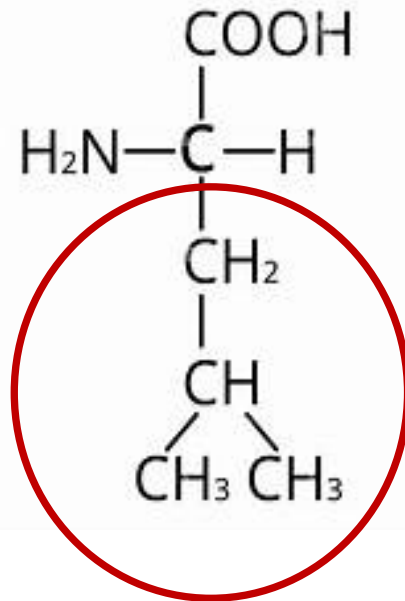
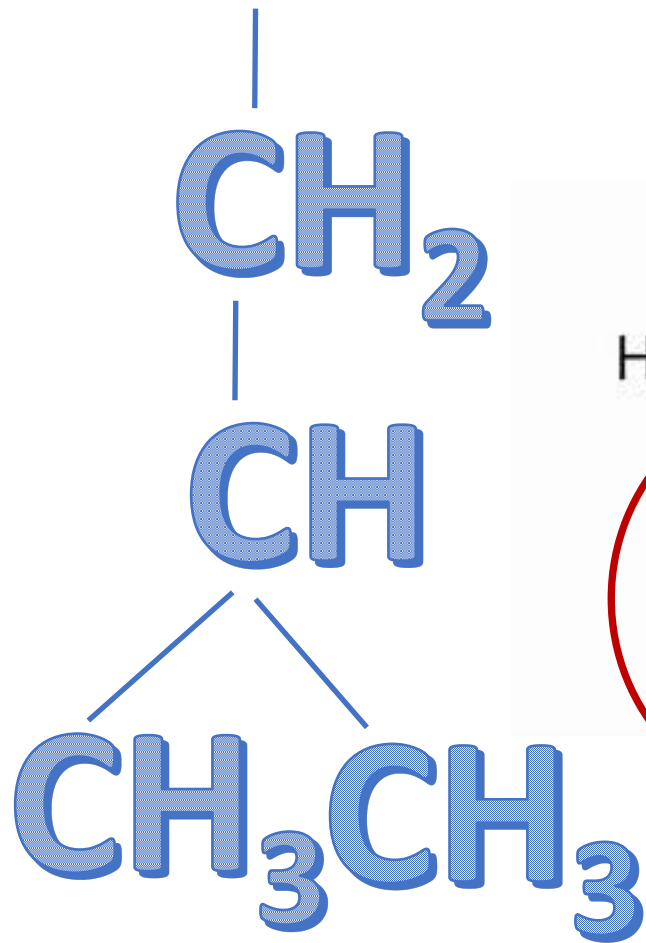
# Αλανίνη



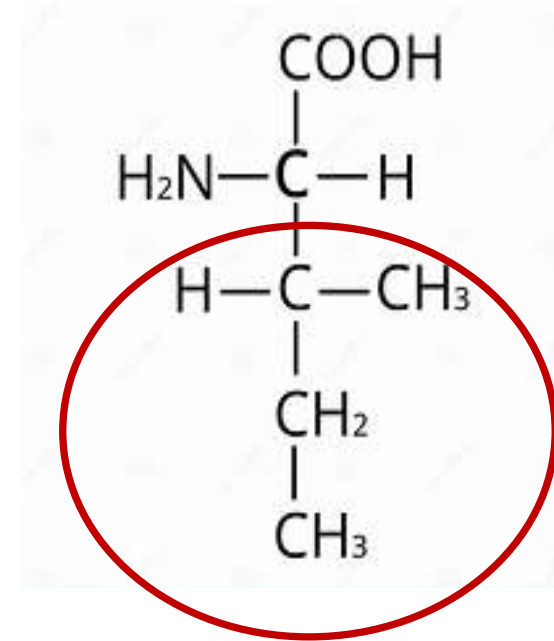
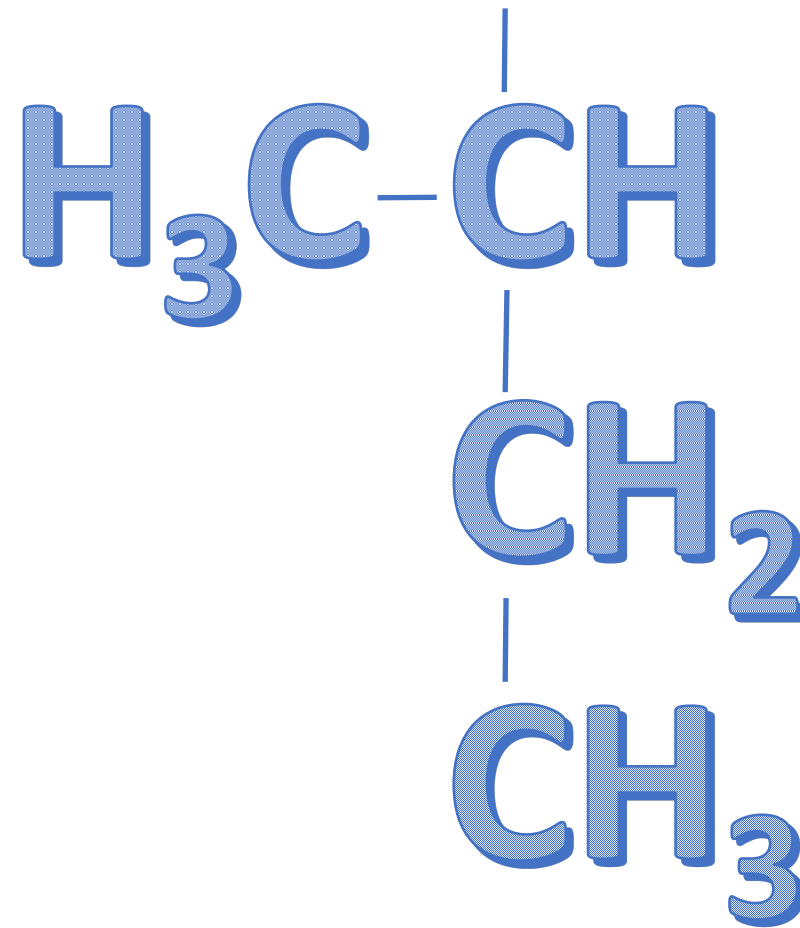
# Βαλίνη



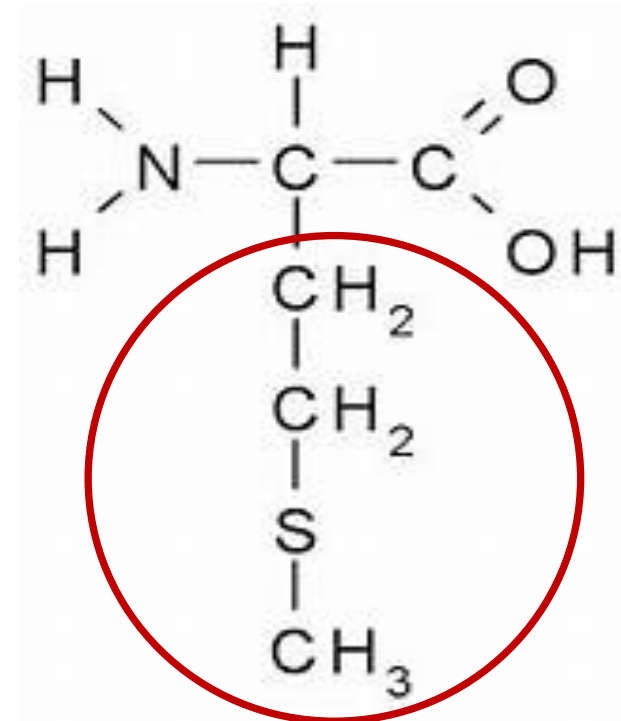
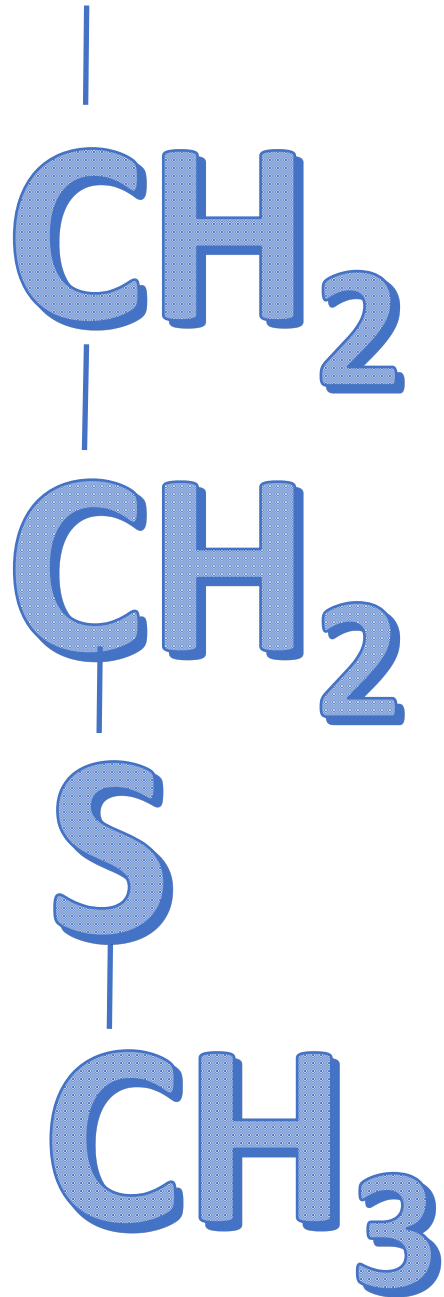
# Λευκίνη



