

ΔΟΜΗ & ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ: I

Θέμις Αλυσάφη, PhD

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας

Εργαστήριο Βιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Επιστημονική Υπεύθυνη Εργαστηρίου

Ανοσολογικής Ρύθμισης, Ίδρυμα

Ιατρολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

talissafi@med.uoa.gr

www.alissafilab.com

Εκπαιδευτικοί Στόχοι Διάλεξης: Δομή & Λειτουργία των Πρωτεϊνών I

Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Χημική Σύσταση των Πρωτεϊνών: **Αμινοξέα, Δεσμοί, Πεπτιδικές Αλυσίδες**
2. Σχήμα των Πρωτεϊνών: **Αναδίπλωση, Μοριακοί Συνοδοί, Σχήμα**
3. Δομή και Οργάνωση των Πρωτεϊνών: **Πρωτοταγής, Δευτεροταγής, Πτύχωση, Τριτοταγής, Τεταρτοταγής, Βιολογική σημασία**
4. Τροποποίηση πρωτεϊνών: **Μερική Πρωτεόλυση, Προσθήκη άλλων μορίων**

Παραδείγματα λειτουργιών που εκτελούν οι πρωτεΐνες

ENZYMES

function: Catalyze covalent bond breakage or formation



examples: Living cells contain thousands of different enzymes, each of which catalyzes (speeds up) one particular reaction. Examples include: *alcohol dehydrogenase*—makes the alcohol in wine; *pepsin*—degrades dietary proteins in the stomach; *ribulose biphosphate carboxylase*—helps convert carbon dioxide into sugars in plants; *DNA polymerase*—copies DNA; *protein kinase*—adds a phosphate group to a protein molecule.

STRUCTURAL PROTEINS

function: Provide mechanical support to cells and tissues



examples: Outside cells, *collagen* and *elastin* are common constituents of extracellular matrix and form fibers in tendons and ligaments. Inside cells, *tubulin* forms long, stiff microtubules, and *actin* forms filaments that underlie and support the plasma membrane; *keratin* forms fibers that reinforce epithelial cells and is the major protein in hair and horn.

TRANSPORT PROTEINS

function: Carry small molecules or ions



examples: In the bloodstream, *serum albumin* carries lipids, *hemoglobin* carries oxygen, and *transferrin* carries iron. Many proteins embedded in cell membranes transport ions or small molecules across the membrane. For example, the bacterial protein *bacteriorhodopsin* is a light-activated proton pump that transports H^+ ions out of the cell; *glucose transporters* shuttle glucose into and out of cells; and a Ca^{2+} pump clears Ca^{2+} from a muscle cell's cytosol after the ions have triggered a contraction.

MOTOR PROTEINS

function: Generate movement in cells and tissues



examples: *Myosin* in skeletal muscle cells provides the motive force for humans to move; *kinesin* interacts with microtubules to move organelles around the cell; *dynein* enables eukaryotic cilia and flagella to beat.

STORAGE PROTEINS

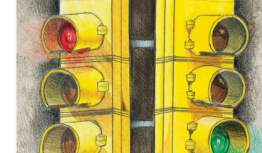
function: Store amino acids or ions



examples: Iron is stored in the liver by binding to the small protein *ferritin*; *ovalbumin* in egg white is used as a source of amino acids for the developing bird embryo; *casein* in milk is a source of amino acids for baby mammals.

SIGNAL PROTEINS

function: Carry extracellular signals from cell to cell



examples: Many of the hormones and growth factors that coordinate physiological functions in animals are proteins. *Insulin*, for example, is a small protein that controls glucose levels in the blood; *netrin* attracts growing nerve cell axons to specific locations in the developing spinal cord; *nerve growth factor (NGF)* stimulates some types of nerve cells to grow axons; *epidermal growth factor (EGF)* stimulates the growth and division of epithelial cells.

RECEPTOR PROTEINS

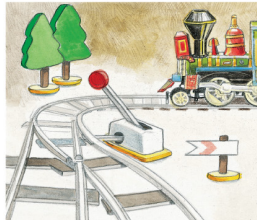
function: Detect signals and transmit them to the cell's response machinery



examples: *Rhodopsin* in the retina detects light; the *acetylcholine receptor* in the membrane of a muscle cell is activated by acetylcholine released from a nerve ending; the *insulin receptor* allows a cell to respond to the hormone insulin by taking up glucose; the *adrenergic receptor* on heart muscle increases the rate of the heartbeat when it binds to epinephrine secreted by the adrenal gland.

TRANSCRIPTION REGULATORS

function: Bind to DNA to switch genes on or off



examples: The *Lac repressor* in bacteria silences the genes for the enzymes that degrade the sugar lactose; many different *DNA-binding proteins* act as genetic switches to control development in multicellular organisms, including humans.

SPECIAL-PURPOSE PROTEINS

function: Highly variable



examples: Organisms make many proteins with highly specialized properties. These molecules illustrate the amazing range of functions that proteins can perform. The *antifreeze proteins* of Arctic and Antarctic fishes protect their blood against freezing; *green fluorescent protein* from jellyfish emits a green light; *monellin*, a protein found in an African plant, has an intensely sweet taste; mussels and other marine organisms secrete *glue proteins* that attach them firmly to rocks, even when immersed in seawater.

ENZYMES

function: Catalyze covalent bond breakage or formation



examples: Living cells contain thousands of different enzymes, each of which catalyzes (speeds up) one particular reaction. Examples include: *alcohol dehydrogenase*—makes the alcohol in wine; *pepsin*—degrades dietary proteins in the stomach; *ribulose biphosphate carboxylase*—helps convert carbon dioxide into sugars in plants; *DNA polymerase*—copies DNA; *protein kinase* — adds a phosphate group to a protein molecule.

