

Πρωτεΐνες

Μετουσίωση και Πτύχωση

Μοριακοί συνοδοί-Ελαττώματα στην πτύχωση -Γενετικά νοσήματα



Εθνικό και Καποδιστριακό
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Άννα Παπαδοπούλου, DEA, PhD

ΕΔΙΠ, Ιατρική Σχολή

Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας, ΠΓΝΑ Αττικών

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

Κύρια σημεία

- Τι είναι πρωτεόσταση
- Απώλεια δομής οδηγεί σε απώλεια λειτουργίας
- Η σημασία της πρωτοταγούς δομής για την τριτοταγή και τεταρτοταγή δομή των πρωτεϊνών
- Πτύχωση
- Διαταραχές πτύχωσης

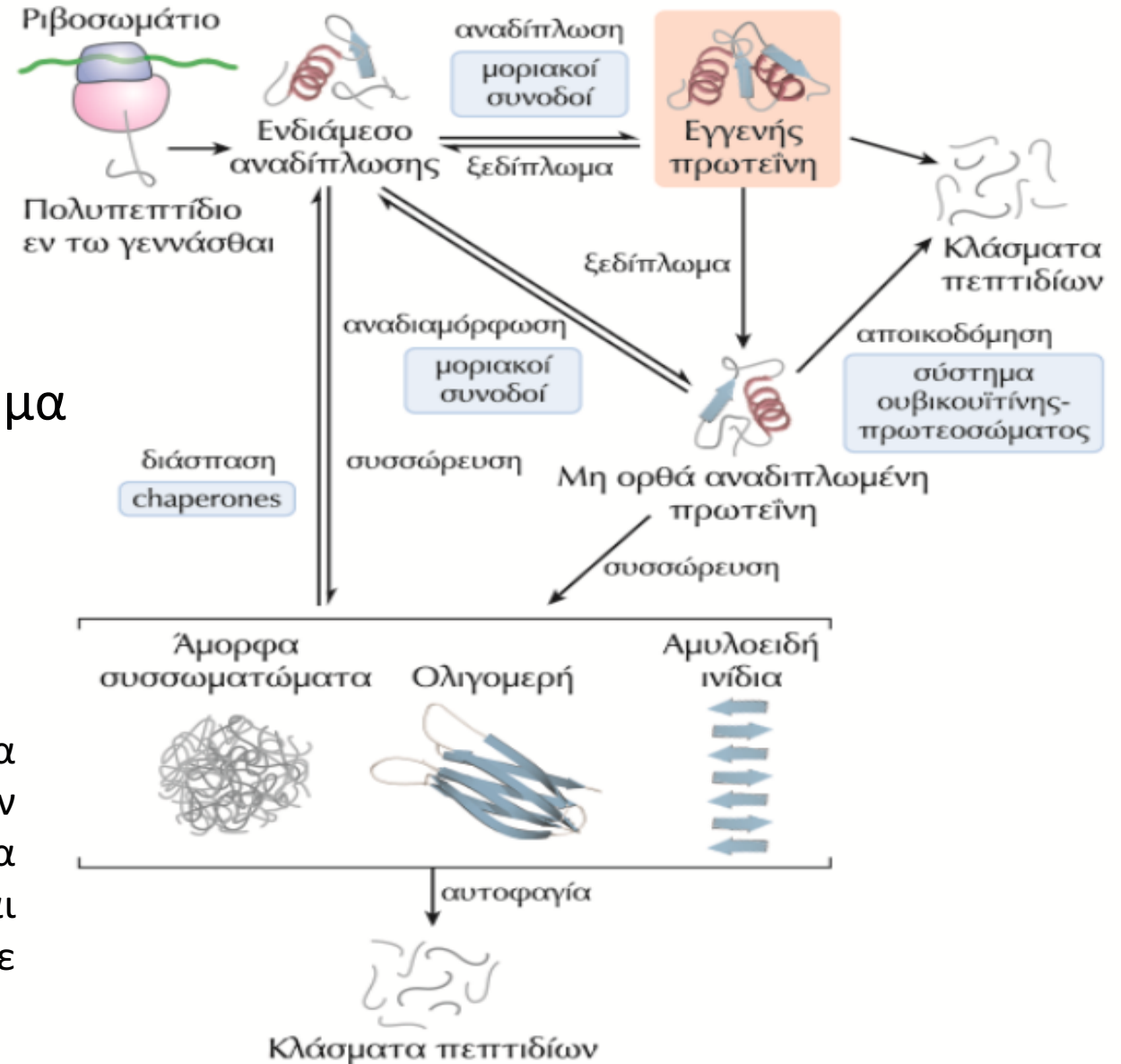
- **Πρωτεόσταση:** η συνεχής διατήρηση των απαιτούμενων ενεργών κυτταρικών πρωτεϊνικών δομών
 - Απαιτεί τη συντονισμένη λειτουργία των οδών της σύνθεσης και του διπλώματος των πρωτεϊνών
 - Αφορά
 - στην αναδίπλωση των μερικώς ξεδιπλωμένων πρωτεϊνών
 - Στο διαχωρισμό και την αποδόμηση πρωτεϊνών που έχουν ξεδιπλωθεί με μη αντιστρεπτό τρόπο ή δεν είναι πλέον απαραίτητες

Ισορροπία μεταξύ διπλωμένων και μη διπλωμένων μορφών

Πρωτεόσταση:

1. Σύνθεση της πρωτεΐνης στο ριβόσωμα
2. Πτύχωση πρωτεϊνών
3. Αποδόμηση πρωτεϊνών

Μερικώς ξεδιπλωμένες πρωτεΐνες και ενδιάμεσα πτύχωσης που διαφεύγουν τον ποιοτικό έλεγχο των μορίων συνοδών (chaperones) και τα μονοπάτια αποδόμησης μπορούν να σχηματίσουν δομημένα και μη δομημένα συσσωματώματα που οδηγούν σε νοσήματα

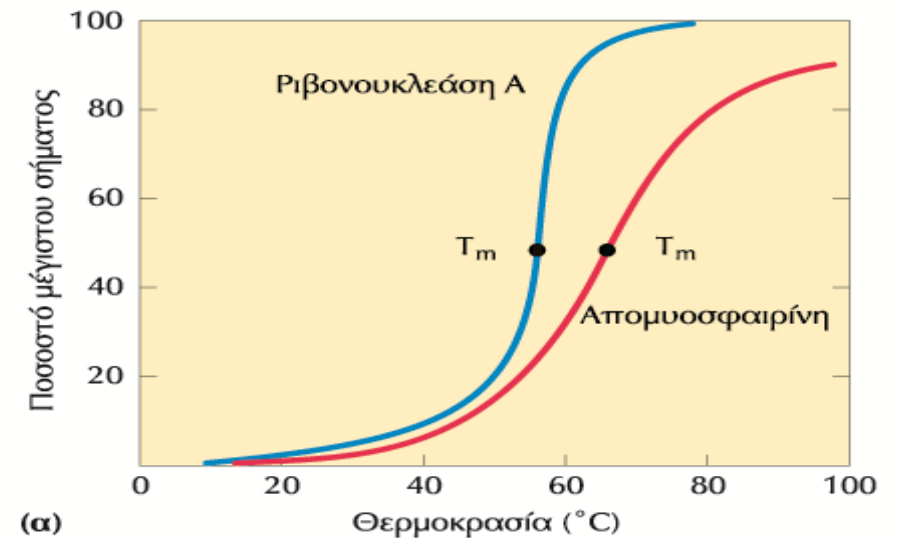


Μετουσίωση

- Οι πρωτεϊνικές δομές έχουν εξελιχθεί για να λειτουργούν σε συγκεκριμένο κυτταρικό περιβάλλον
- Απώλεια πρωτεϊνικής δομής=απώλεια λειτουργίας
- Μετουσίωση: απώλεια της τρισδιάστατης δομής που αρκεί να προκαλέσει απώλεια της λειτουργίας
 - Μερικώς διπλωμένες

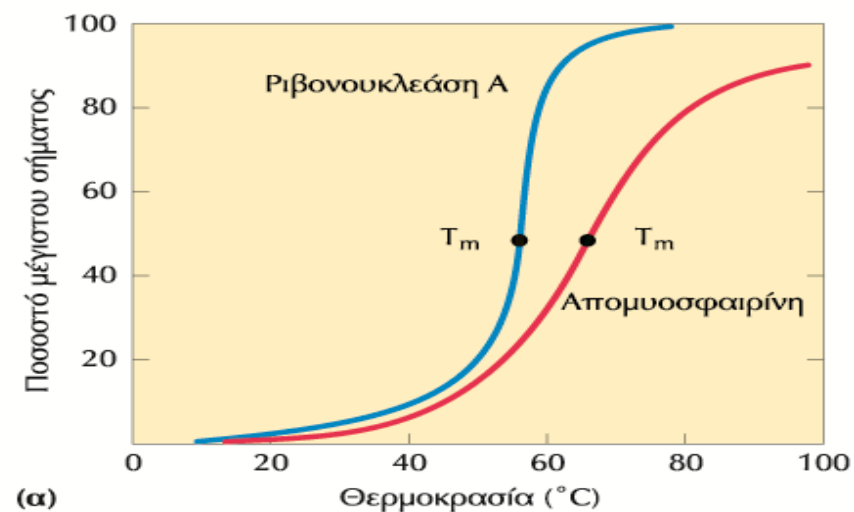
Θέρμανση

- Επηρεάζει τις ασθενείς αλληλεπιδράσεις, κυρίως δεσμούς υδρογόνου
- Αργή αύξηση της θερμοκρασίας: η διαμόρφωση παραμένει ακέραιη, ώσπου να συμβεί μία απότομη απώλεια της δομής σε μικρό εύρος θερμοκρασίας
- Συνεργατική διεργασία: η απώλεια της δομής σε ένα τμήμα της πρωτεΐνης αποσταθεροποιεί άλλα τμήματα