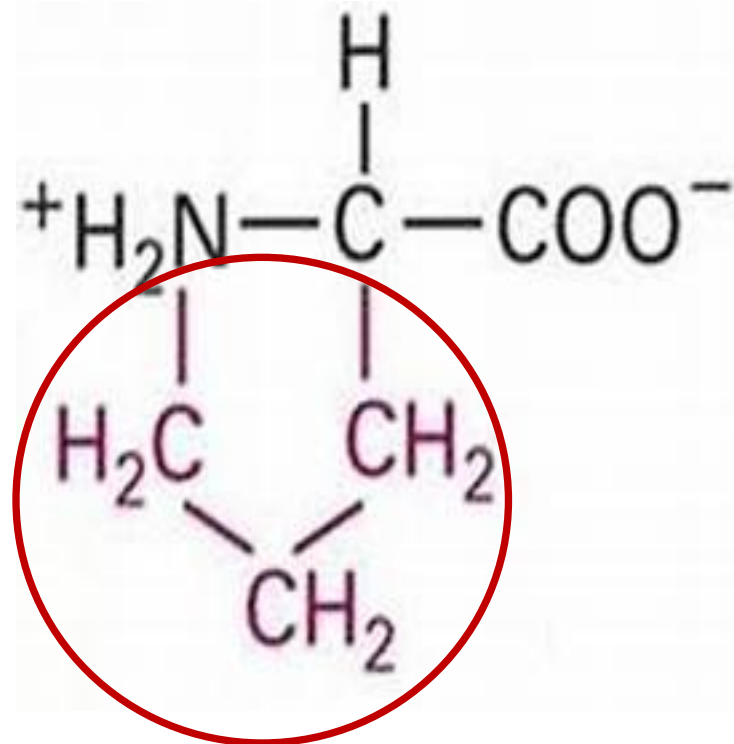
# Ισολευκίνη



# Μεθειονίνη



# Προλίνη





# Αμινοξέα με αρωματικές αλυσίδες

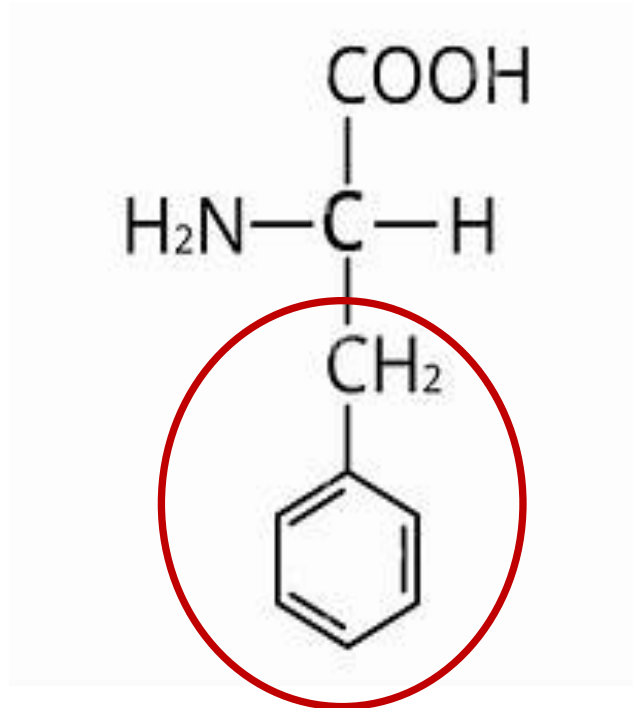
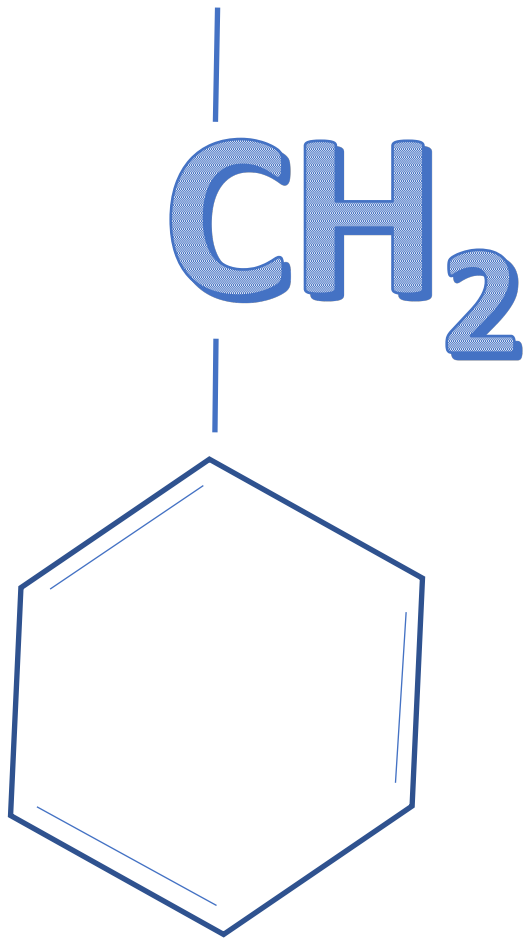
---

- Φαινυλαλανίνη – Phe - F
- Τυροσίνη – Tyr - Y
- Τρυπτοφάνη – Trp - W

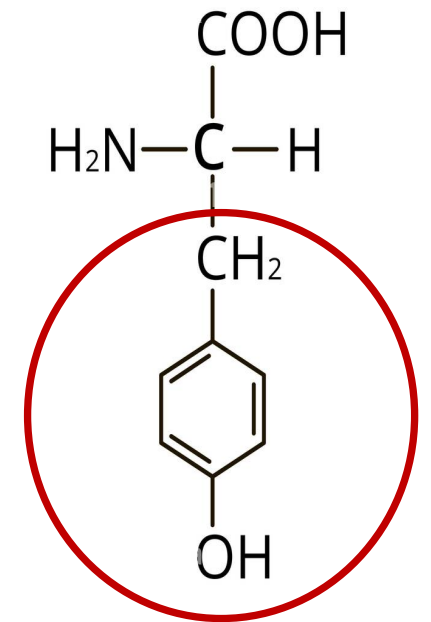
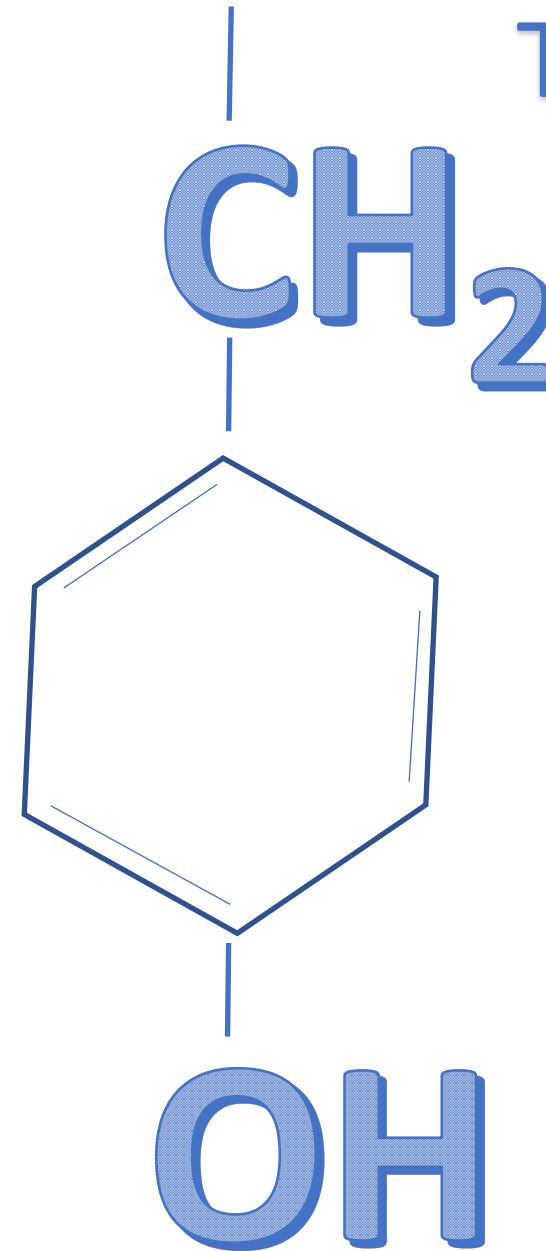
Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις

Δεσμοί υδρογόνου  
Πιο πολικά από τη φαινυλαλανίνη  
Απορρόφηση φωτός στα 280nm

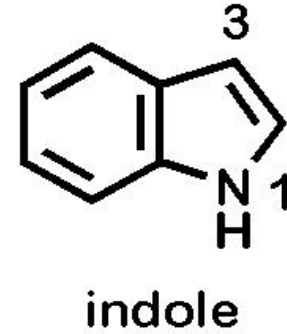
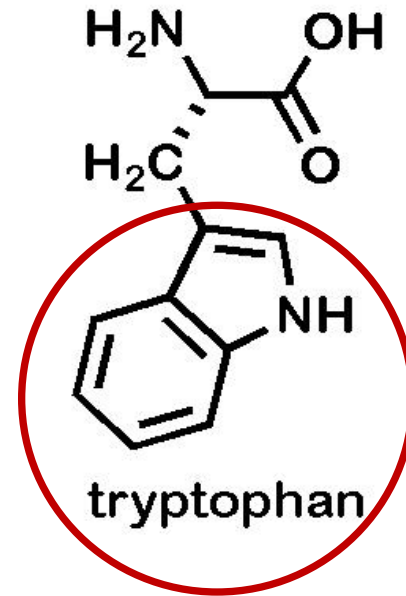
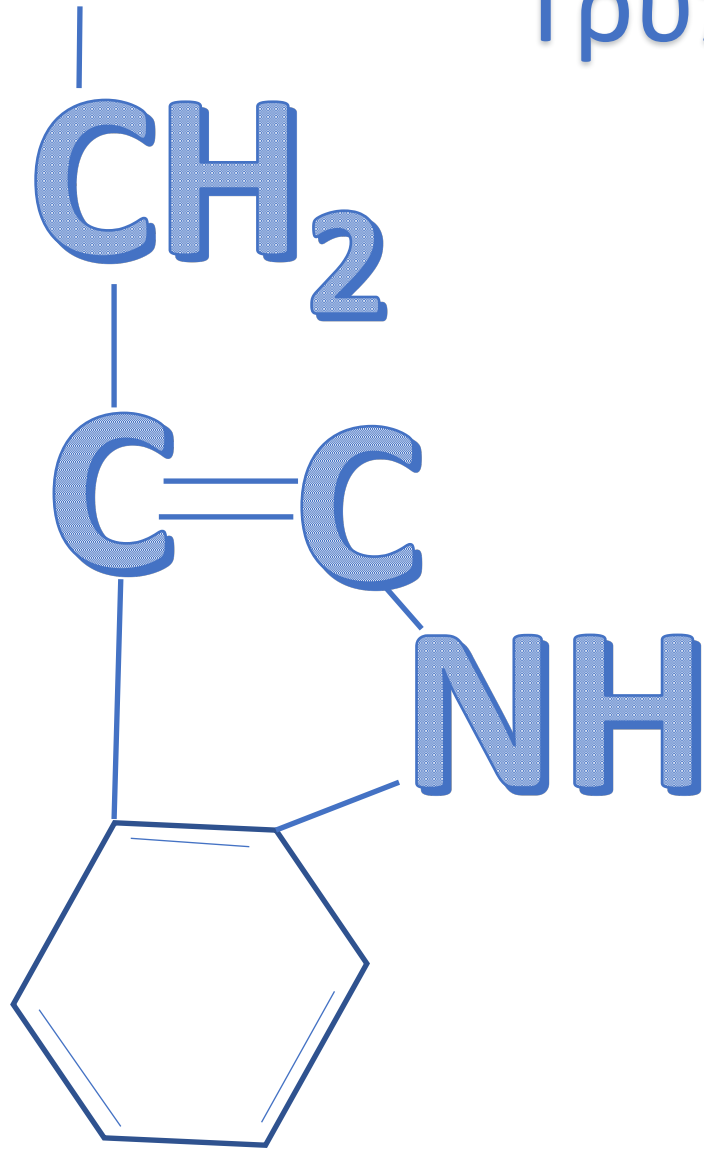
# Φαινυλαλανίνη