STRUCTURAL PROTEINS

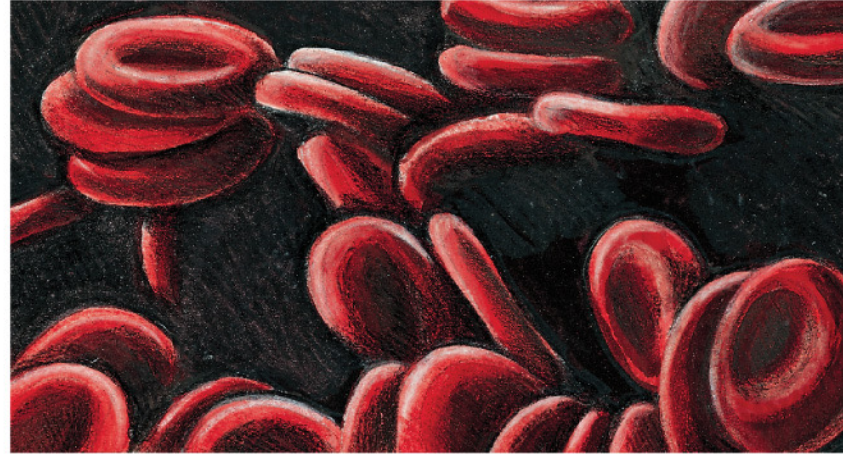
function: Provide mechanical support to cells and tissues



examples: Outside cells, *collagen* and *elastin* are common constituents of extracellular matrix and form fibers in tendons and ligaments. Inside cells, *tubulin* forms long, stiff microtubules, and *actin* forms filaments that underlie and support the plasma membrane; *keratin* forms fibers that reinforce epithelial cells and is the major protein in hair and horn.

TRANSPORT PROTEINS

function: Carry small molecules or ions



examples: In the bloodstream, *serum albumin* carries lipids, *hemoglobin* carries oxygen, and *transferrin* carries iron. Many proteins embedded in cell membranes transport ions or small molecules across the membrane. For example, the bacterial protein *bacteriorhodopsin* is a light-activated proton pump that transports H^+ ions out of the cell; *glucose transporters* shuttle glucose into and out of cells; and a *Ca^{2+} pump* clears Ca^{2+} from a muscle cell's cytosol after the ions have triggered a contraction.

MOTOR PROTEINS

function: Generate movement in cells and tissues



examples: *Myosin* in skeletal muscle cells provides the motive force for humans to move; *kinesin* interacts with microtubules to move organelles around the cell; *dynein* enables eukaryotic cilia and flagella to beat.

STORAGE PROTEINS

function: Store amino acids or ions



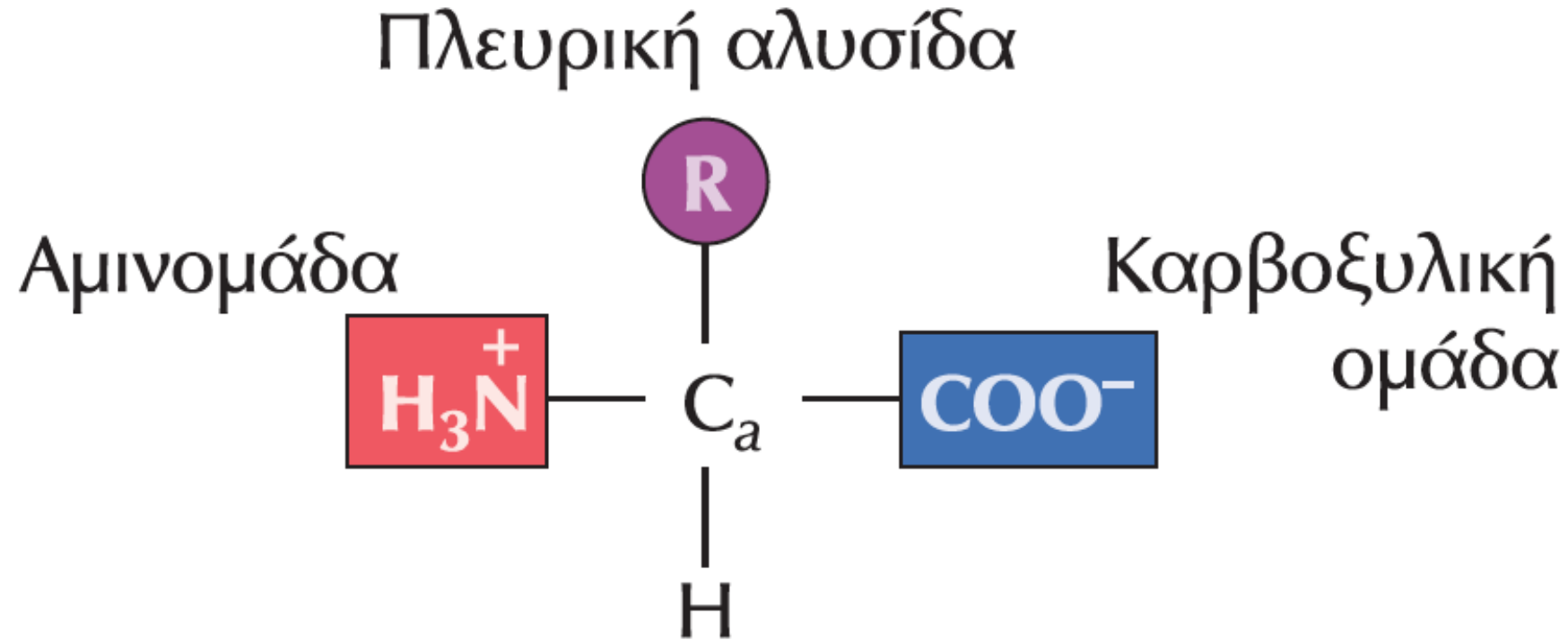
examples: Iron is stored in the liver by binding to the small protein *ferritin*; *ovalbumin* in egg white is used as a source of amino acids for the developing bird embryo; *casein* in milk is a source of amino acids for baby mammals.

Εκπαιδευτικοί Στόχοι Διάλεξης: Δομή & Λειτουργία των Πρωτεϊνών I

Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Χημική Σύσταση των Πρωτεϊνών: **Αμινοξέα, Δεσμοί, Πολυπεπτιδικές Αλυσίδες**
2. Σχήμα των Πρωτεϊνών: **Πύχωση**
3. Δομή και Οργάνωση των Πρωτεϊνών: **Πρωτοταγής, Δευτεροταγής, Τριτοταγής, Τεταρτοταγής**
4. Επεξεργασία των Πρωτεϊνών: **Μοριακοί Συνοδοί, Προσθήκες Μορίων**

1.1 Αμινοξέα: Η δομική μονάδα των πρωτεϊνών (amino-acid, aa)



Δομή αμινοξέων. Κάθε αμινοξύ αποτελείται από ένα κεντρικό άτομο άνθρακα (τον α-άνθρακα) συνδεδεμένο με ένα άτομο υδρογόνου, μια καρβοξυλική ομάδα, μια αμινομάδα και μια συγκεκριμένη πλευρική αλυσίδα (συμβολίζεται με R). Σε φυσιολογικό pH, τόσο η καρβοξυλική ομάδα όσο και η αμινομάδα ιονίζονται, όπως φαίνεται στην εικόνα.