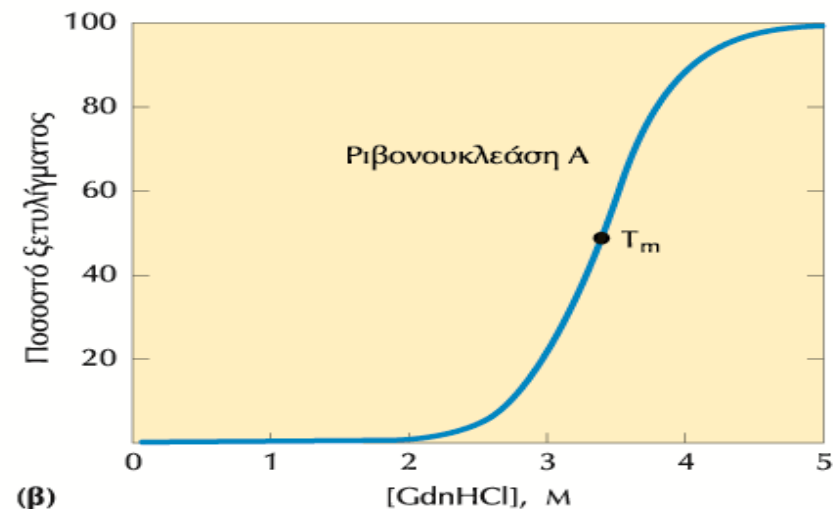


Άλλοι παράγοντες μετουσίωσης

- Ακραίες τιμές pH (δεσμούς υδρογόνου και αλλαγή του καθαρού φορτίου)
- Οργανικοί διαλύτες (π.χ. αλκοόλη ή ακετόνη) (υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις)
- Ορισμένα διαλύματα (π.χ. ουρία ή υδροχλωρικό γουανιδίνιο) (δεσμοί υδρογόνου και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις)
- Απορρυπαντικά (υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις)
- Αναγωγικά μέσα (Μερκαπτοαιθανόλη ή διθειοθρεϊτόλη) (δισουρφυδριτικοί δεσμοί)
- Ήπιες κατεργασίες που δεν προκαλούν θραύση ομοιοπολικών δεσμών



(α)



(β)

Η πρωτοταγής δομή καθορίζει την τεταρτοταγή- το παράδειγμα της -ριβονουκλεάσης Α

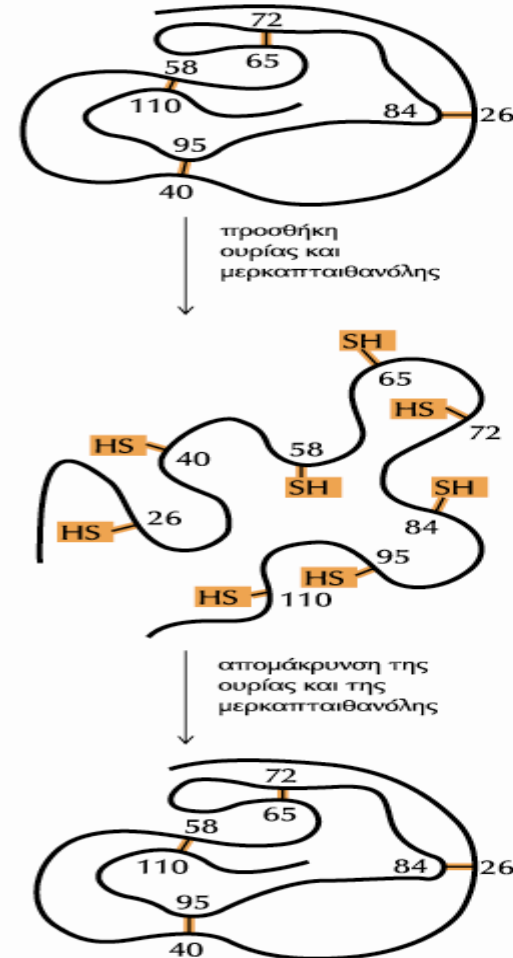
- Μετουσιωμένες πρωτεΐνες που ανακτούν τη φυσική δομή και τη βιολογική δραστηριότητά τους εάν επανέλθουν σε συνθήκες στις οποίες η φυσική διαμόρφωση είναι σταθερή
- Το πείραμα του Anfinsen

Πλήρης αποδιάταξη της ριβονουκλεάσης Α σε διάλυμα ουρίας υψηλής συγκέντρωσης παρουσία αναγωγικού παράγοντα.

Ο αναγωγικός παράγοντας διαρρηγνύει 4 δισουλφιδικούς δεσμούς, ενώ η ουρία επηρεάζει το φαινόμενο της υδροφοβίας και αποσταθεροποιεί το μόριο

Μετά την απομάκρυνση του αναγωγικού παράγοντα και της ουρίας η αποδιαταγμένη ριβονουκλεάση Α αναδιπλώνεται στη σωστή τεταρτοταγή δομή και επανακτά την καταλυτική της ενεργότητα.

Οι 4 δισουλφιδικοί δεσμοί ξανασηματίζονται στις ίδιες θέσεις



Φυσική κατάσταση:
καταλυτικά ενεργός

Ξετυλιγμένη
κατάσταση: ανενεργός.
Δισουλφιδικοί δεσμοί
που έχουν αναχθεί,
παράγοντας κατάλοιπα Cys

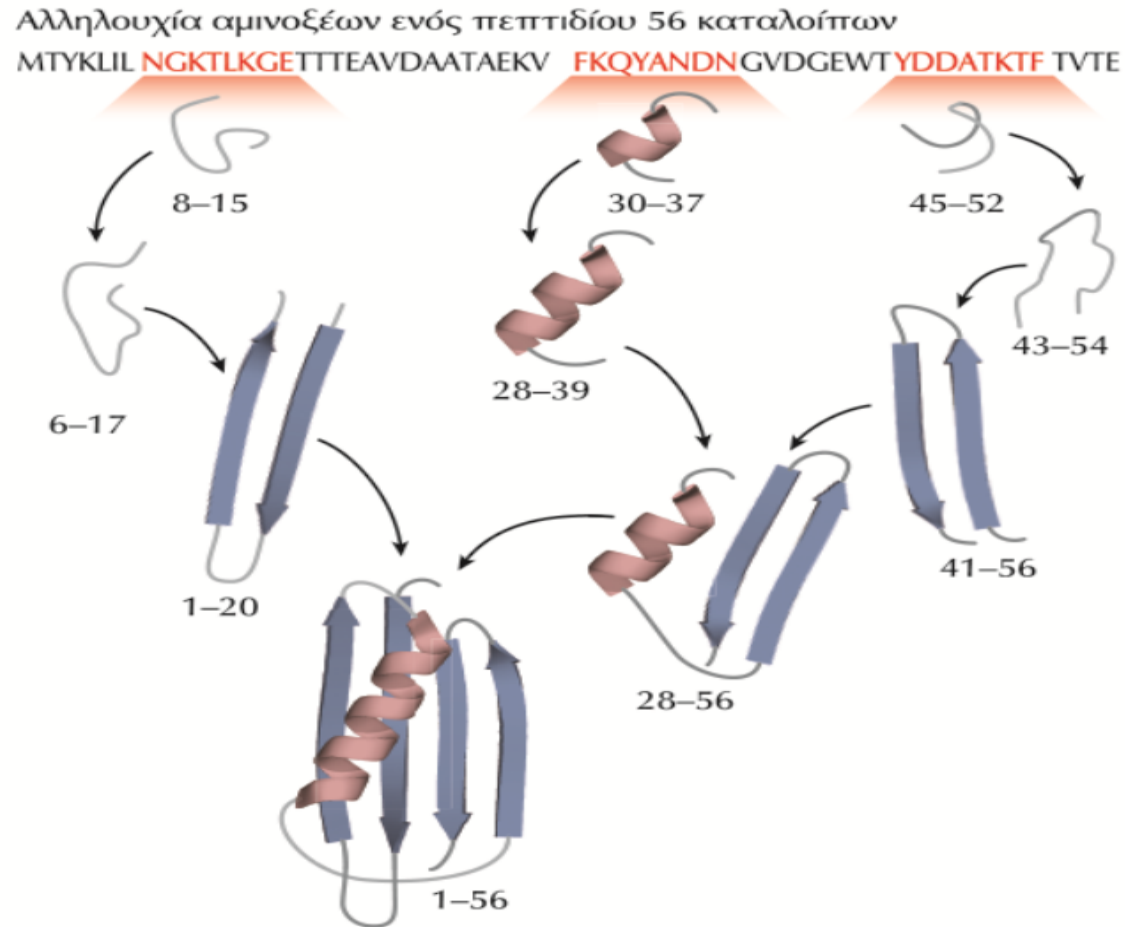
Φυσική, καταλυτικά
ενεργός κατάσταση.
Οι δισουλφιδικοί δεσμοί
αναδημιουργούνται
σωστά