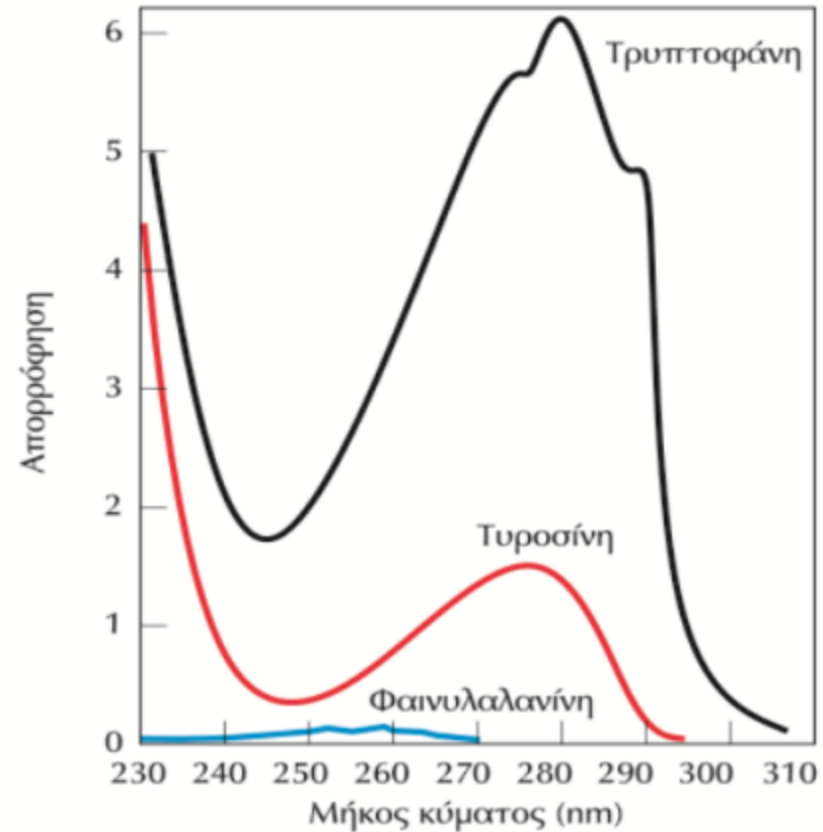
# Τυροσίνη



# Τρυπτοφάνη



# Απορρόφηση του υπεριώδους φωτός από τα αρωματικά αμινοξέα



# Πολικά αμινοξέα – μη ιονιζόμενα

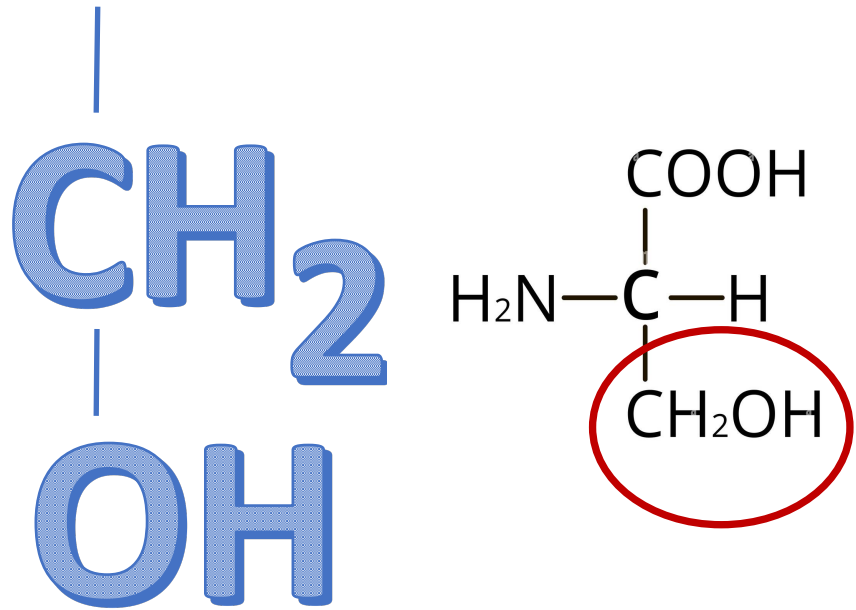
---

- Σερίνη - Ser - S
- Θρεονίνη-Thr -T
- Ασπαραγίνη- Asn- N
- Γλουταμίνη- Gln – Q
- Κυστεΐνη – Cys - C

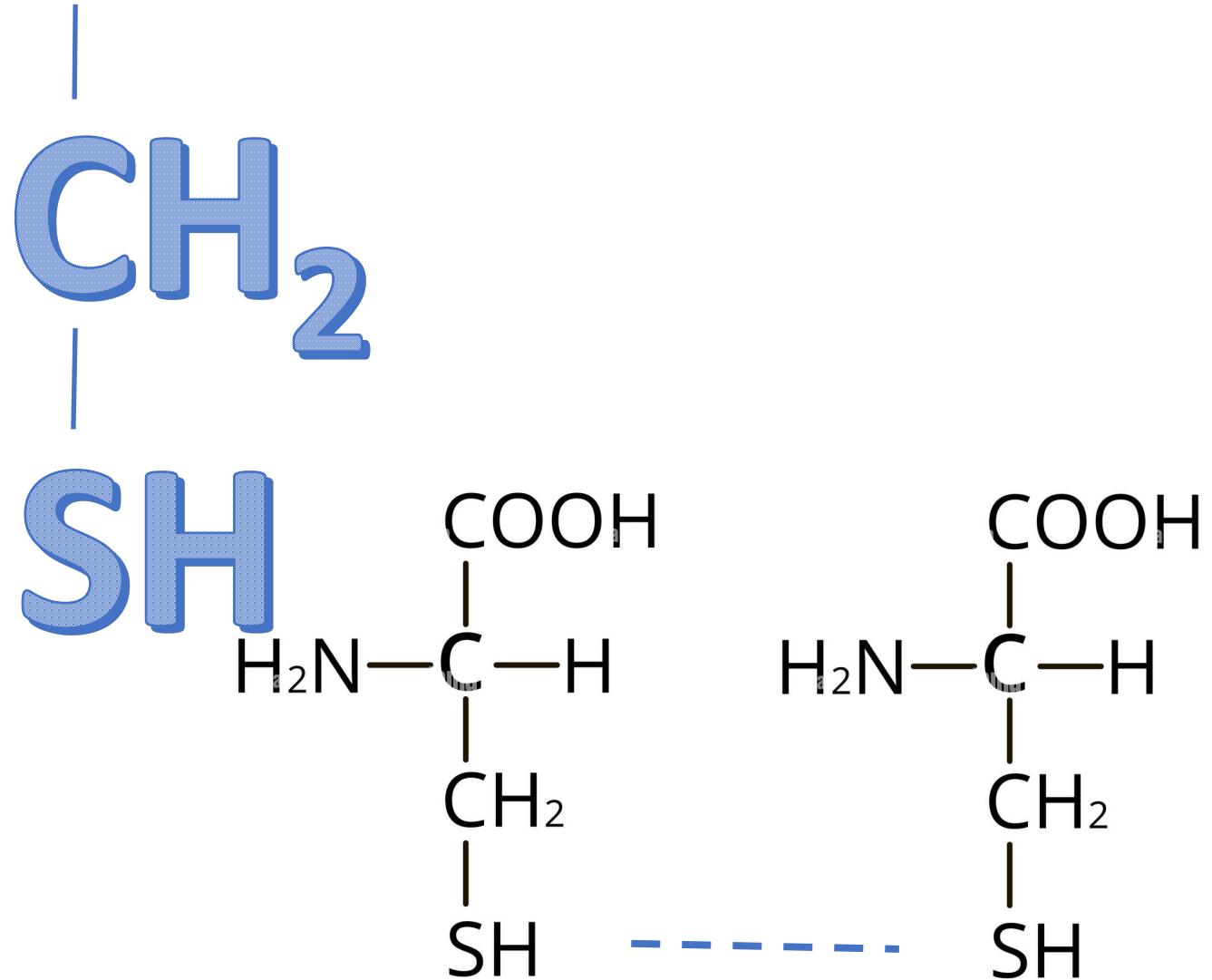
Υδατοδιαλυτά, σχηματίζουν δεσμούς H με το νερό

Πραγματοποιεί ασθενείς δεσμούς H με O ή N. Οξειδώνεται εύκολα με άλλο μόριο κυστεΐνης και συντίθεται κυστίνη (πολύ υδρόφοβο)