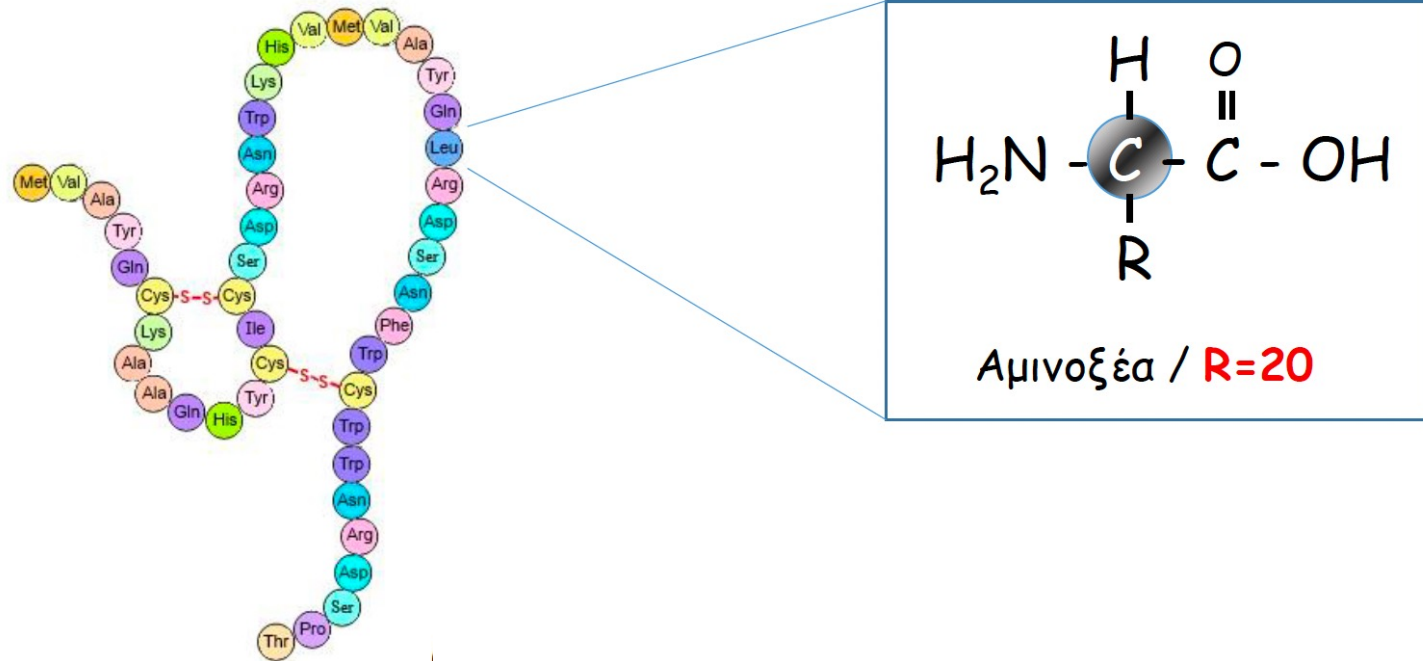
1.1 Αμινοξέα: Η δομική μονάδα των πρωτεϊνών (amino-acid, aa)

Η ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΤΩΝ 20 ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ		
ΑΜΙΝΟΞΥ	Συμβολισμός αμινοξέος με τρία γράμματα	Συμβολισμός αμινοξέος με ένα γράμμα
Αλανίνη	Ala	A
Αργινίνη	Arg	R
Ασπαραγγίνη	Asn	N
Ασπαρτικό οξύ	Asp	D
Κυστεΐνη	Cys	C
Γλουταμίνη	Gln	Q
Γλουταμινικό οξύ	Glu	E
Γλυκίνη	Gly	G
Ιστιδίνη	His	H
Ισολευκίνη	Ile	I
Λευκίνη	Leu	L
Λυσίνη	Lys	K
Μεθειονίνη	Met	M
Φαινυλαλανίνη	Phe	F
Προλίνη	Pro	P
Σερίνη	Ser	S
Θρεονίνη	Thr	T
Τρυπτοφάνη	Trp	W
Τυροσίνη	Tyr	Y
Βαλίνη	Val	V

1.1 Αμινοξέα: Οικογένειες Αμινοξέων

Οι ιδιότητες των αμινοξέων καθορίζονται από:

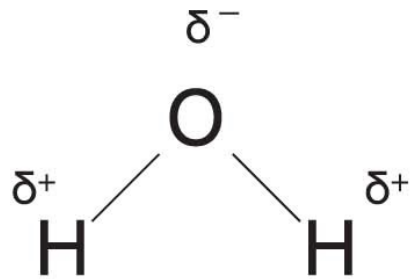
1. Την φύση της πλευρικής ομάδας
2. Ισομέρεια



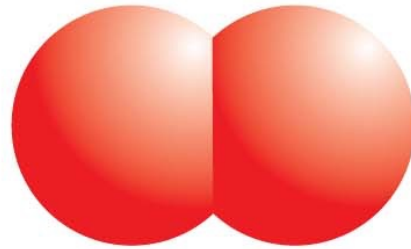
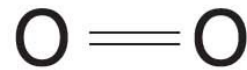
1.1 Αμινοξέα: Οικογένειες αμινοξέων (ανάλογα με τη φύση της πλευρικής ομάδας)



Ορισμός Πολικότητας



Νερό



Οξυγόνο

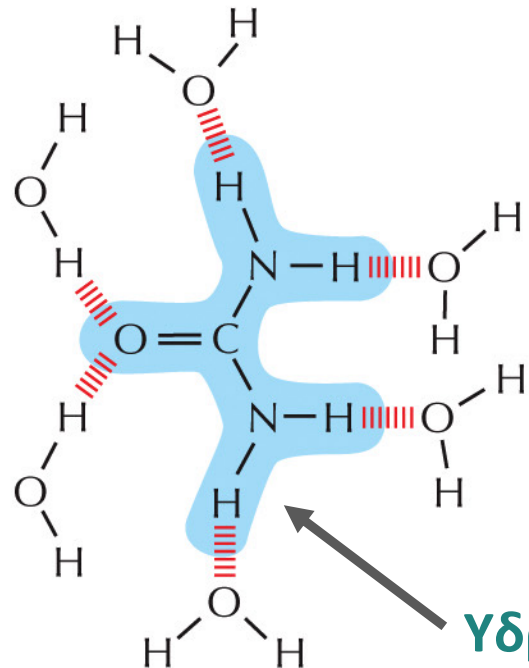
Το H₂O: δεν έχει συνολικό φορτίο έχει ασύμμετρη κατανομή ηλεκτρονίων, πολικό μόριο