Το παράδοξο του Levinthal

- Τα κύτταρα της *E. coli* μπορούν να συνθέσουν ένα πλήρες βιολογικά ενεργό μόριο πρωτεΐνης με 100 κατάλοιπα αμινοξέων περίπου σε 5sec στους 37°C.
- Ας υποθέσουμε (συντηρητικά) ότι κάθε αμινοξύ παίρνει 10 διαφορετικές διαμορφώσεις κατά μέσο όρο, δίνοντας 10^{100} διαφορετικές διαμορφώσεις για το πολυπεπίδιο.
- Ας υποθέσουμε, επίσης, ότι μία πρωτεΐνη ξεκινά τη διαδικασία πτύχωσης αυθόρμητα με τυχαία σειρά και «δοκιμάζει» όλες τις πιθανές διαμορφώσεις γύρω από κάθε απλό δεσμό στην πεπτιδική αλυσίδα μέχρι να βρει τη φυσική της, βιολογικά δραστική μορφή.
- Αν κάθε διαμόρφωση χρειάζεται (με συντηρητικούς υπολογισμούς) 10^{13} sec θα χρειαζόμασταν 1077 χρόνια για να δοκιμάσει όλους τους πιθανούς σχηματισμούς.

Η πτύχωση δεν είναι μία τυχαία διεργασία

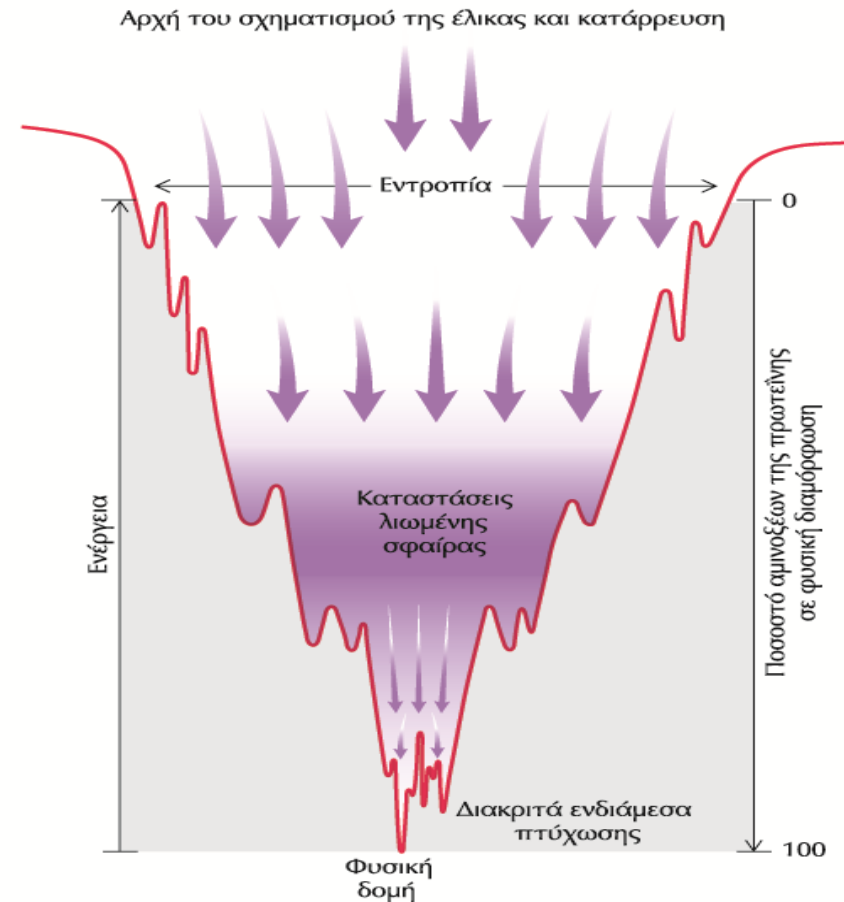
- Ιεραρχία στην πορεία της πτύχωσης
 - Τοπικές δευτεροταγείς δομές (αυθόρμητος σχηματισμός α-ελίκων και β-φύλλων)
 - Ιοντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φορτισμένων ομάδων που γειτονεύουν στην πολυπεπτιδική αλυσίδα
 - Συναρμολόγηση τοπικών δευτεροταγών δομών
- Σημαντικός ο ρόλος της υδροφοβίας

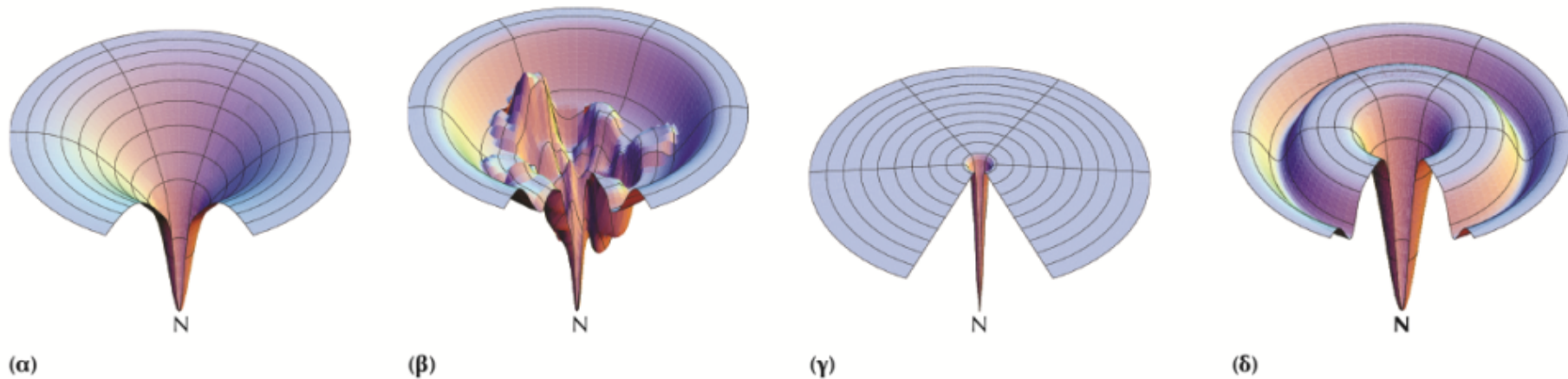


ΕΙΚΟΝΑ 4-28 Ένα μονοπάτι πτύχωσης μιας μικρής πρωτεΐνης. Απεικονίζεται ένα ιεραρχικό μονοπάτι με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή. Αρχικά συναρμολογούνται οι μικρές περιοχές δευτεροταγούς δομής οι οποίες στη συνέχεια ενσωματώνονται σταδιακά σε μεγαλύτερες δομές. Το πρόγραμμα που χρησιμοποιείται γι' αυτό το μοντέλο είναι εξαιρετικά επιτυχημένο στην πρόβλεψη της τρισδιάστατης δομής μικρών πρωτεϊνών με βάση την αλληλουχία αμινοξέων τους. Οι αριθμοί υποδεικνύουν τα κατάλοιπα του πεπτιδίου 56 αμινοξέων που έχουν αποκτήσει την τελική δομή τους σε καθένα από τα απεικονιζόμενα στάδια. [Πηγή: K. Dill et al., *Annu. Rev. Biophys.* 37: 289, 2008, Εικ. 5].