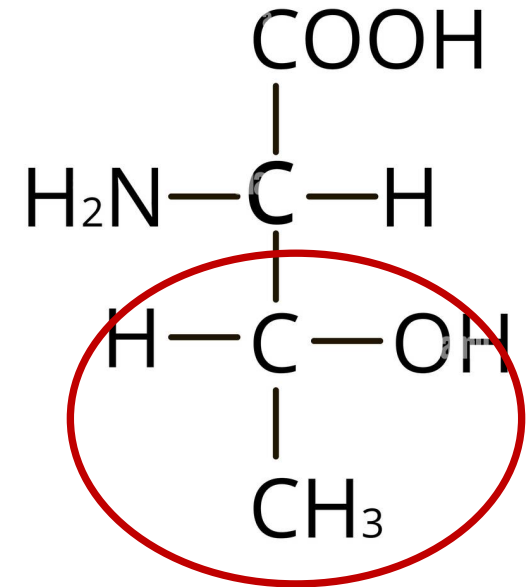
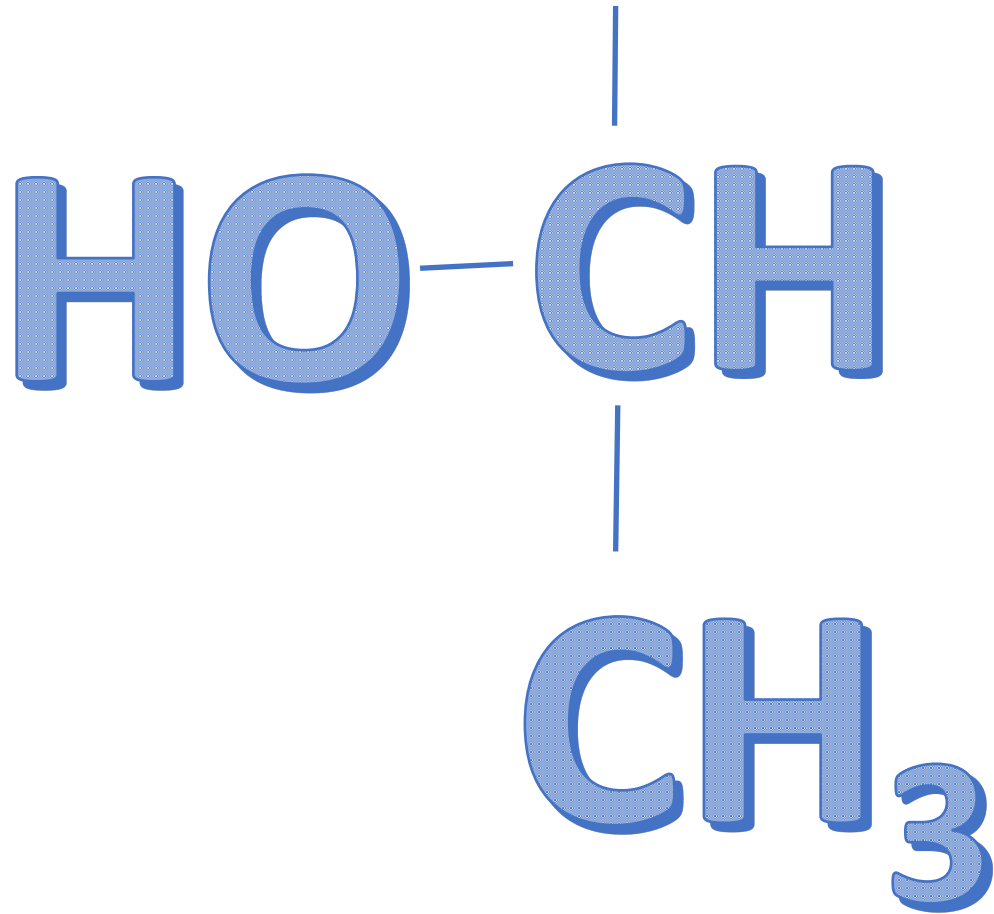
# Σερίνη



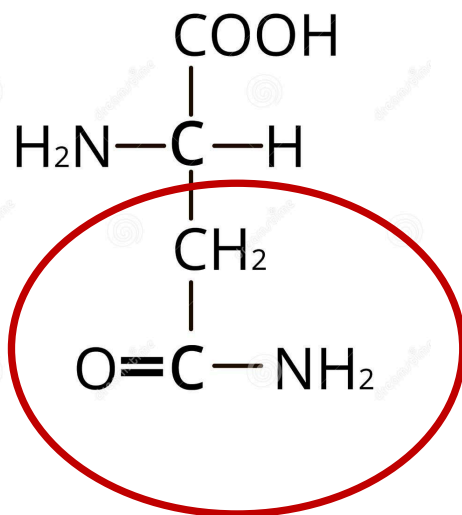
# Κυστεΐνη



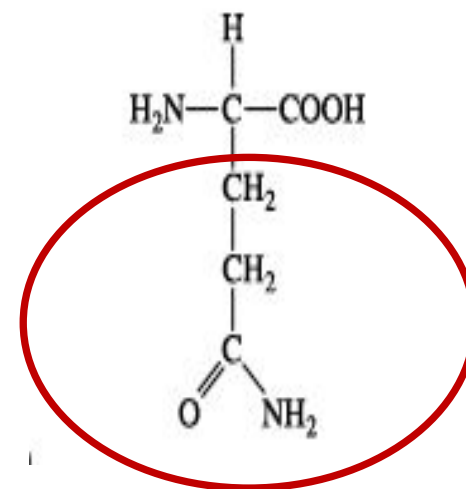
# Θρεονίνη



# Ασπαραγίνη



# Γλουταμίνη





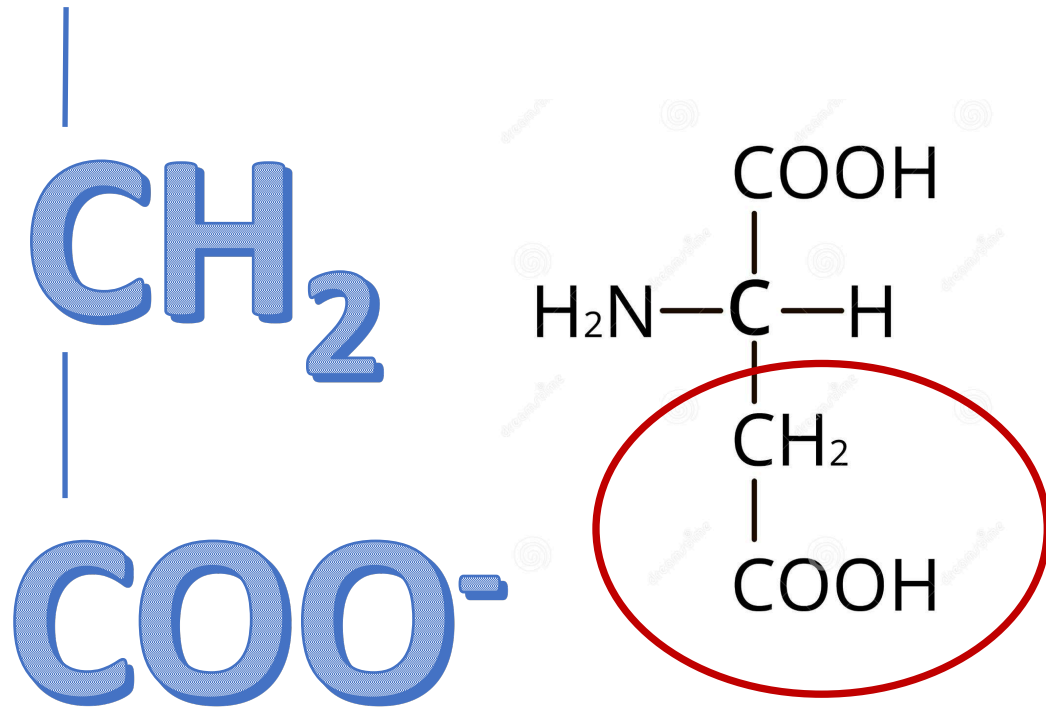
# Πολικά αμινοξέα – ιονιζόμενα (-)

---

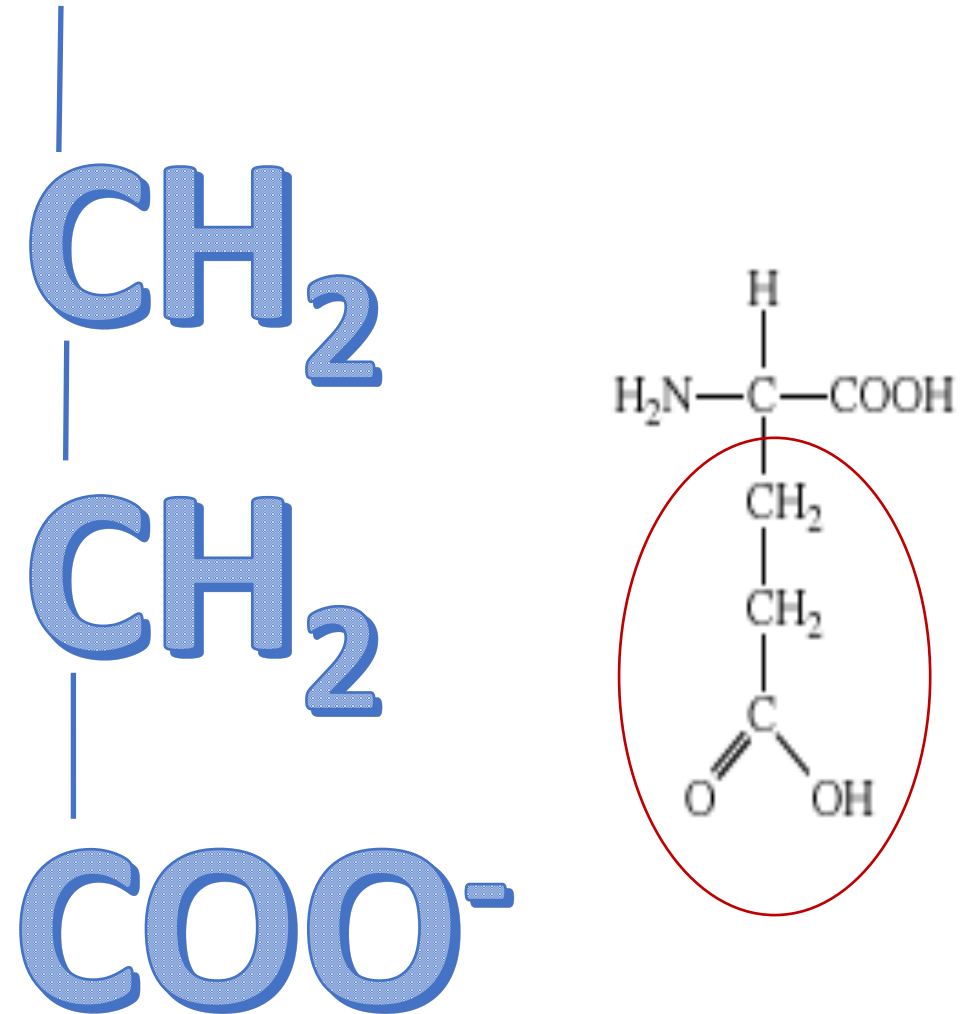
- Ασπαρτικό οξύ – Asp - D
- Γλουταμικό οξύ – Glu - E