Στους πολικούς ομοιοπολικούς δεσμούς η κατανομή των ηλεκτρονίων είναι ανισότιμη. Σύγκριση της κατανομής των ηλεκτρονίων στους πολικούς ομοιοπολικούς δεσμούς σε ένα μόριο νερού και στους μη ομοιοπολικούς δεσμούς σε ένα μόριο οξυγόνου. Στο νερό τα ηλεκτρόνια έλκονται πιο ισχυρά από τον πυρήνα του οξυγόνου, όπως φαίνεται από την κατανομή των μερικώς αρνητικών και μερικώς θετικών φορτίων

Η σημασία της πολικότητας στην διαλυτότητα στο νερό

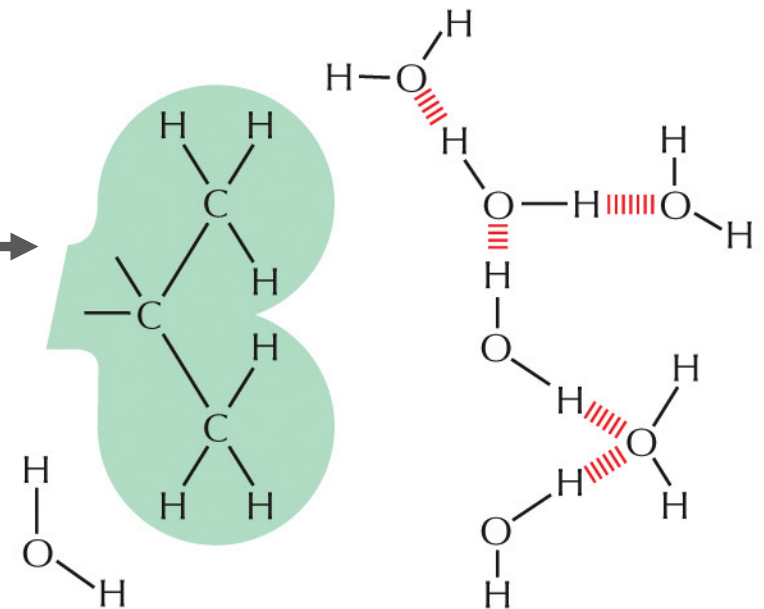
Υδρόφιλες: ουσίες που διαλύονται εύκολα στο νερό εξαιτίας των **δεσμών υδρογόνου** που αναπτύσσονται ανάμεσα στα μόρια του νερού και των **πολικών μορίων**

Υδρόφοβες: ουσίες που περιέχουν κυρίως **μη πολικούς δεσμούς** και συνήθως είναι αδιάλυτες στο νερό π.χ. υδρογονάνθρακες με πολλούς δεσμούς C-H.