Θερμοδυναμική της πτύχωσης

- Μη διπλωμένες καταστάσεις: μεγάλος βαθμός εντροπίας και υψηλή ελεύθερη ενέργεια
- Καθώς προχωράει η διαδικασία της πτύχωσης, το σχήμα του χωνιού δείχνει την μείωση του χώρου που καταλαμβάνουν οι διαμορφώσεις της πρωτεΐνης καθώς πλησιάζει την φυσική της κατάσταση
- Οι κορυφές στα πλαϊνά του σχήματος «χωνι» αναπαριστούν ημισταθερά ενδιάμεσα που επιβραδύνουν τη διαδικασία πτύχωσης
- Στο τέλος καταλήγουμε σε μία σταθερή – φυσική δομή





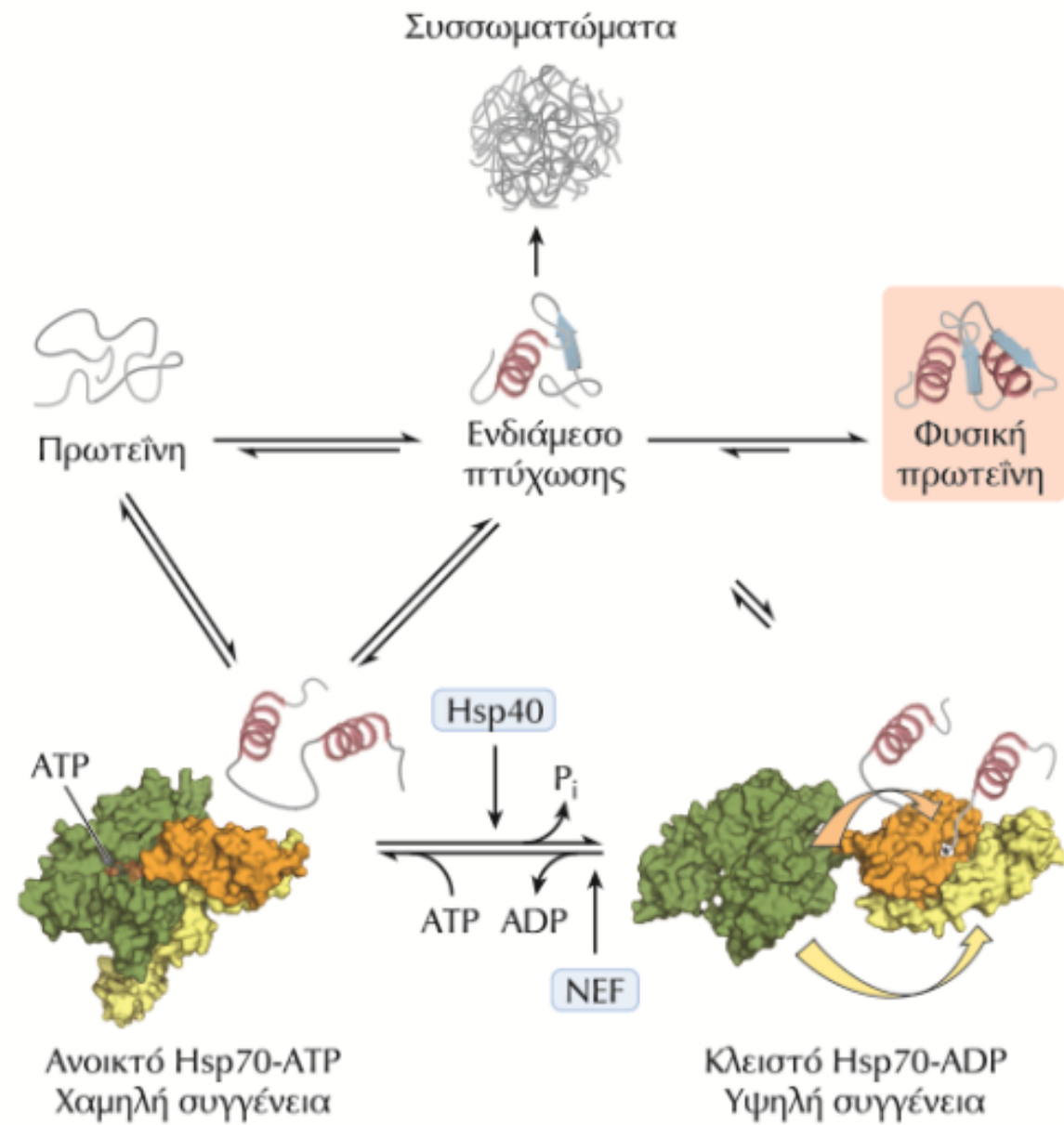
ΕΙΚΟΝΑ 4-29 Η θερμοδυναμική της πτύχωσης των πρωτεϊνών με τη μορφή μιας «χοάνης» ελεύθερης ενέργειας. Καθώς εξελίσσεται η πτύχωση των πρωτεϊνών, περιορίζεται ο χώρος της διαμόρφωσης που μπορεί να εξερευνηθεί. Αυτό μοντελοποιείται σαν τρισδιάστατη θερμοδυναμική χοάνη, η ΔG της οποίας αντιπροσωπεύεται από το βάθος της και τη φυσική δομή (N) στο κάτω μέρος (σημείο χαμηλότερης ελεύθερης ενέργειας). Η χοάνη μιας δεδομένης πρωτεΐνης μπορεί να προσλάβει διάφορα σχήματα, ανάλογα με τον αριθμό και τους τύπους των ενδιάμεσων μορφών στα μονοπάτια πτύχωσης. Κάθε ενδιάμεσο πτύχωσης με σημαντική σταθερότητα και πεπερασμένη διάρκεια ζωής αναπαρίσταται ως ένα τοπικό ελάχιστο ελεύθερης ενέργειας – μια βύθιση από την επιφάνεια της χοάνης. (α) Μια απλή και σχετικά πλατιά και λεία χοάνη αντιπροσωπεύει μία πρωτεΐνη που έχει πολλαπλά μονοπάτια πτύχωσης (δηλαδή, η σειρά με την οποία πτυχώνονται τα διαφορετικά μέρη της πρωτεΐνης είναι τυχαία), αλλά προσλαμβάνει την τρισδιάστατη δομή της χωρίς ενδιάμεσα πτύχωσης με σημαντική σταθερότητα. (β) Αυτή η χοάνη αντιπροσωπεύει μια πιο τυπική πρωτεΐνη που έχει διάφορα πιθανά ενδιάμεσα πτύχωσης με σημαντική σταθερότητα στα διάφορα μονοπάτια που οδηγούν στη φυσική δομή. (γ) Μια πρωτεΐνη με σταθερή φυσική δομή, ουσιαστικά χωρίς άλλα ενδιάμεσα πτύχωσης με σημαντική σταθερότητα και μόνο ένα ή λίγα παραγωγικά μονοπάτια πτύχωσης, απεικονίζεται ως χοάνη με μια στενή βύθιση η οποία οδηγεί στη φυσική μορφή. (δ) Μια πρωτεΐνη με ενδιάμεσα πτύχωσης χωρίς σημαντική σταθερότητα σε κάθε μονοπάτι που οδηγεί στη φυσική κατάσταση (δηλαδή, μια πρωτεΐνη στην οποία ένα συγκεκριμένο μοτίβο ή επικράτεια πάντα πτυχώνεται γρήγορα, ενώ άλλα μέρη της πτυχώνονται πιο αργά και με τυχαία σειρά) παριστάνεται υπό μορφή χοάνης με μία μείζονα βύθιση η οποία οδηγεί στη φυσική μορφή. [Πηγή: K. A. Dill et al., *Annu. Rev. Biophys.* 37:289, 2008, Εικ. 9].

Μοριακοί συνοδοί (molecular chaperones)

- Πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με μερικώς διπλωμένα ή κακοδιπλωμένα πολυπεπτίδια διευκολύνοντας το σωστό δίπλωμα ή παρέχοντας το κατάλληλο μικροπεριβάλλον προκειμένου αυτό να συμβεί
 - Hsp70
 - Σαπερονίνες

Οικογένεια πρωτεϊνών Hsp70

- Περιλαμβάνει πρωτεΐνες με MW περίπου 70000
- Σε κύτταρα υπό συνθήκες θερμικού στρες
- Προσδένονται σε περιοχές ξεδιπλωμένων πολυπεπτιδίων πλούσιων σε υδρόφοβα κατάλοιπα αποτρέπουν την συσσωμάτωσή τους
 - Προστατεύουν τις πρωτεΐνες που έχουν μετουσιωθεί με θέρμανση
 - Προστατεύουν τα πεπτίδια που δεν έχουν διπλωθεί ακόμη
 - Εμποδίζουν το δίπλωμα πρωτεϊνών που πρόκειται να μεταφερθούν
 - Βοηθούν την τεταρτοταγή συναρμολόγηση πρωτεϊνών