Υδρόφιλα  
Αρνητικά φορτισμένα σε φυσιολογικό pH

# Ασπαρτικό οξύ



# Γλουταμικό οξύ



# Πολικά αμινοξέα – ιονιζόμενα (+)

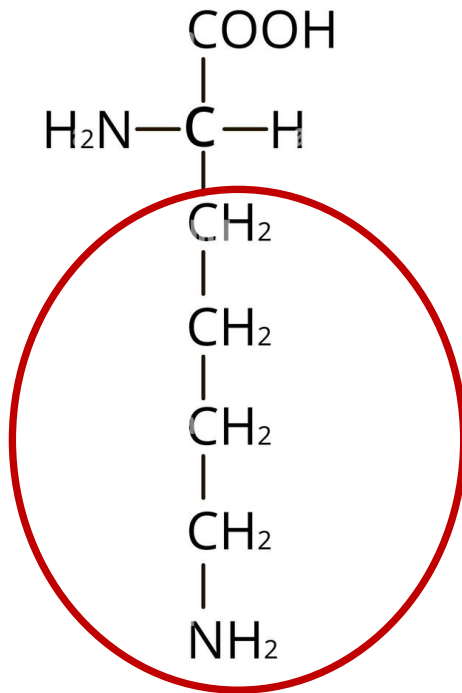
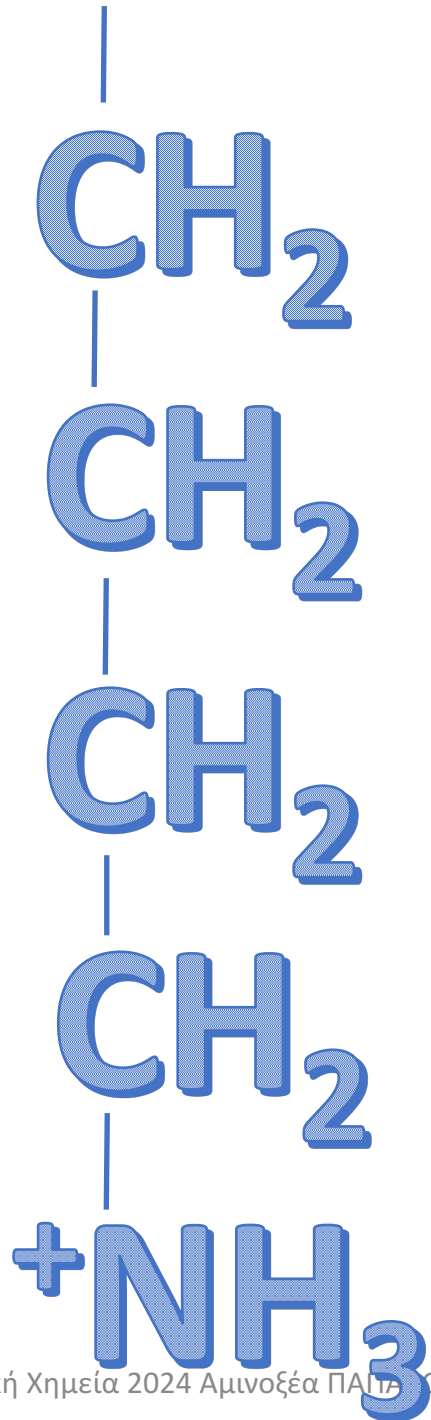
---

- Λυσίνη – Lys - K
- Αργινίνη – Arg - R
- Ιστιδίνη – His - H

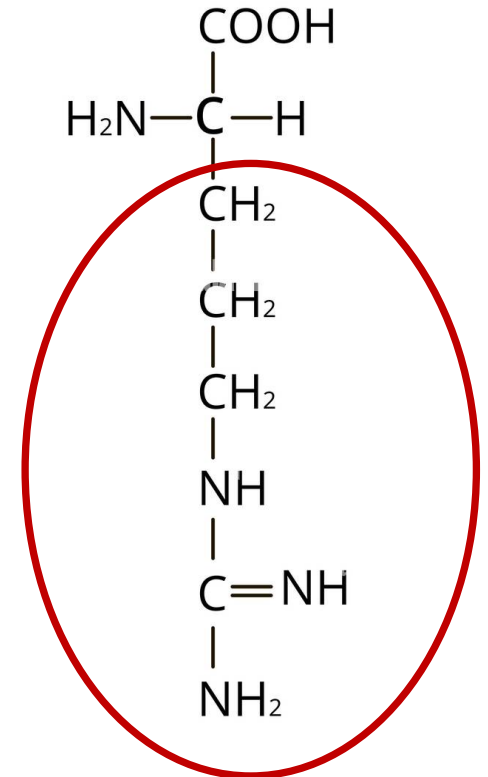
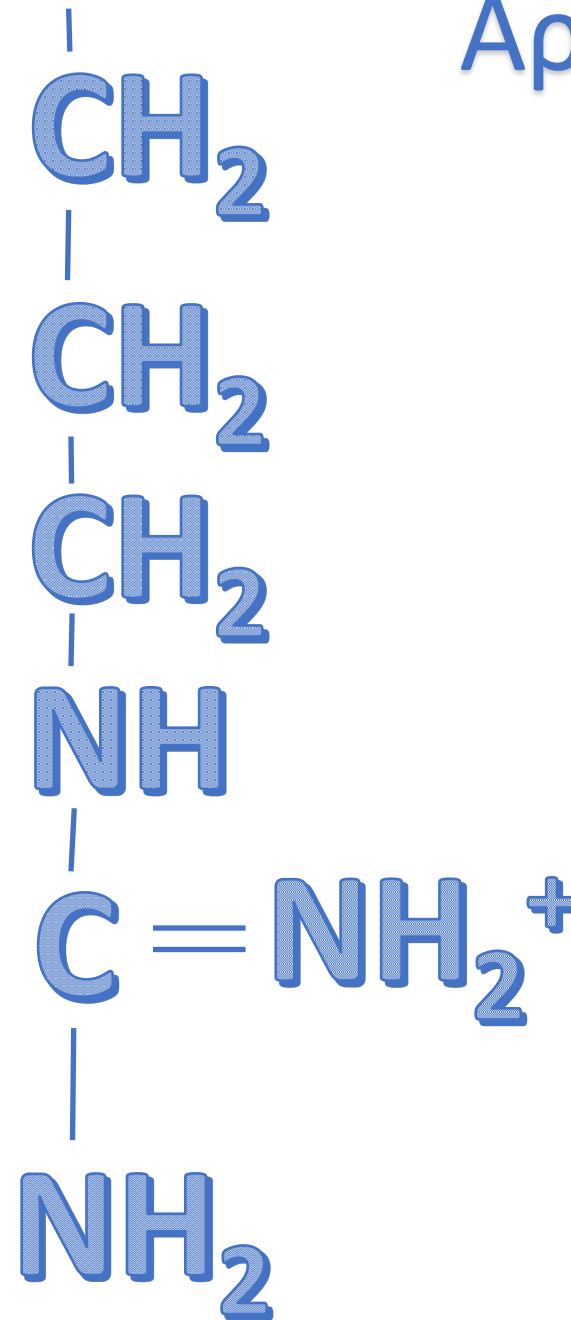
Υδρόφιλα  
Θετικά φορτισμένα σε φυσιολογικό pH

Υδρόφιλο  
Το μοναδικό αμινοξύ με ιονιζόμενη πλευρική R με  $pK_a \sim 6$  που μπορεί να είναι θετικά ή αρνητικά φορτισμένη σε φυσιολογικό pH  
ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ ρόλος στις ενζυμικές αντιδράσεις

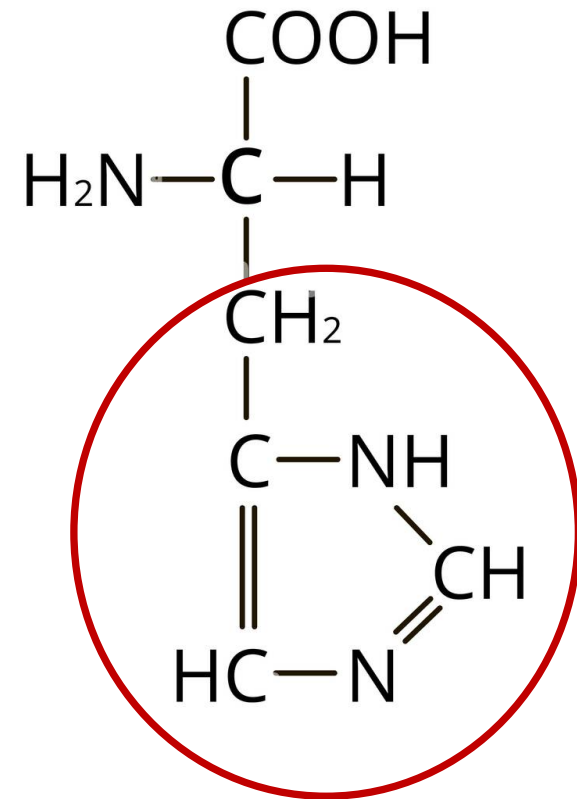
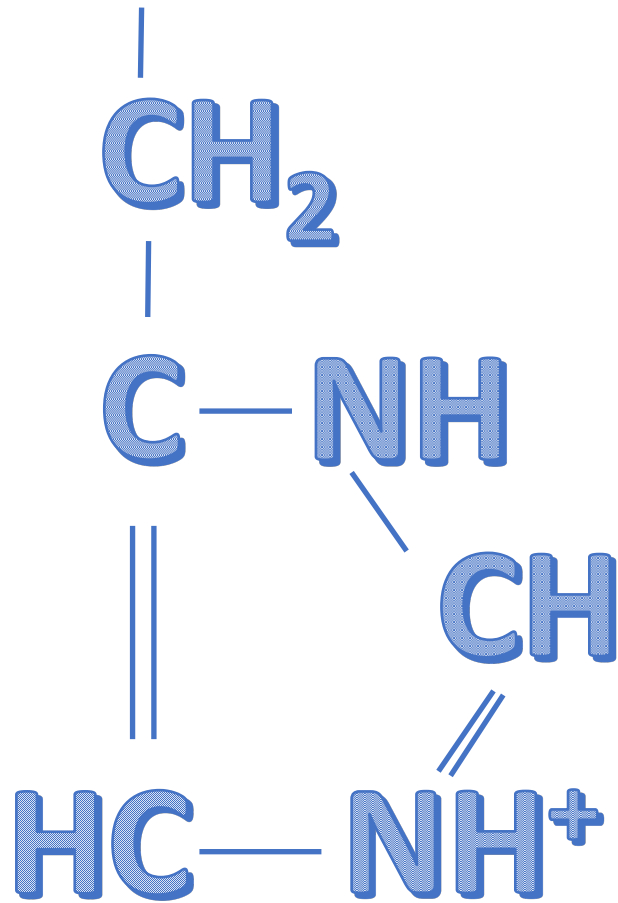
# Λυσίνη