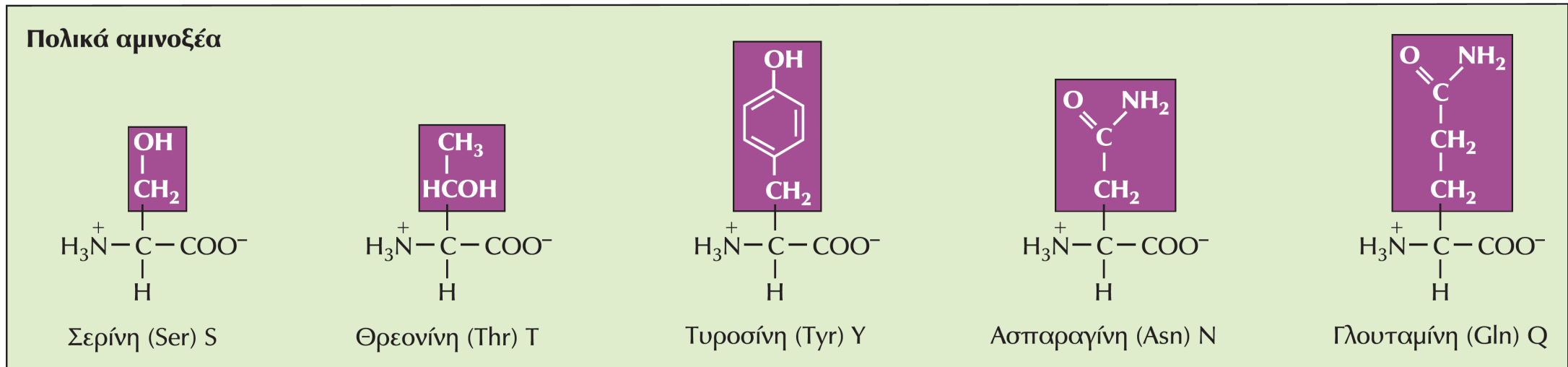
**Υδρόφιλο-
Πολικό Μόριο**

**Υδρόφοβο-
Μη Πολικό Μόριο**



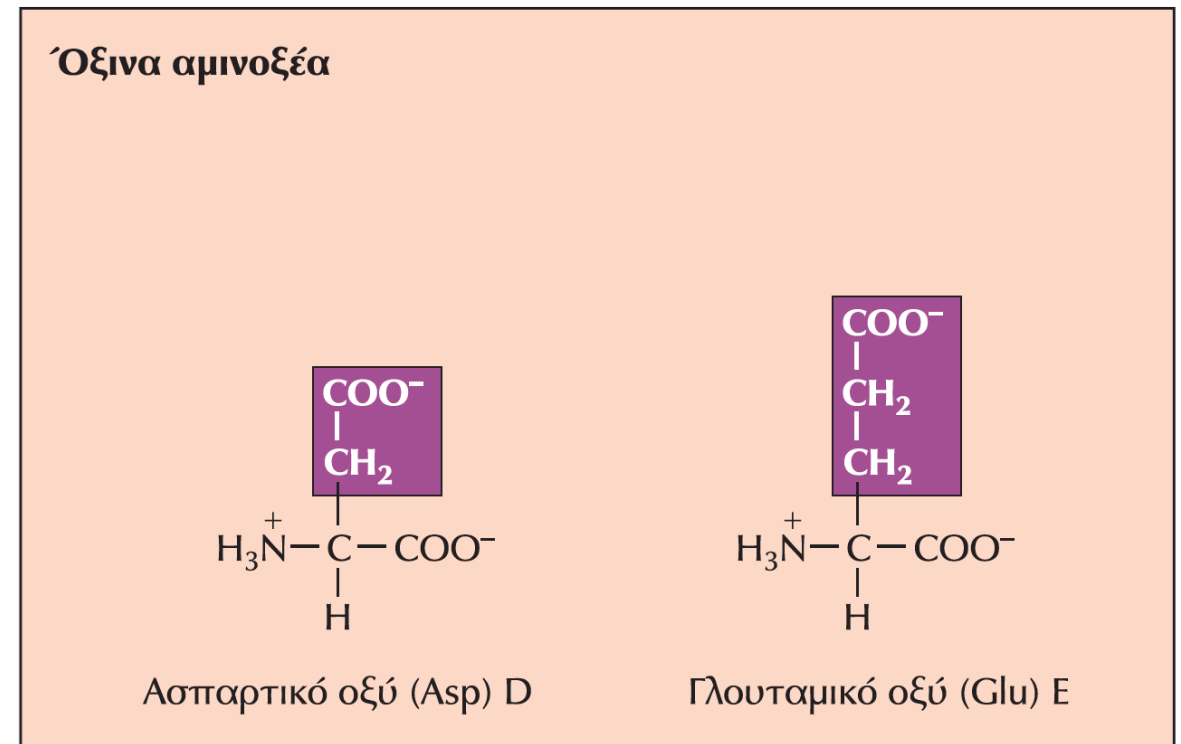
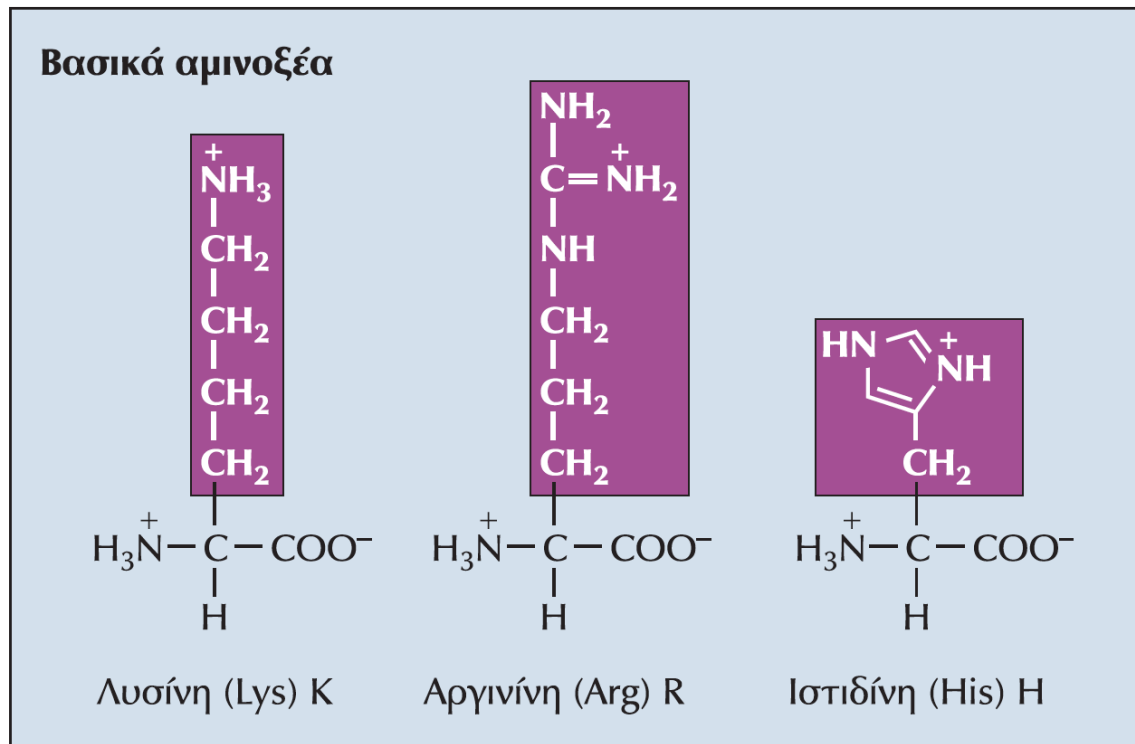
1.1 Οικογένειες Αμινοξέων: Πολικά Αμινοξέα

- Όξινα
 - Βασικά
 - **Μη Φορτισμένα**
 - Μη Πολικά (10 αα)
- } **Πολικά (10 αα)**



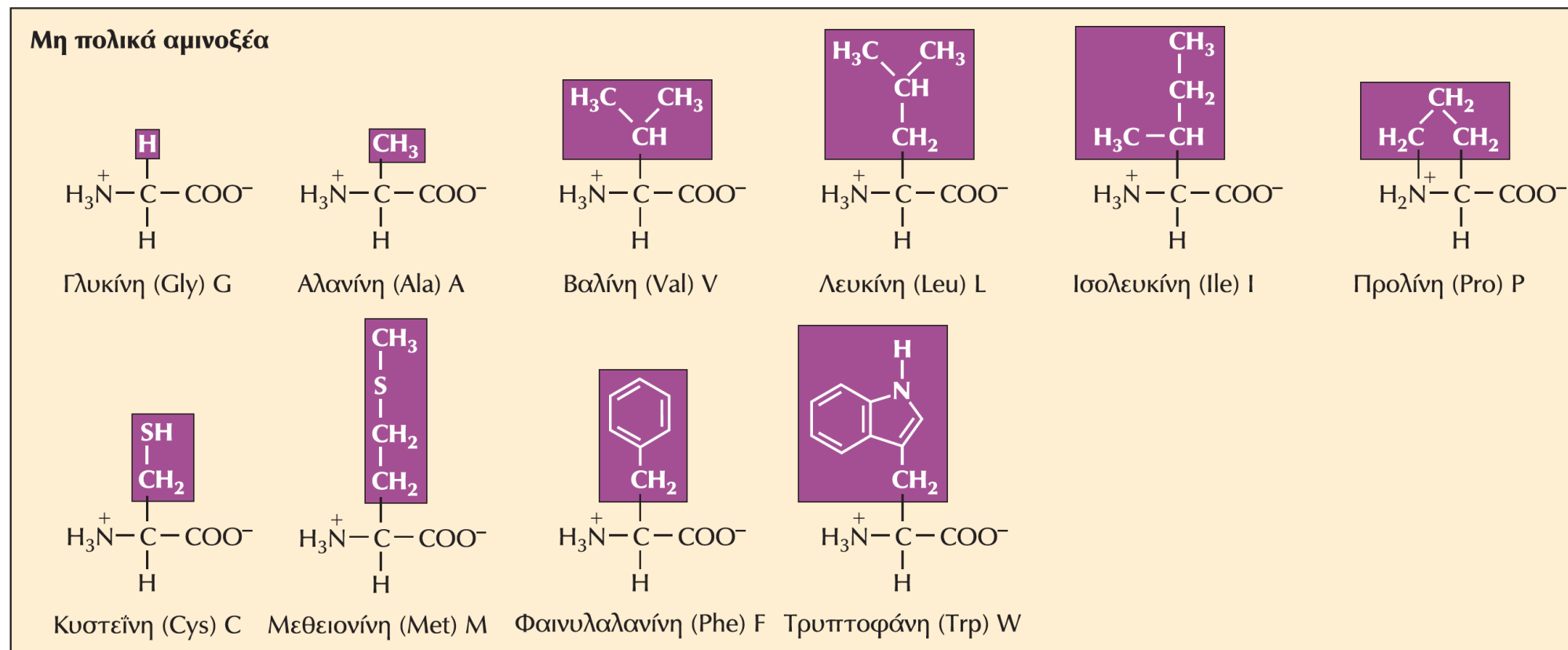
1.1 Οικογένειες Αμινοξέων: Πολικά Αμινοξέα