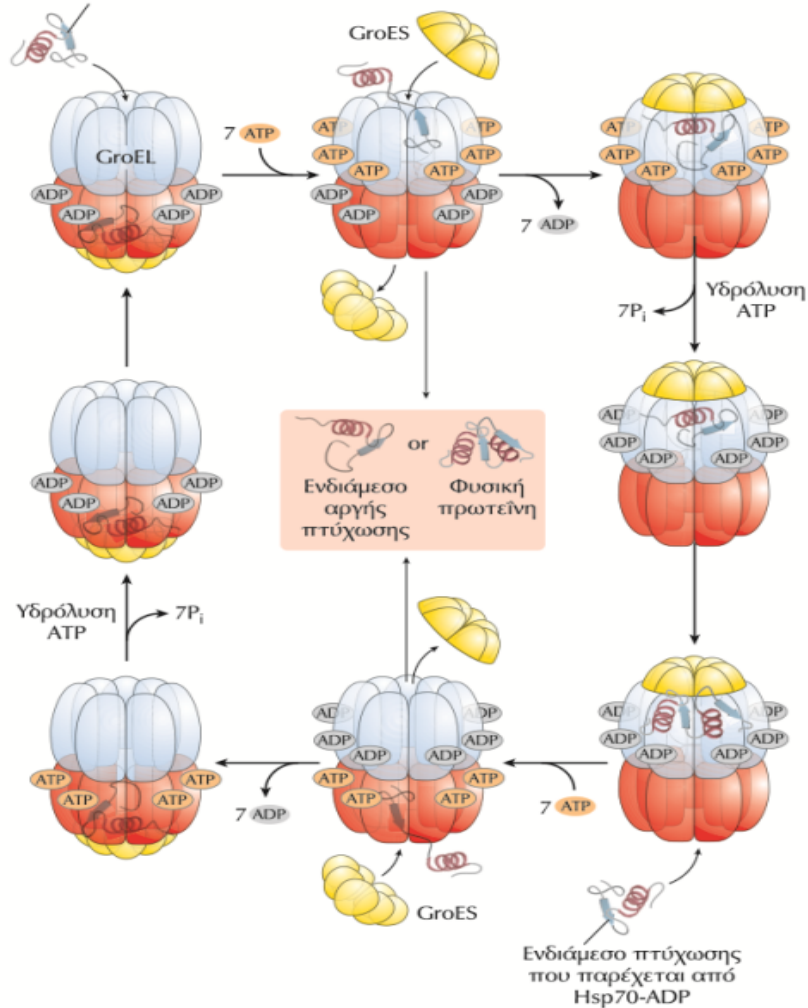


Σαπερονίνες

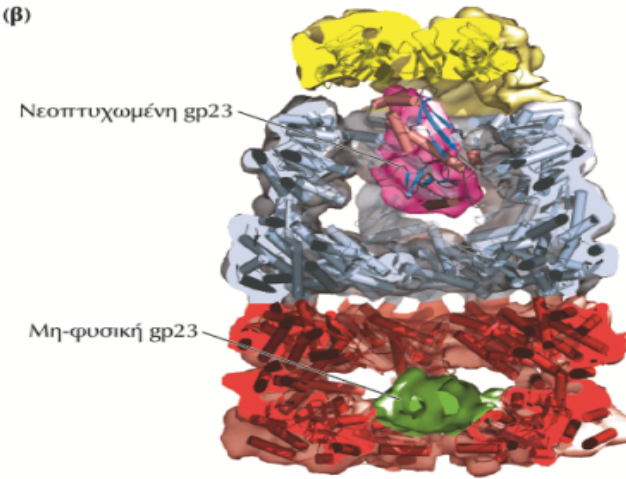
- Πολύπλοκα πρωτεϊνικά σύμπλοκα που απαιτούνται για το δίπλωμα κυτταρικών πρωτεϊνών, οι οποίες δεν διπλώνονται αυθόρμητα
- E. Coli: GroEL/GroES; Ευκαρυώτες: Hsp60
- Απαραίτητες για την αύξηση ορισμένων βακτηριακών ιών

Σαπερονίνες

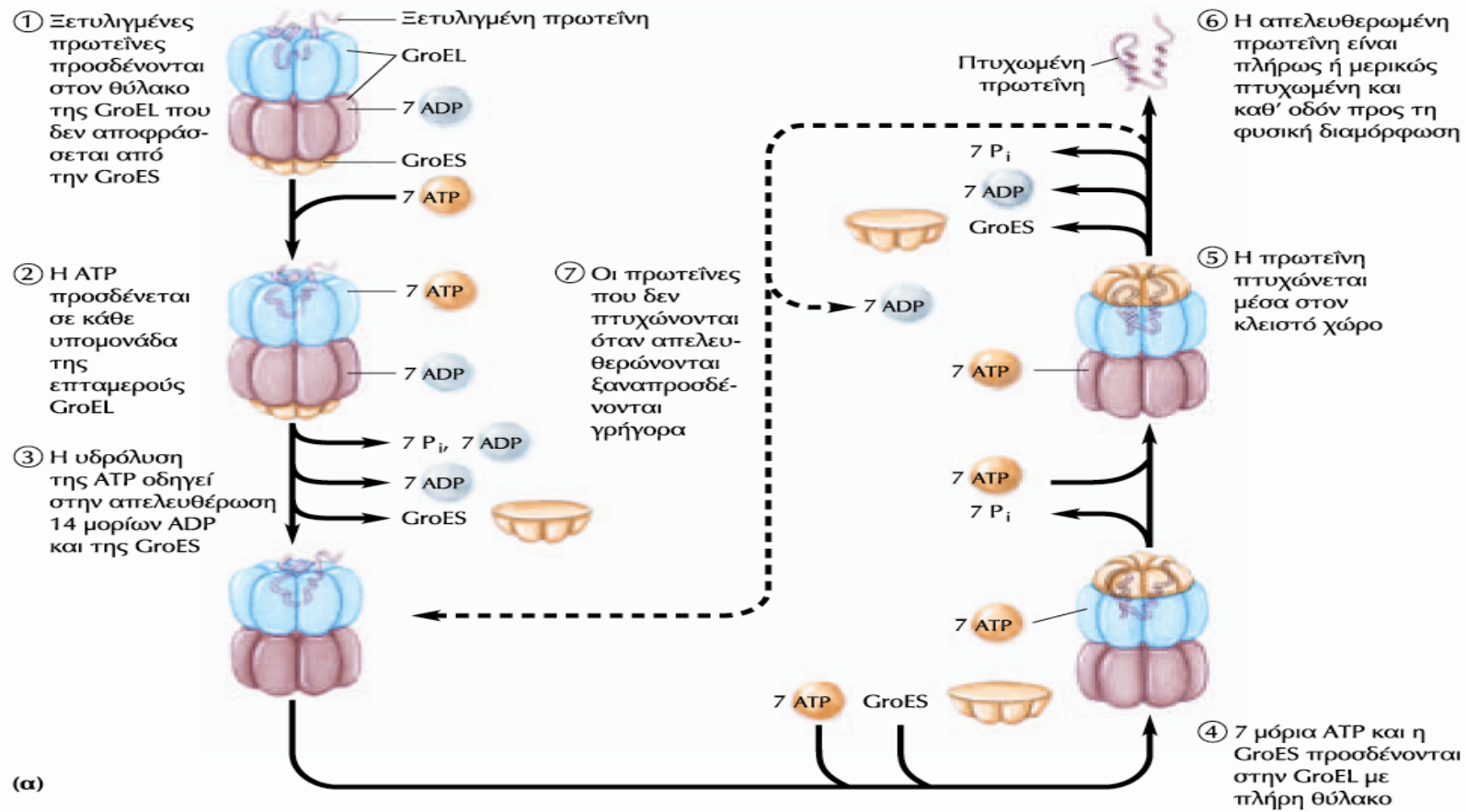
(α) Ενδιάμεσο πτύχωσης που παρέχεται από Hsp70-ADP



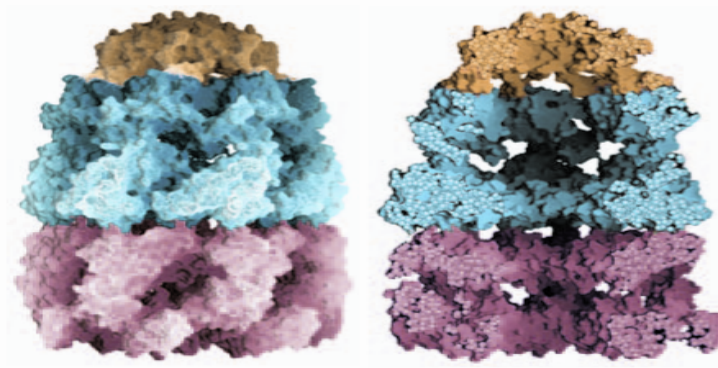
(β)



ΕΙΚΟΝΑ 4-31 Ο ρόλος των σαπερονινών στο δόλωμα των πρωτεϊνών. (α) Ένα προτεινόμενο μονοπάτι για τη δράση των σαπερονινών GroEL (μέλος της οικογένειας των πρωτεϊνών Hsp60) και GroES του *E. coli*. Κάθε σύμπλοκο GroEL αποτελείται από δύο μεγάλους θυλάκους που σχηματίζονται από δύο επταμερείς δακτυλίους (κάθε υπομονάδα έχει MB 57.000). Η GroES, επίσης επταμερής (υπομονάδες με MB 10,000), αποφράσσει έναν από τους θυλάκους της GroEL μετά την πρόσδεση μιας μη πτυχωμένης πρωτεΐνης στο εσωτερικό. Ο θυλάκος με την μη πτυχωμένη πρωτεΐνη αναφέρεται ως cis, το αντίθετο του trans. Η πτύχωση συμβαίνει μέσα στον cis υλακο κατά τη διάρκεια της υδρόλυσης των 7 ATP που είναι δεσμευμένα στις υπομονάδες του επταμερούς δακτυλίου. Στη συνέχεια, τα μόρια GroES και ADP διστάονται και η πρωτεΐνη απελευθερώνεται. Οι δύο θύλακοι των συστημάτων GroEL/Hsp60 εναλλάσσονται στη δέσμευση και τη διευκολυνόμενη πτύχωση των πρωτεϊνών-πελατών. (β) Διατομή του συμπλόκου GroEL/GroES. Η ελικοειδής δευτεροταγής δομή αναπαρίσταται με τη μορφή κυλίνδρων μέσα σε μια διαφανή επιφανειακή δομή. Μια πτυχωμένη πρωτεΐνη (gr23) φαίνεται στο μεγάλο εσωτερικό χώρο του πάνω θυλάκου. Μια μη πτυχωμένη μορφή της gr23 φαίνεται στον κάτω θύλακο. [Πηγές: (α) F. U. Hartl et al., *Nature* 475:324, 2011, Fig. 3, (β) Επιφανειακή άποψη GroEL/GroES με μη πτυχωμένη gr23: EMDB-1548, D. K. Clare et al., *Nature* 457:107, 2009, GroEL/GroES: PDB ID 2CGT, D. K. Clare et al., *J Mol Biol* 358:905, 2006, πτυχωμένη gr23: PDB ID 1YUE, A. Fokine et al., *Proc Natl Acad Sci. USA* 102:7163, 2005].