# Αργινίνη



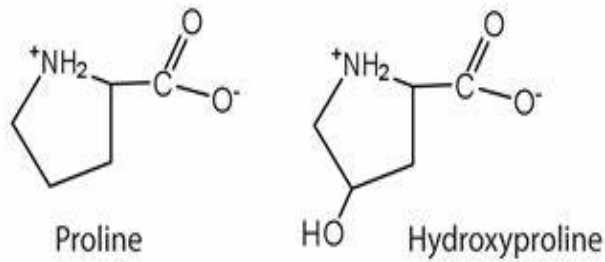
# Ιστιδίνη



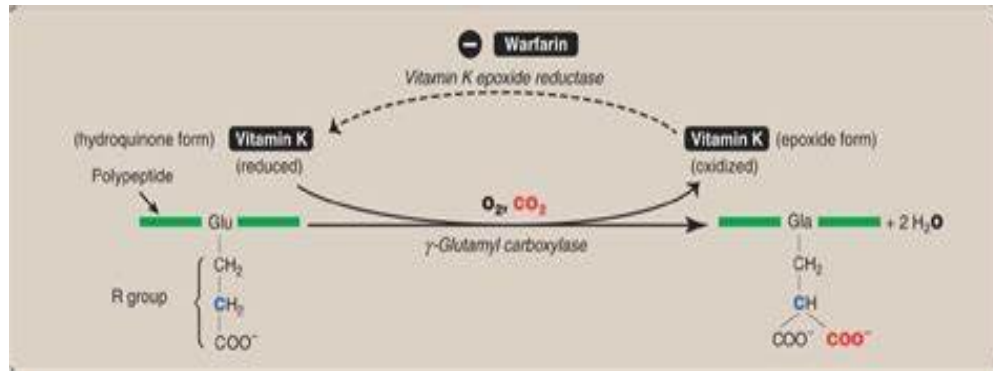
# Ασυνήθιστα αμινοξέα

---

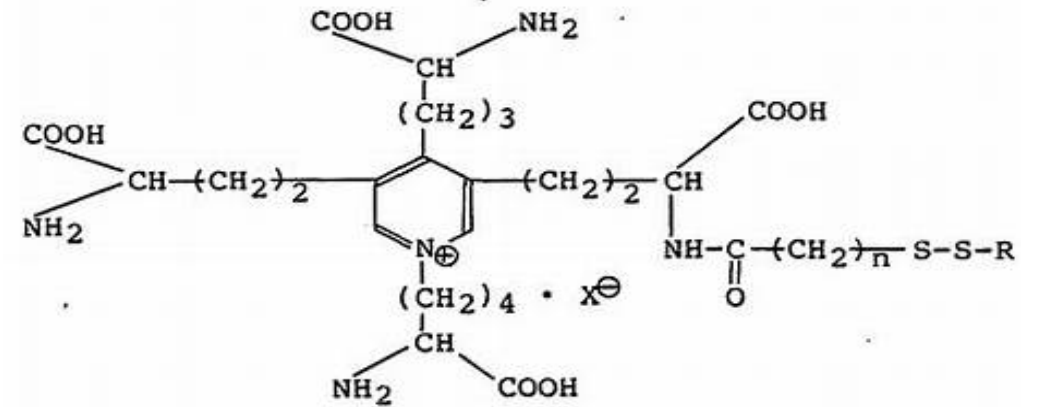
- 4-ΟΗ-προλίνη
- γ-καρβοξυγλουταμικό οξύ
- Δεσμοσίνη
- Σελενοκυστεΐνη (21<sup>ο</sup> αμινοξύ)
- Πυρρολυσίνη (22<sup>ο</sup> αμινοξύ)
- Ορνιθίνη
- Κιτρουλίνη



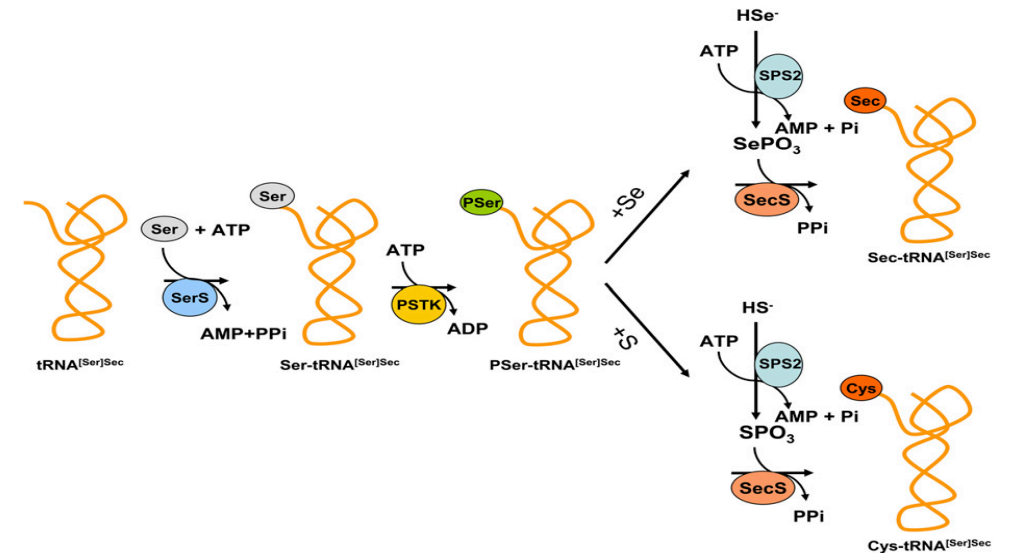
Υδροξυ-προλίνη, βασικό συστατικό του κολλαγόνου



γ-καρβοξυγλουταμικό οξύ, εισάγεται στις πρωτεΐνες με μετα-μεταγραφική καρβοξυλίωση του γλουταμικού οξέος.

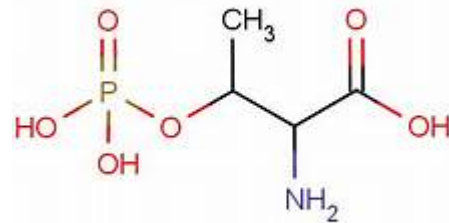
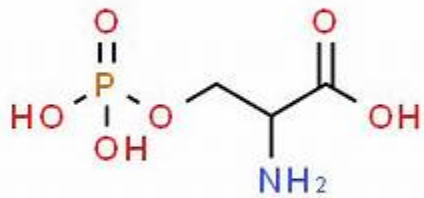


Δεσμοσίνη, βρίσκεται στην ελασίνη που αποτελεί συστατικό του συνδετικού ιστού.

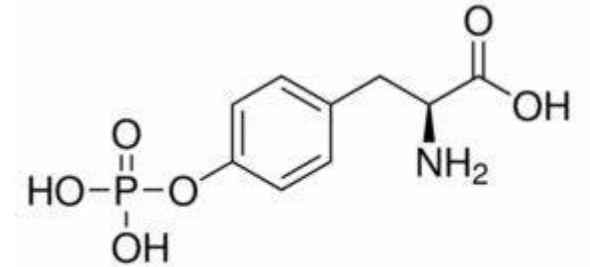


Σελενοκυστεΐνη, συστατικό αντιοξειδωτικών πρωτεϊνών

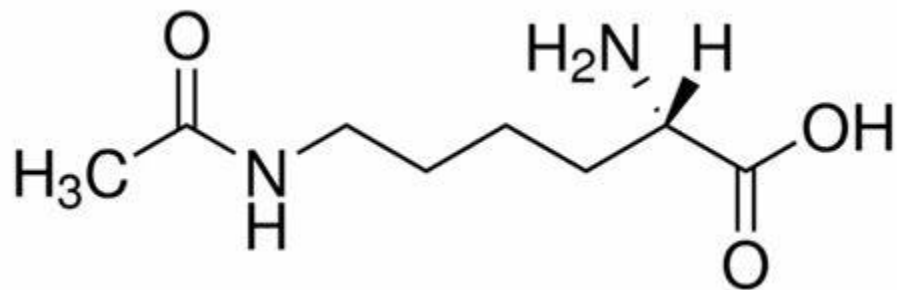
# Τροποποιήσεις κοινών αμινοξέων



Φωσφορυλιώσεις



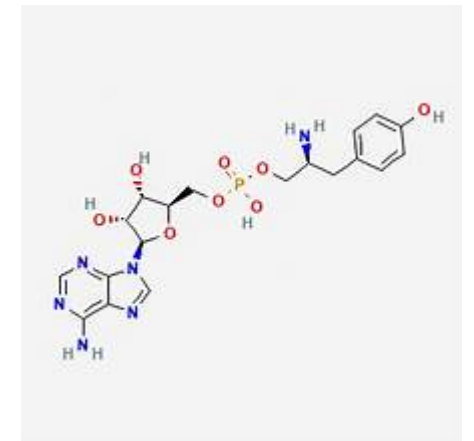
Phospho-tyrosine



6-N acetyllysine

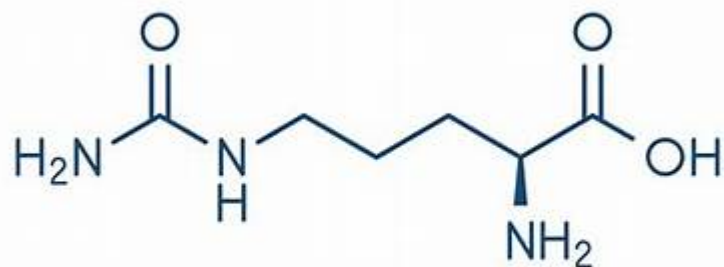
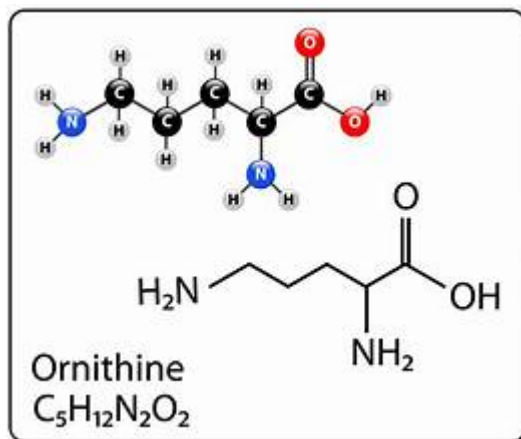
Ακετυλίωση λυσίνης