- Όξινα
 - Βασικά
 - Μη Φορτισμένα
 - Μη Πολικά (10 αα)
- } Πολικά (10 αα)

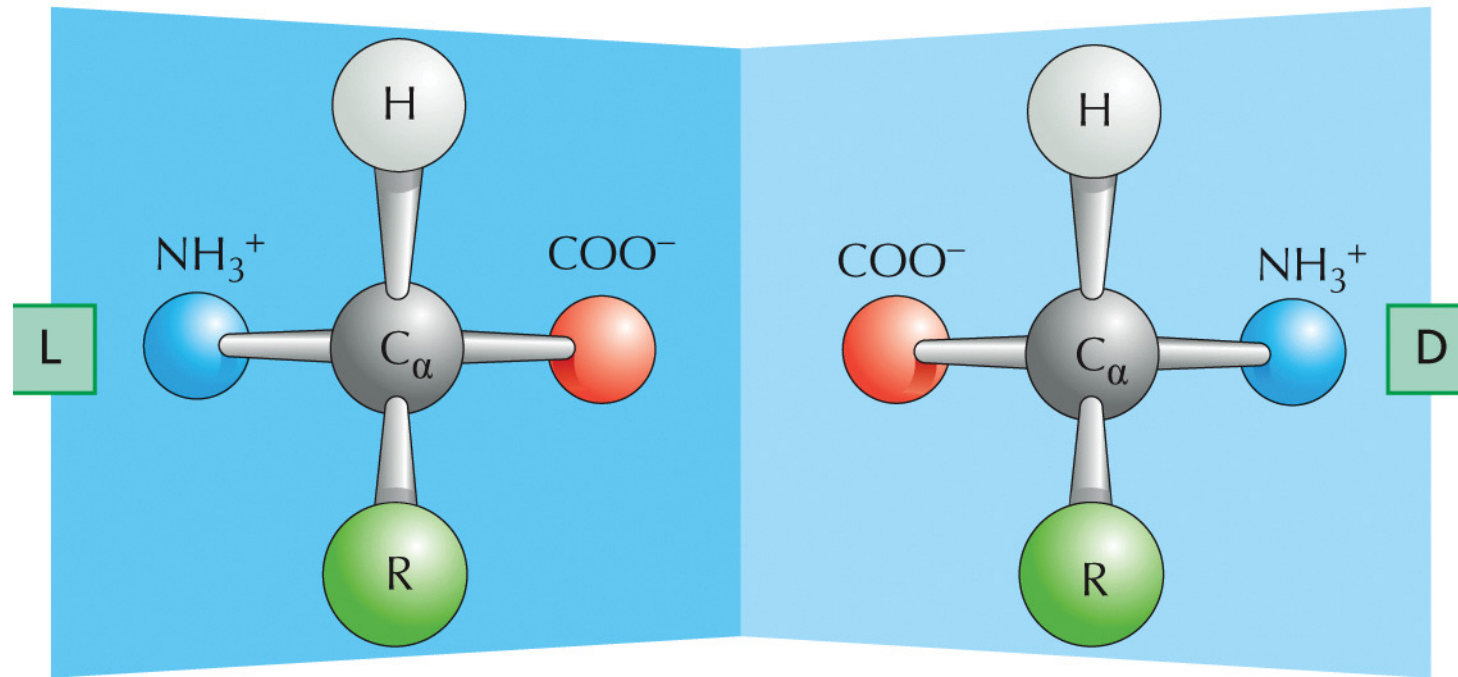


1.1 Οικογένειες Αμινοξέων: Μη Πολικά Αμινοξέα

- Όξινα
 - Βασικά
 - Μη Φορτισμένα
 - **Μη Πολικά (10 αα)**
- } Πολικά (10 αα)



1.1 Αμινοξέα: Ορισμός Οπτικής Ισομέρειας



Essential Cell Biology, Fifth Edition
Copyright © 2019 W. W. Norton & Company

Το α -άτομο του άνθρακα είναι ασύμμετρο, γεγονός που επιτρέπει την ύπαρξη δύο ισομερών τα οποία είναι κατοπτρικά είδωλα το ένα του άλλου (στερεοϊσομερή), L και D

Οι πρωτεΐνες αποτελούνται αποκλειστικά από L-αμινοξέα *

*** Υπάρχει εξαίρεση?**

D- αμινοξέα στο κυτταρικό τοίχωμα βακτηρίων και σε ορισμένα αντιβιοτικά και η D-σερίνη σηματοδότηση στον εγκέφαλο και στο μάτι

1.1 Αμινοξέα: Η σημασία της οπτικής ισομέρειας στην ιατρική

Φωκομέλεια (*phocomelia*): είδος τερατογένεσης κατά την οποία παρατηρείται απευθείας έκφυση των άκρων χεριών από τους ώμους και των άκρων ποδιών από την ισχιακή χώρα.