(α)

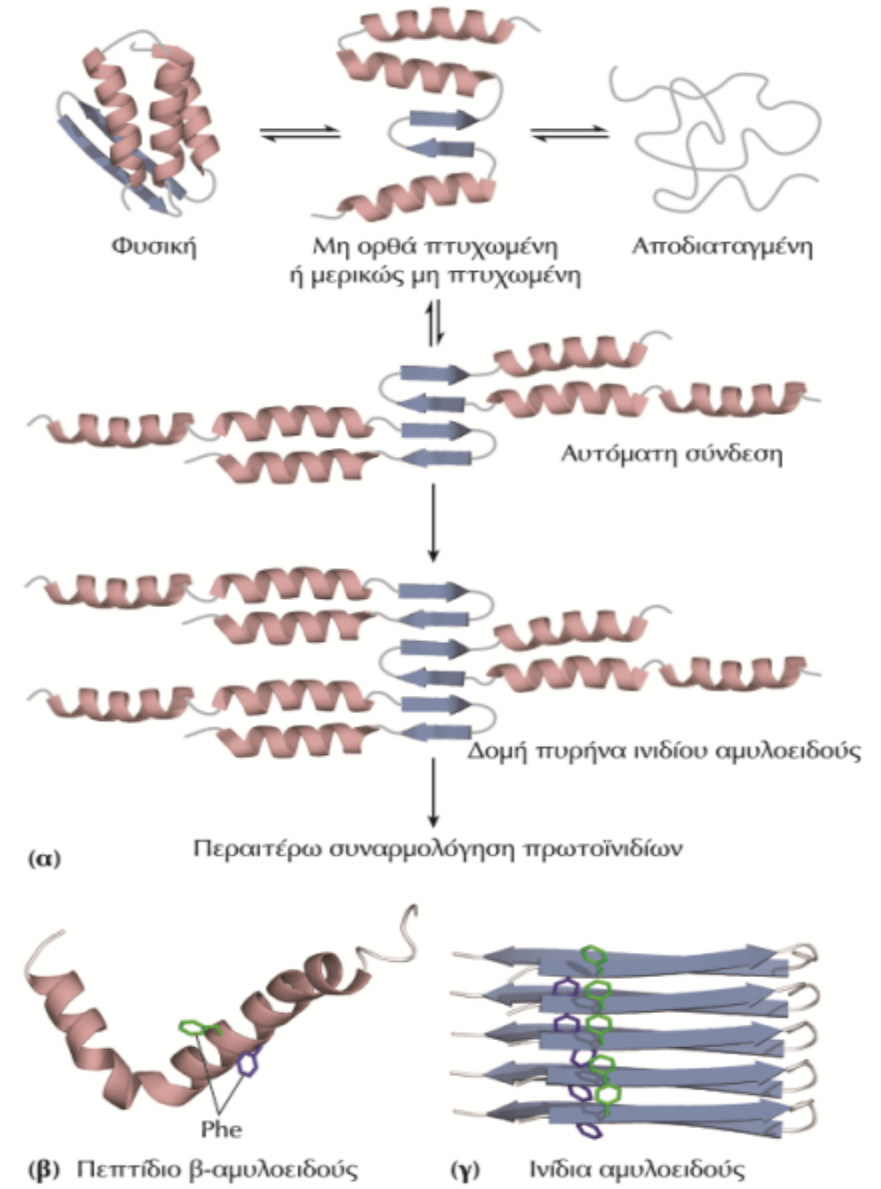


Ένζυμα που καταλύουν τις αντιδράσεις ισομερείωσης

- Τα μονοπάτια του διπλώματος αρκετών πρωτεϊνών απαιτούν δύο ένζυμα – ισομερείωσης
 - Ισομεράση του δισουλφυρδιλίου, καταλύει την αλληλομετατροπή των δισουλφυδρικών δεσμών ώσπου να σχηματιστούν οι δεσμοί της φυσικής διαμόρφωσης
 - Cis-trans ισομεράση του προπυλοπεπτιδίου, καταλύει την αλληλομετατροπή των cis-trans ισομερών των πεπτιδικών δεσμών της προλίνης.

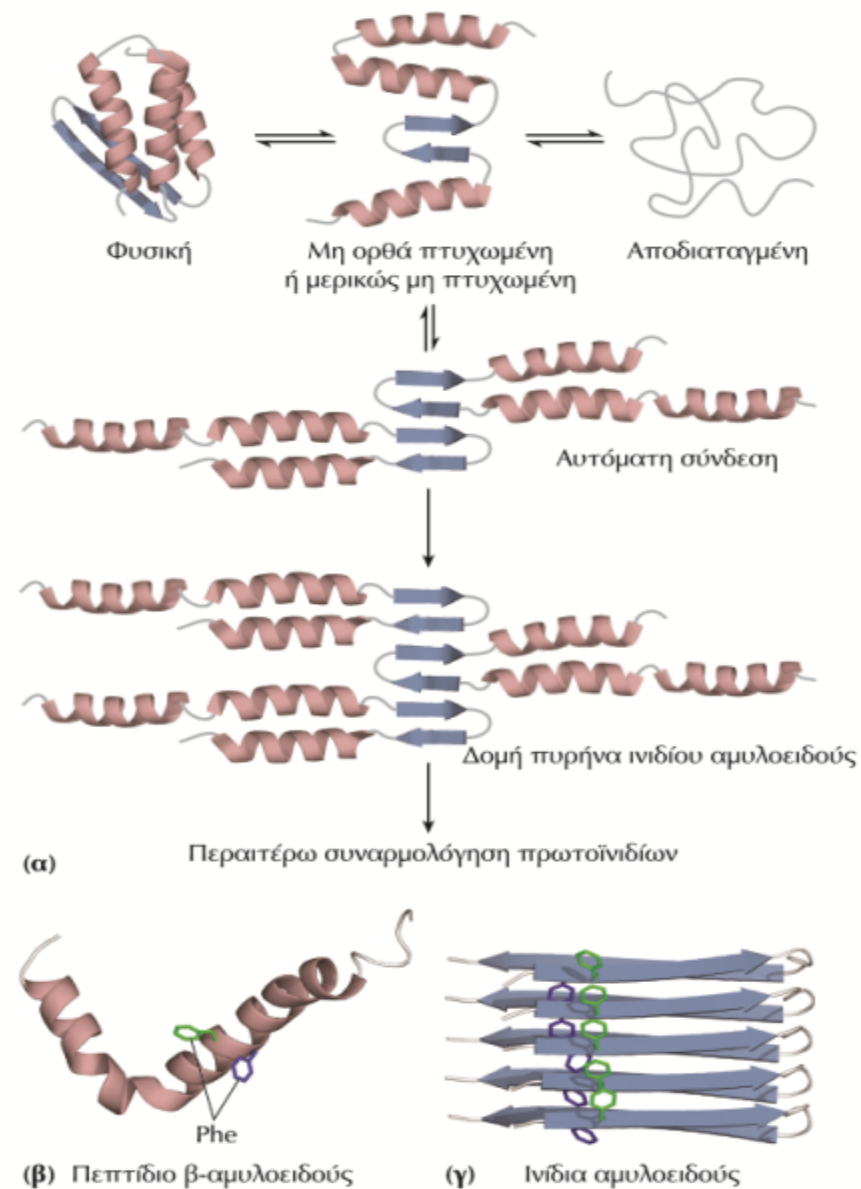
Ελαττώματα στην πτύχωση των πρωτεϊνών: Αμυλοειδώσεις

- Ίνα αμυλοειδούς: μία διαλυτή πρωτεΐνη που συχνά εκκρίνεται από το κύτταρο, δεν διπλώνεται σωστά και μετατρέπεται σε αδιάλυτη ίνα αμυλοειδούς
- Δομημένες και μη διακλαδισμένες, υψηλό βαθμό δομών β-φύλλου
- Κάθετος προσανατολισμός των β-φύλλων ως προς τον άξονα της ίνας
- Η συνολική δομή περιλαμβάνει 2 στρώματα β-φύλλων



Αργή διαδικασία

- Συσσώρευση αρωματικών αο σε κεντρική περιοχή β-φύλλου ή α-έλικας
- Έκκριση σε ατελώς διπλωμένη διαμόρφωση
- Ο πυρήνας ξαναδιπλώνεται σε β-φύλλο πριν το σωστό δίπλωμα της υπόλοιπης πρωτεΐνης, σύνδεση διαφορετικών β-φύλλων από ατελώς διπλωμένα μόρια
- Έναρξη συμπτωμάτων αργή