adenylytyrosine



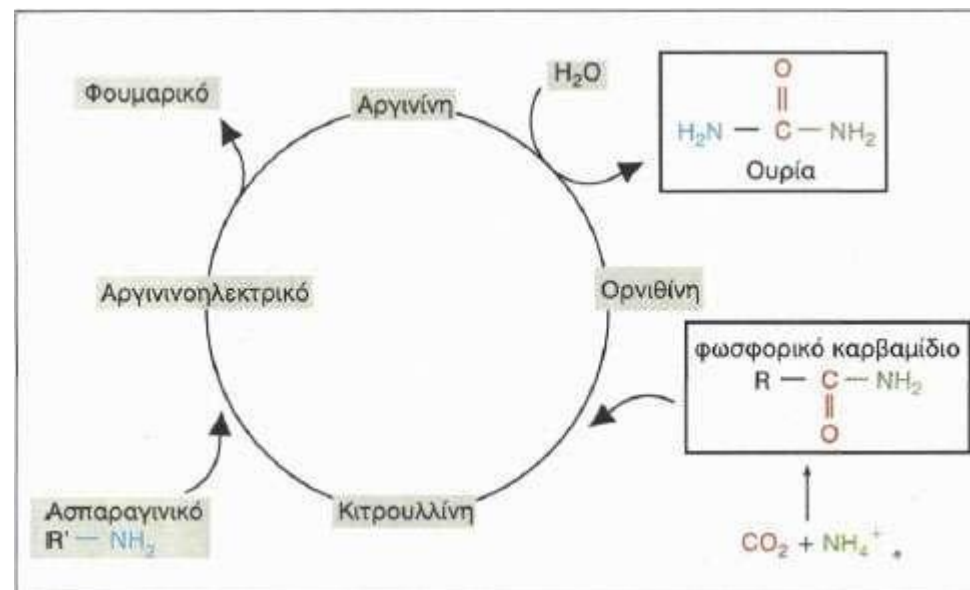


# Ασυνήθιστα αμινοξέα

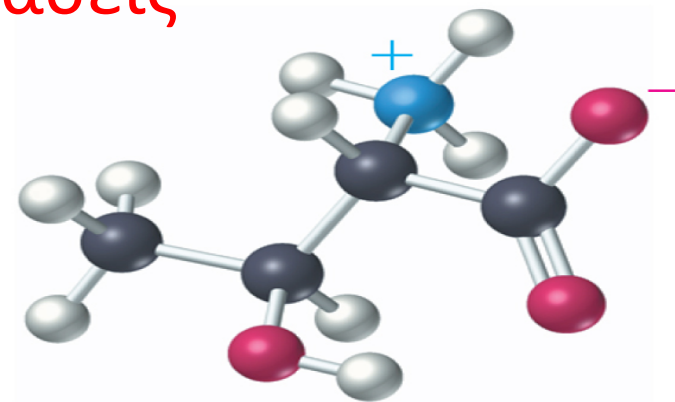
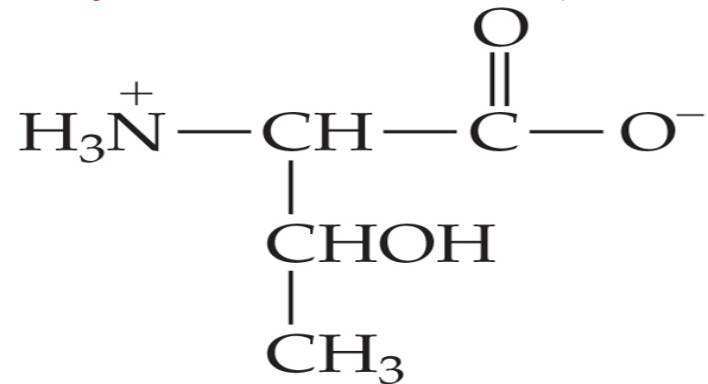


citrulline

Συμμετοχή στον κύκλο της ουρίας



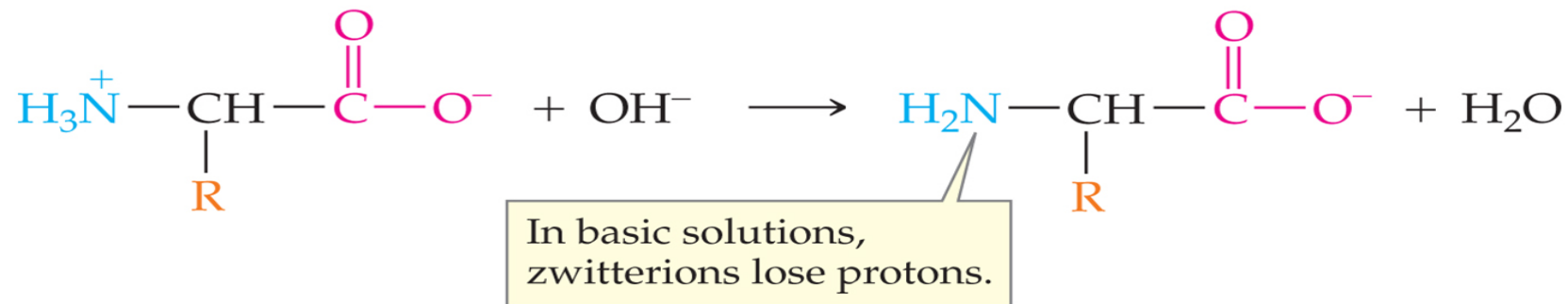
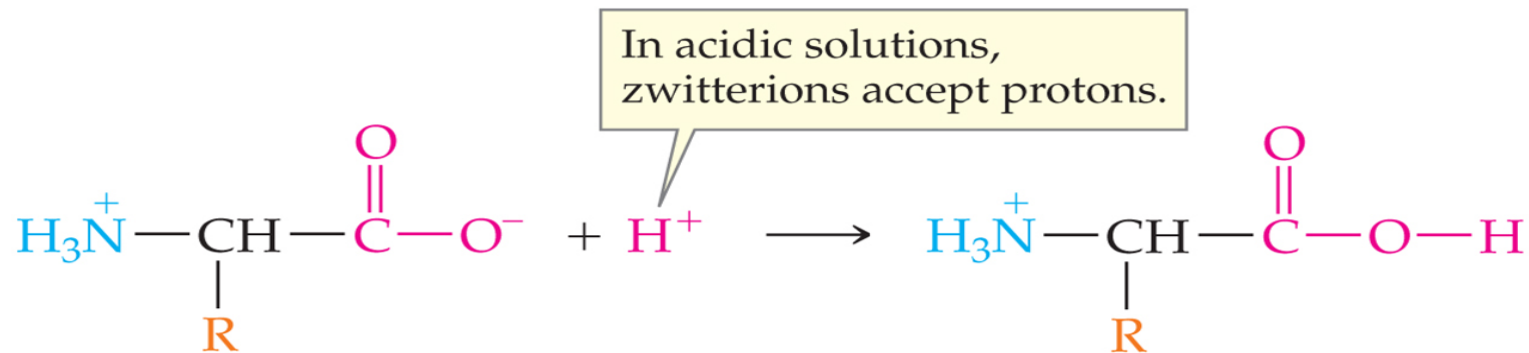
# Τα αμινοξέα μπορούν να δράσουν σαν οξέα και σαν βάσεις



Threonine—zwitterion

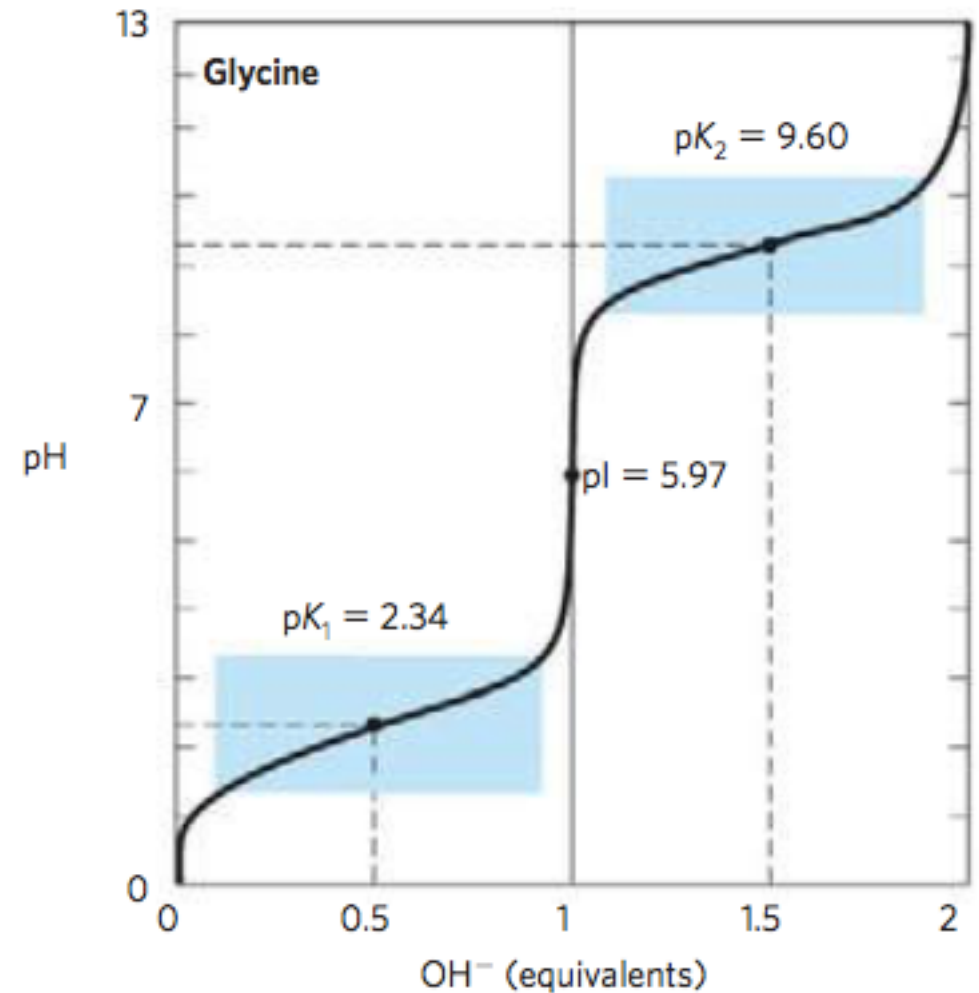
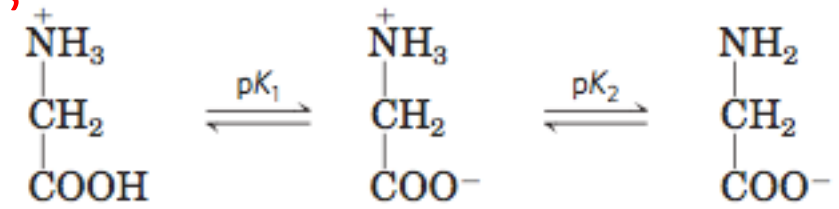
**Αμφολυτικό ιόν (Zwitterion):** ένα ουδέτερο μόριο με ένα θετικό και ένα αρνητικό φορτίο.