1953-1961 Γερμανία

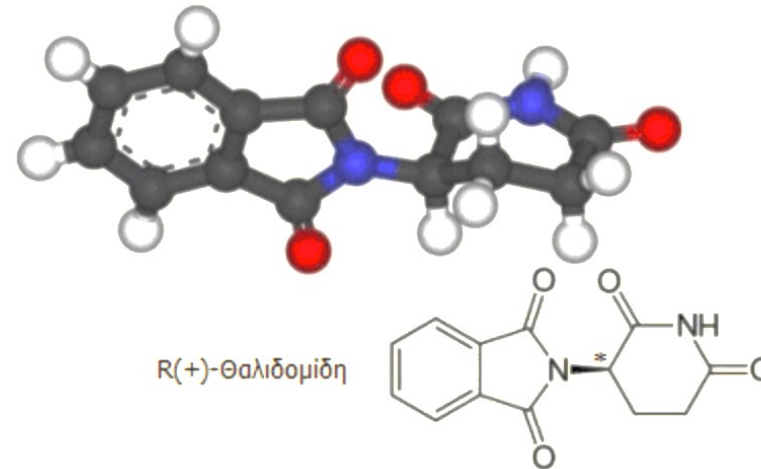
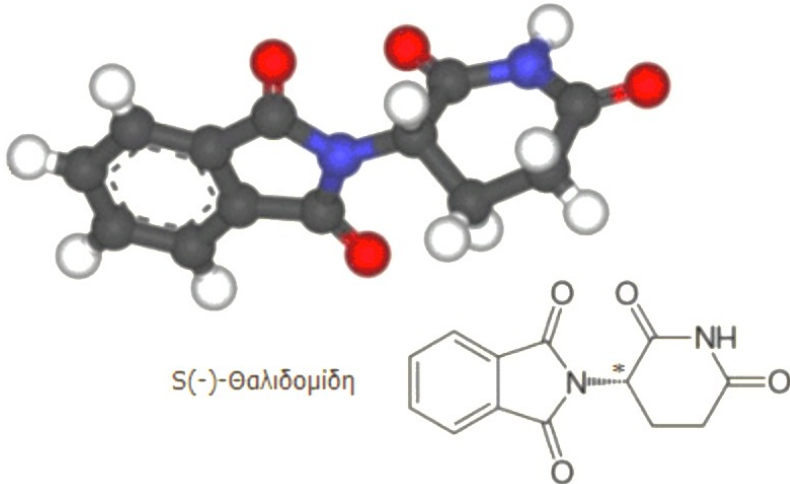


Dr. Frances Oldham Kelsey FDA, ΗΠΑ

1.1 Αμινοξέα: Η σημασία της οπτικής ισομέρειας στην ιατρική

R-Θαλιδομίδη: Φάρμακο για τις πρωινές ναυτίες

S-Θαλιδομίδη: Τερατογόνος

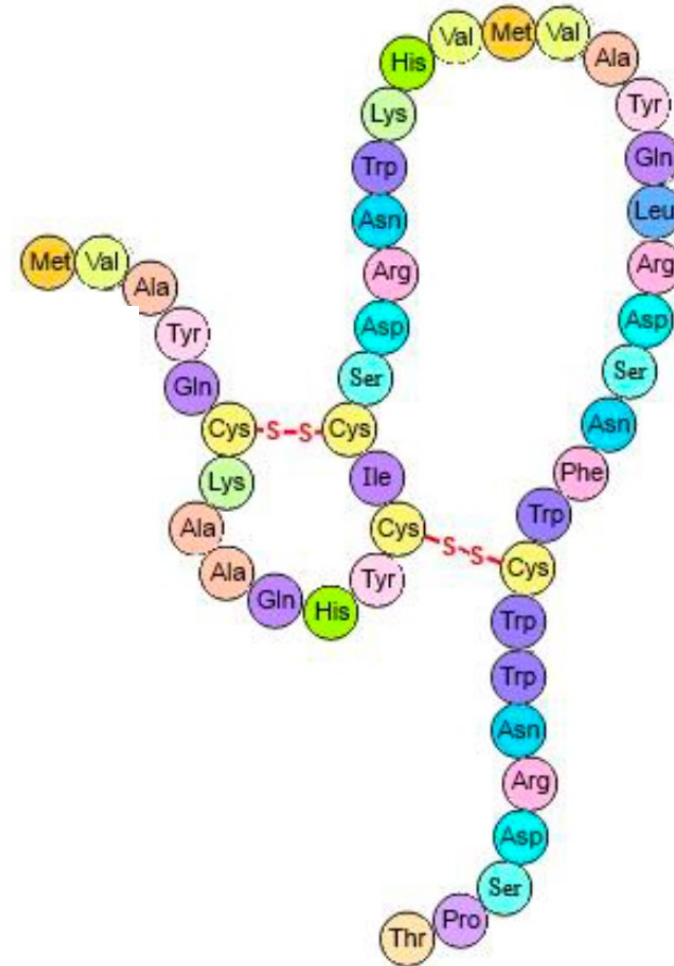


Η S(-) – Θαλιδομίδη εμφανίζει 10-φορές ισχυρότερο δέσιμο με τον υποδοχέα cereblon (CRBN) και έτσι οδηγεί στην αντι-αγγειογενετική και την τερατογόνο δράση του φαρμάκου

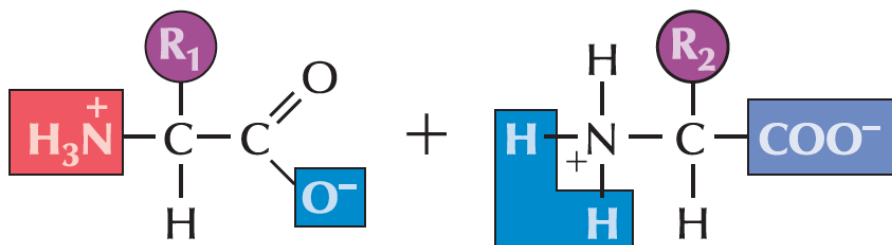
Πηγές: http://195.134.76.37/chemicals/chem_thalidomide.htm
<https://www.nature.com/articles/s41598-018-35457-6>