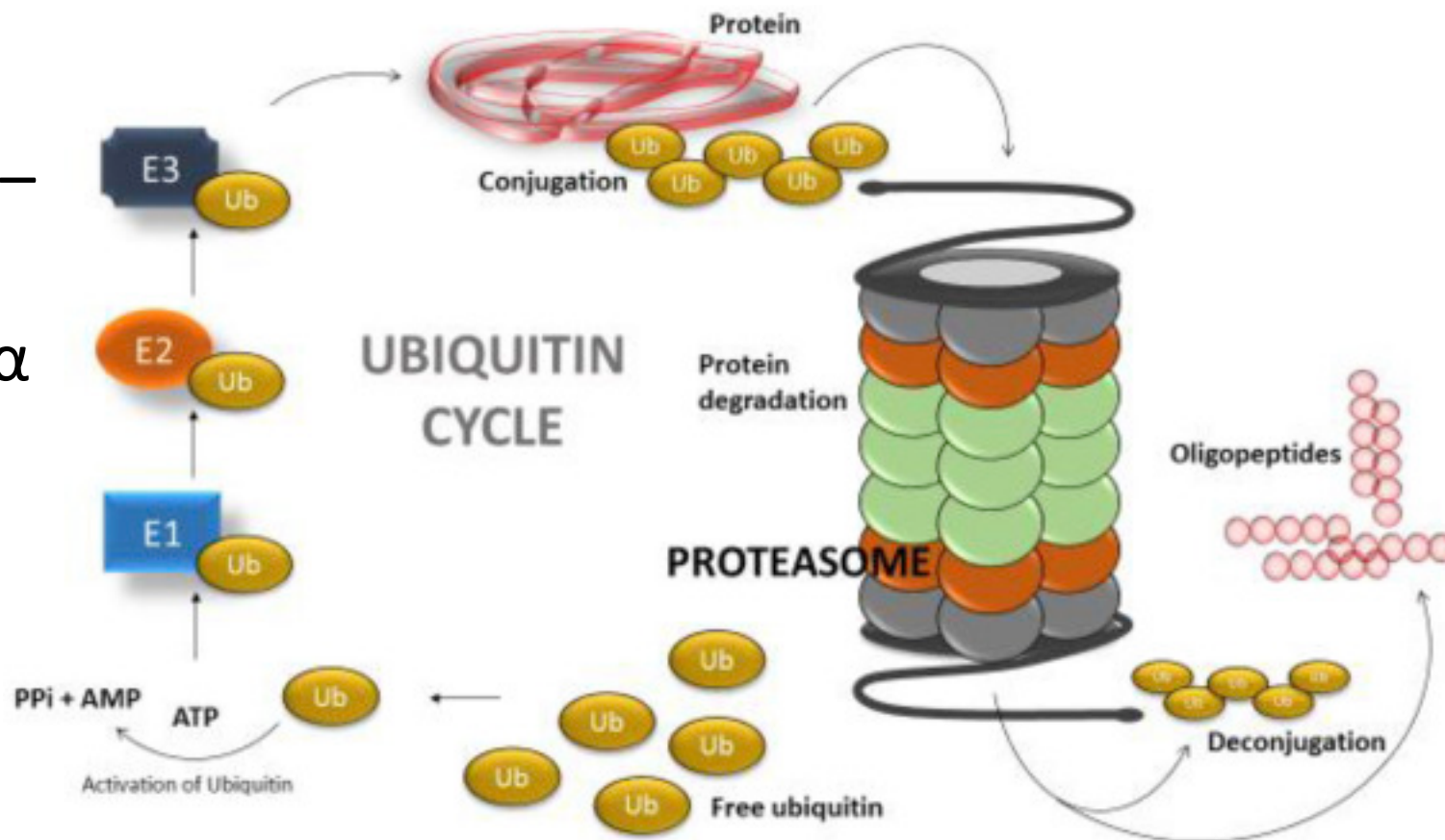


UPR: unfolded protein response

- Ομάδα ρυθμιστών της μεταγραφής που ενεργοποιούνται σε καταστάσεις στρες ή όταν η ικανότητα για τη σύνθεση υπερσχύει της ικανότητας για δίπλωμα
- Αυξάνουν τη συγκέντρωση των μοριακών συνοδών ή μειώνουν το ρυθμό της συνολικής σύνθεσης πρωτεϊνών ή και τα δύο

Αποδόμηση συσσωματωμάτων αμυλοειδούς

- Αυτοφαγία – λυσοσωμάτιο
- Σύστημα ουμπικουιλίνης – πρωτεοσώματος
- UPR (στόχος για θεραπεία αμυλοειδώσεων)



Πρωτοπαυθής συστηματική αμυλοείδωση

- Περιλαμβάνει πολλούς ιστούς
- Προκαλείται από την εναπόθεση ινιδίων που αποτελούνται από ελαφρές αλυσίδες κακοδιπλωμένης ανοσοσφαιρίνης ή κλάσματα ελαφρών αλυσίδων που προέρχονται από πρωτεολυτική αποδόμηση
- Μέση ηλικία έναρξης 65 έτη
- Αίσθημα κόπωσης, απώλεια βάρους και προσβάλλονται οι νεφροί και/ή η καρδιά

Δευτεροπαθής συστηματική αμυλοείδωση

- Η αμυλοείδωση που συνδέεται με άλλα χρόνια νοσήματα, όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, φυματίωση, κυστική ίνωση και ορισμένες μορφές καρκίνου
- Αύξηση της έκκρισης της πρωτεΐνης αμυλοειδούς του ορού (SAA)
- Εναπόθεση της SAA στο συνδετικό ιστό του σπλήνα, του νεφρού και του ήπατος
- Ευρεία ποικιλία συμπτωμάτων
- >80 αμυλοειδώσεις που συνέονται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της τρανσθυρετίνης, λυσοζύμης, α αλυσίδας ινωδογόνου Α και απολιποπρωτεϊνών ΑΙ και ΑΙΙ

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

- Αμυλοειδικές νόσοι-συγκεκριμένα όργανα
- Εναπόθεση αμυλοειδούς γύρω από παγκρεατικά νησίδια β κυττάρων
- Έκκριση πολυπεπτιδίου αμυλοειδούς νησιδίου IAPP ή αμυλίνη
- Προοδευτική απώλεια β παγκρεατικών κυττάρων
- Απώλεια λειτουργίας περίπου 50%: διαβήτης τύπου 2