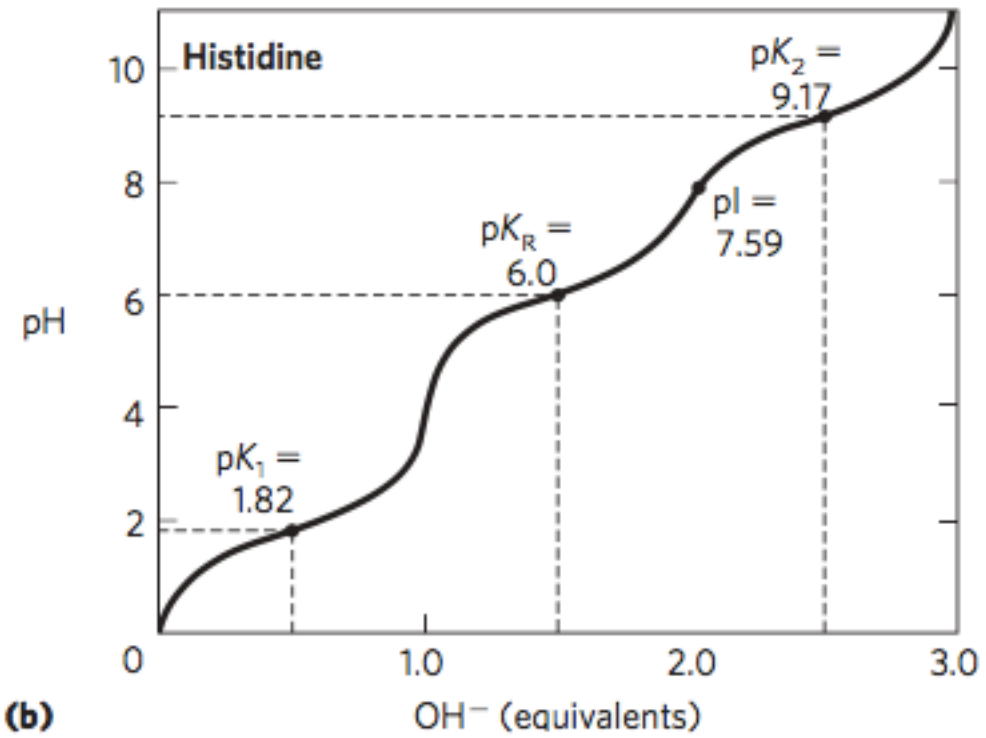
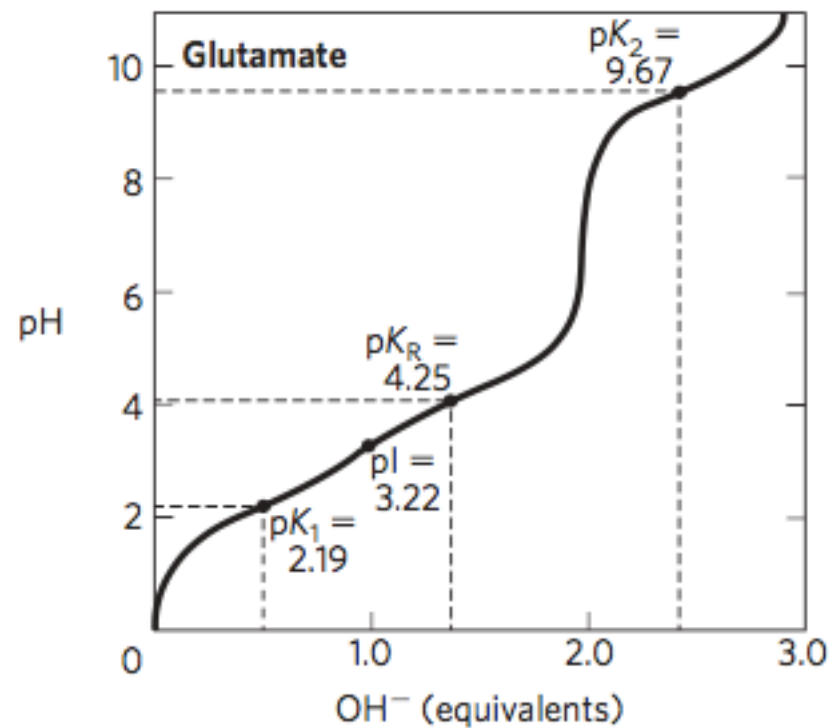
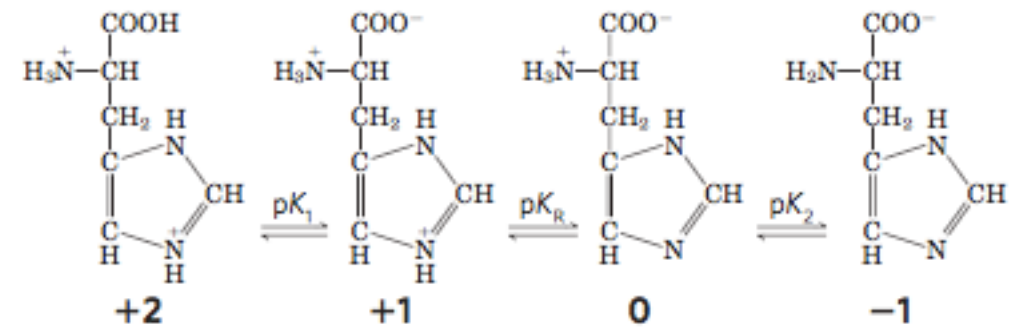
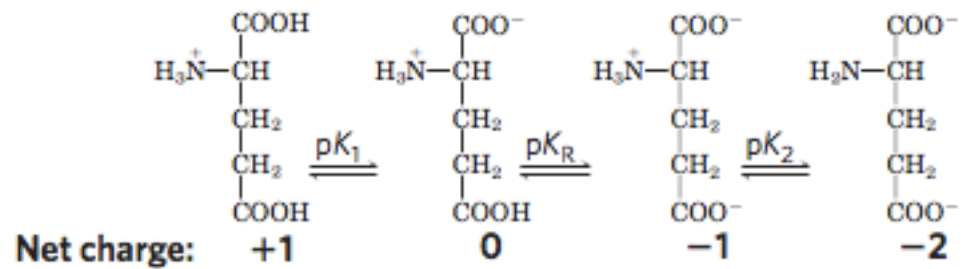
Ιδιότητες αλάτων: κρυσταλλικά, υψηλά σημεία ζέσεως, και διαλυτά στο νερό



## Τα αμινοξέα έχουν χαρακτηριστικές καμπύλες τιτλοδότησης

- Σταδιακή προσθήκη ή αφαίρεση πρωτονίων
- Το ισοηλεκτρικό σημείο (**pI**) αναφέρεται στην τιμή του pH στην οποία ένα δείγμα διαλύματος αμινοξέος έχει ίσα αρνητικά και θετικά φορτία.
- Σ' αυτό το σημείο το καθαρό φορτίο όλων των μορίων του αμινοξέος σε καθαρό δείγμα είναι μηδέν.
- Το pI κάθε αμινοξέος είναι διαφορετικό, λόγω της διαφορετικής πλευρικής αλυσίδας.





			Τιμές $pK_a$					
Αμινοξύ	Σύντμηση/ Σύμβολο	MB	$pK_1$ (-COOH)	$pK_2$ (-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	$pK_R$ (ομάδα R)	$pI$	Δείκτης Υδροπάθειας	Συχνότητα στις πρωτεΐνες (%)
<b>Μη πολικές, αλειφατικές ομάδες R</b>								
Γλυκίνη	Gly G	75	2.34	9.60		5.97	-0.4	7.2
Αλανίνη	Ala A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8
Προλίνη	Pro P	115	1.99	10.96		6.48	1.6	5.2
Βαλίνη	Val V	117	2.32	9.62		5.97	4.2	6.6
Λευκίνη	Leu L	131	2.36	9.60		5.98	3.8	9.1
Ισολευκίνη	Ile I	131	2.36	9.68		6.02	4.5	5.3
Μεθειονίνη	Met M	149	2.28	9.21		5.74	1.9	2.3

Αμινοξύ	Σύντμηση/ Σύμβολο	MB	Τιμές $pK_a$			$pI$	Δείκτης Υδροπάθειας	Συχνότητα στις πρωτεΐνες (%)
			$pK_1$ (-COOH)	$pK_2$ (-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	$pK_R$ (ομάδα R)			
<b>Αρωματικές ομάδες R</b>								
Φαινυλαλανίνη	Phe F	165	1.83	9.13		5.48	2.8	3.9
Τυροσίνη	Tyr Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66	-1.3	3.2
Τρυπτοφάνη	Trp W	204	2.38	9.39		5.89	-0.9	1.4
<b>Πολικές, μη φορτισμένες ομάδες R</b>								
Σερίνη	Ser S	105	2.21	9.15		5.68	-0.8	6.8
Θρεονίνη	Thr T	119	2.11	9.62		5.87	-0.7	5.9
Κυστεΐνη	Cys C	121	1.96	10.28	8.18	5.07	2.5	1.9
Ασπαραγίνη	Asn N	132	2.02	8.80		5.41	-3.5	4.3
Γλουταμίνη	Gln Q	146	2.17	9.13		5.65	-3.5	4.2

Αμινοξύ	Σύντμηση/ Σύμβολο	MB	Τιμές pK <sub>a</sub>			pI	Δείκτης Υδροπά- θειας*	Συχνότητα στις πρωτεΐνες (%)**
			pK <sub>1</sub> (-COOH)	pK <sub>2</sub> (-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	pK <sub>R</sub> (ομάδα R)			
<b>Θετικά φορτισμένες ομάδες R</b>								
Λυσίνη	Lys K	146	2.18	8.95	10.53	9.74	-3.9	5.9
Ιστιδίνη	His H	155	1.82	9.17	6.00	7.59	-3.2	2.3
Αργινίνη	Arg R	174	2.17	9.04	12.48	10.76	-4.5	5.1
<b>Αρνητικά φορτισμένες ομάδες R</b>								
Ασπαρτικό	Asp D	133	1.88	9.60	3.65	2.77	-3.5	5.3
Γλουταμικό	Glu E	147	2.19	9.67	4.25	3.22	-3.5	6.3

\*Μια κλίμακα που συνδυάζει την υδροφοβία και την υδροφιλία των ομάδων R. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο της τάσης ενός αμινοξέος να αναζητά ένα υδατικό περιβάλλον (αρνητικές τιμές) ή ένα υδρόφοβο περιβάλλον (θετικές τιμές)

\*\* Μέση συχνότητα σε πάνω από 1150 πρωτεΐνες