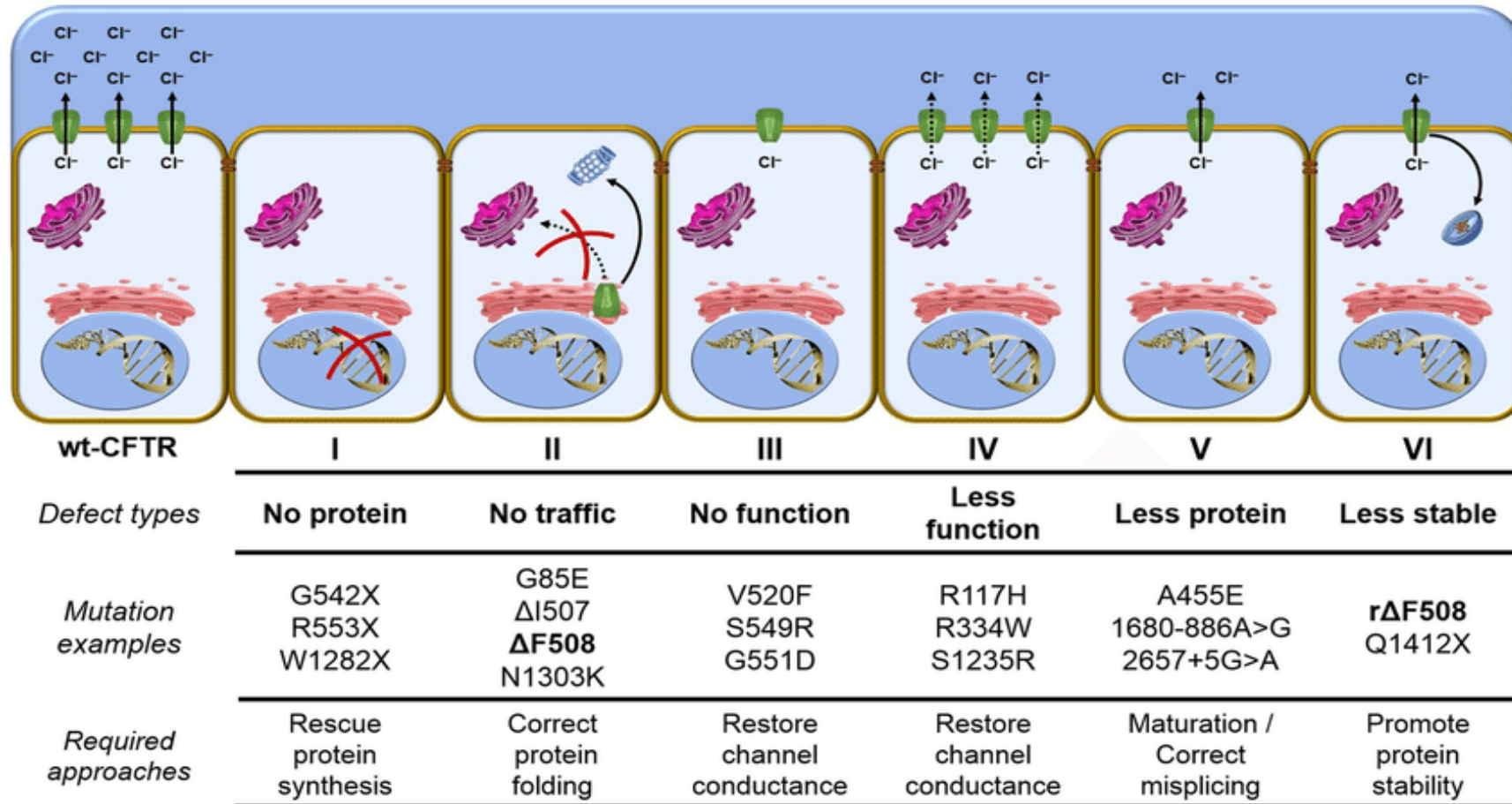
Νευροεκφύλιση

- Alzheimer: εξωκυττάρια εναπόθεση β-αμυλοειδούς από τους νευρώνες
- β-αμυλοειδές: Πεπτίδιο, μέρος μεγαλύτερης πρωτεΐνης, που αποτελείται από 2 α-διαμεμβρανικά ελικοειδή τμήματα που διατρέχουν τη μεμβράνη
- Επίδραση πρωτεασών, απώλεια της ελικοειδούς δομής, συναρμολόγηση 2 στρωμάτων εκτεταμένου παράλληλου β φύλλου: αμυλοειδικά ινίδια
- Alzheimer: συσσώρευση πρωτεΐνης tau στο εσωτερικό των νευρώνων (οι μεταλλάξεις της πρωτεΐνης tau προκαλούν μετωπιαία άνοια με παρκινσονισμό)

Άλλα νοσήματα

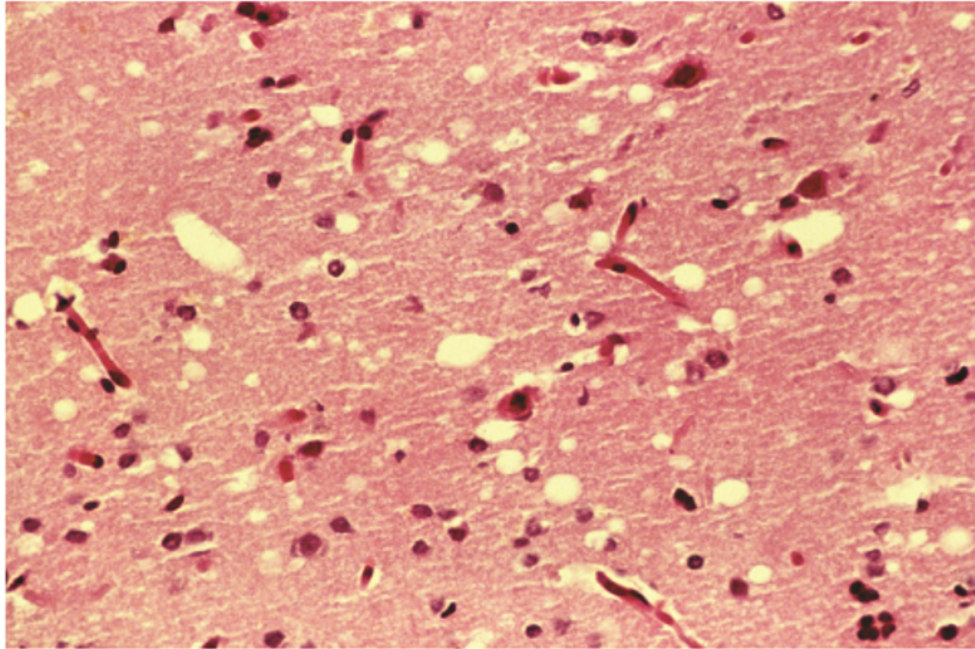
- *Νόσος Πάρκινσον*
 - Ενδοκυττάρια συσσώρευση κακοδιπλωμένης πρωτεΐνης α-συνουκλείνης (σε σφαιρικές ινώδεις μάζες που καλούνται σωμάτια Lewis)
- *Huntington*
 - Ενδοκυττάρια συσσώρευση της πρωτεΐνης χαντιγκτίνης (μακριά επανάληψη πολυγλουταμινών)
- *Κυστική ίνωση*
 - Μεταλλάξεις στο *CFTR* (διαμεμβρανικός ρυθμιστής της κυστικής ίνωσης) που οδηγούν σε λανθασμένο δίπλωμα

Κατηγορίες μεταλλάξεων CFTR

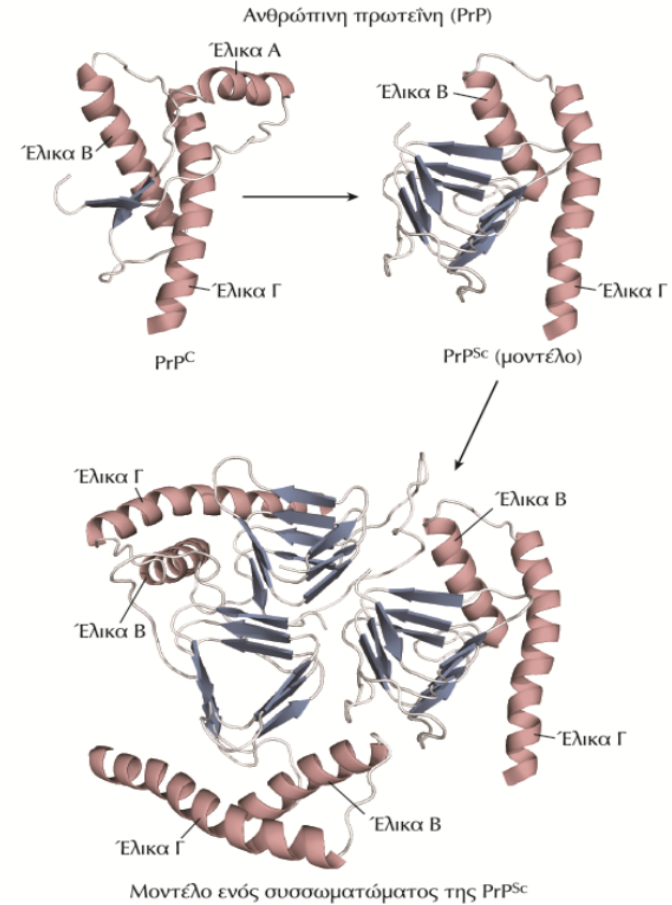


Prions (ΡτΡ)

- Νόσος των τρελών αγελάδων (σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια των βοειδών), νόσος Creutzfeld-Jakob στον άνθρωπο
- Οι πάσχοντες εγκέφαλοι γεμίζουν με οπές
- Άνοια και απώλεια συντονισμού
- Θανατηφόρα νοσήματα
- Prion (proteinaceous infectious only): φυσικό συστατικό του ιστού του εγκεφάλου σε όλα τα θηλαστικά
- Εμπλέκεται στη μοριακή σηματοδότηση
- Νόσος όταν η φυσιολογική πρωτεΐνη εμφανίζεται με τροποποιημένη διαμόρφωση ($PrP^c \rightarrow PrP^{Sc}$)



ΕΙΚΟΝΑ 1 Τομή από τον φλοιό του εγκεφάλου ασθενούς με νόσο Creutzfeldt-Jakob. Παρατηρείται η σπογγώδης (κενοτοπιώδης) εκφύλιση, η οποία είναι το πιο χαρακτηριστικό νευροϊστολογικό χαρακτηριστικό. Τα κιτρινωπά κενोटόπια είναι ενδοκυττάρια και εμφανίζονται κυρίως στις προ- και μετα-συναπτικές αποφυάδες των νευρώνων. Τα κενोटόπια σε αυτή τη δομή ποικίλλουν σε διάμετρο από 20-100 μm . [Πηγή: Ralph C. Eagle, Jr./Science Source].



ΕΙΚΟΝΑ 2 Η δομή της σφαιρικής περιοχής της PrP του ανθρώπου και μοντέλα της μη πτυχωμένης, διαμόρφωσης που προκαλεί νόσο, PrP^{Sc}, και ενός συσσωματώματος της PrP^{Sc}. Οι α -έλικες επισημαίνονται για την απεικόνιση της αλλαγής στη διαμόρφωση. Η έλικα Α ενσωματώνεται στη δομή β φύλλου της μη πτυχωμένης διαμόρφωσης. [Πηγές: Ανθρώπινη PrP από PDB ID 1QLX, R. Zahn et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:145, 2000. Μοντέλα από C. Govaerts et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:8342, 2004].