1.2 Το σχήμα των πρωτεϊνών καθορίζεται από την αλληλουχία των αμινοξέων τους

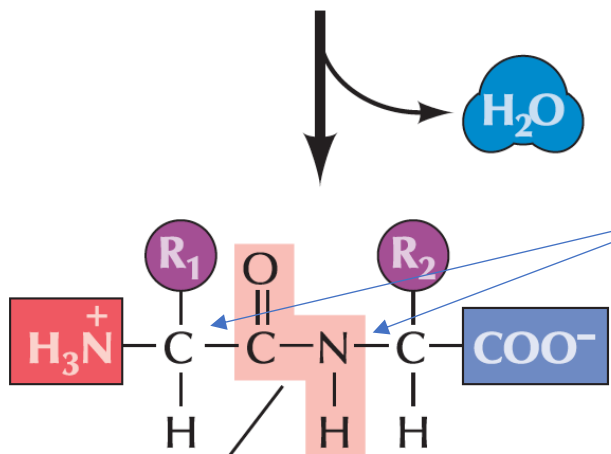
Πρωτεΐνες = Μακρομόρια που σχηματίζονται από πολυμερή αμινοξέων = **Πολυπεπτίδια**



1.2 Πεπτιδικό δεσμό



Πεπτιδικός δεσμός: Ομοιοπολικός δεσμός ο οποίος σχηματίζεται όταν το άτομο **C** της καρβοξυλομάδας ενός αμινοξέος μοιράζεται ηλεκτρόνια με το άτομο **N** του επόμενου αμινοξέος. Επειδή αφαιρείται ένα μόριο νερού ταξινομείται ως **αντίδραση συμπύκνωσης**

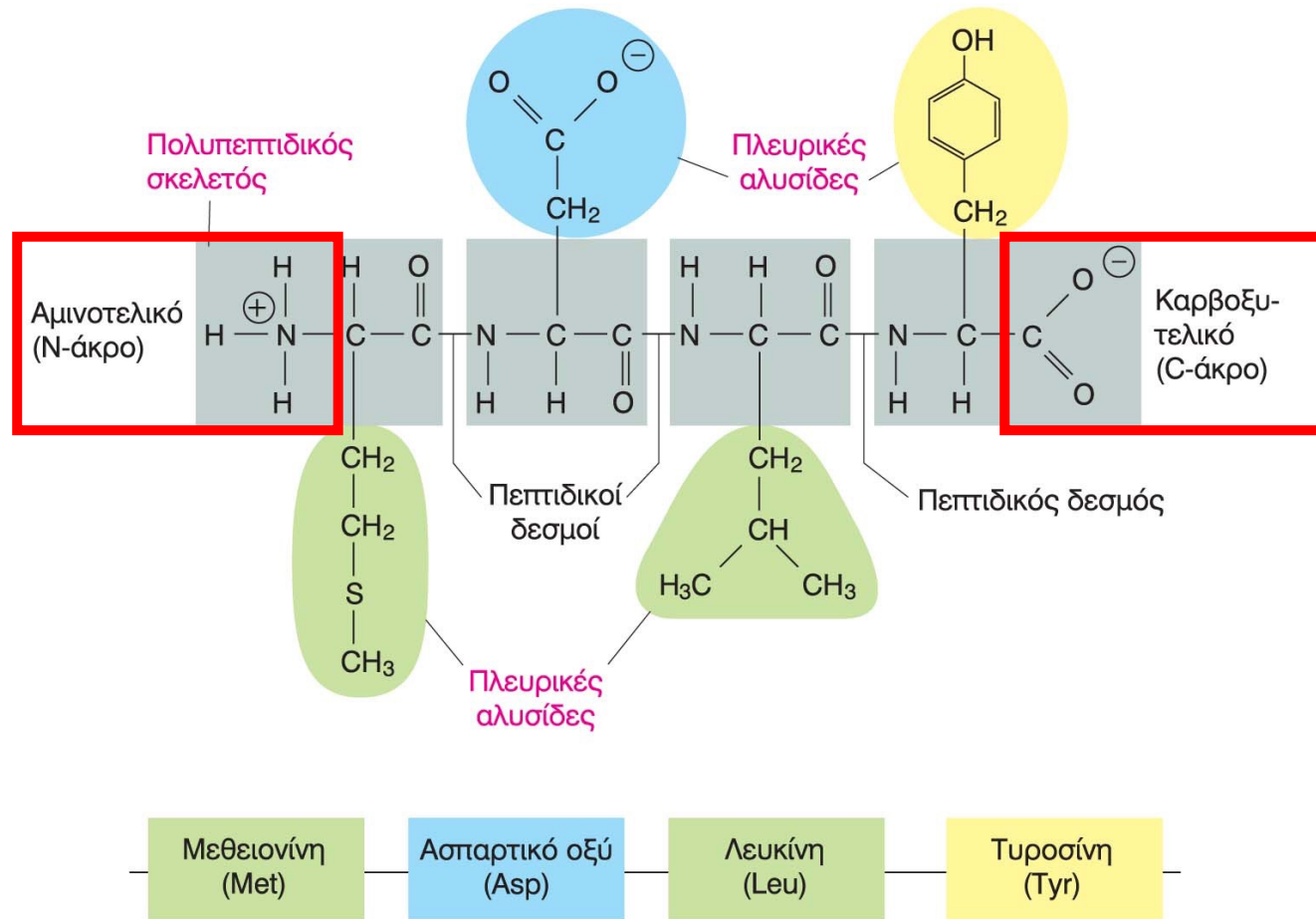


Οι απλοί δεσμοί επιτρέπουν την περιστροφή και κάνουν τις πρωτεΐνες πολύ εύκαμπτες ουσίες

Πεπτιδικός δεσμός : **Άκαμπτος δεσμός: δεν επιτρέπει την περιστροφή**

Δημιουργία ενός πεπτιδικού δεσμού: Η καρβοξυλική ομάδα του ενός αμινοξέος συνδέεται με την αμινομάδα του επόμενου αμινοξέος.

1.3 Πολυπεπτιδικές Αλυσίδες



- Οι πρωτεΐνες αποτελούνται από εκατοντάδες αμινοξέα των οποίων η αλληλουχία ξεκινά από το N-τελικό άκρο και διαβάζεται από τα αριστερά προς τα δεξιά
- Οι αλληλουχίες των διαφορετικών πλευρικών αλυσίδων των αμινοξέων (R) προσδίδουν σε κάθε πρωτεΐνη τις ιδιότητές της

Επομένως, οι πρωτεΐνες έχουν δομική πολικότητα

Εκπαιδευτικοί Στόχοι Διάλεξης: Δομή & Λειτουργία των Πρωτεϊνών I

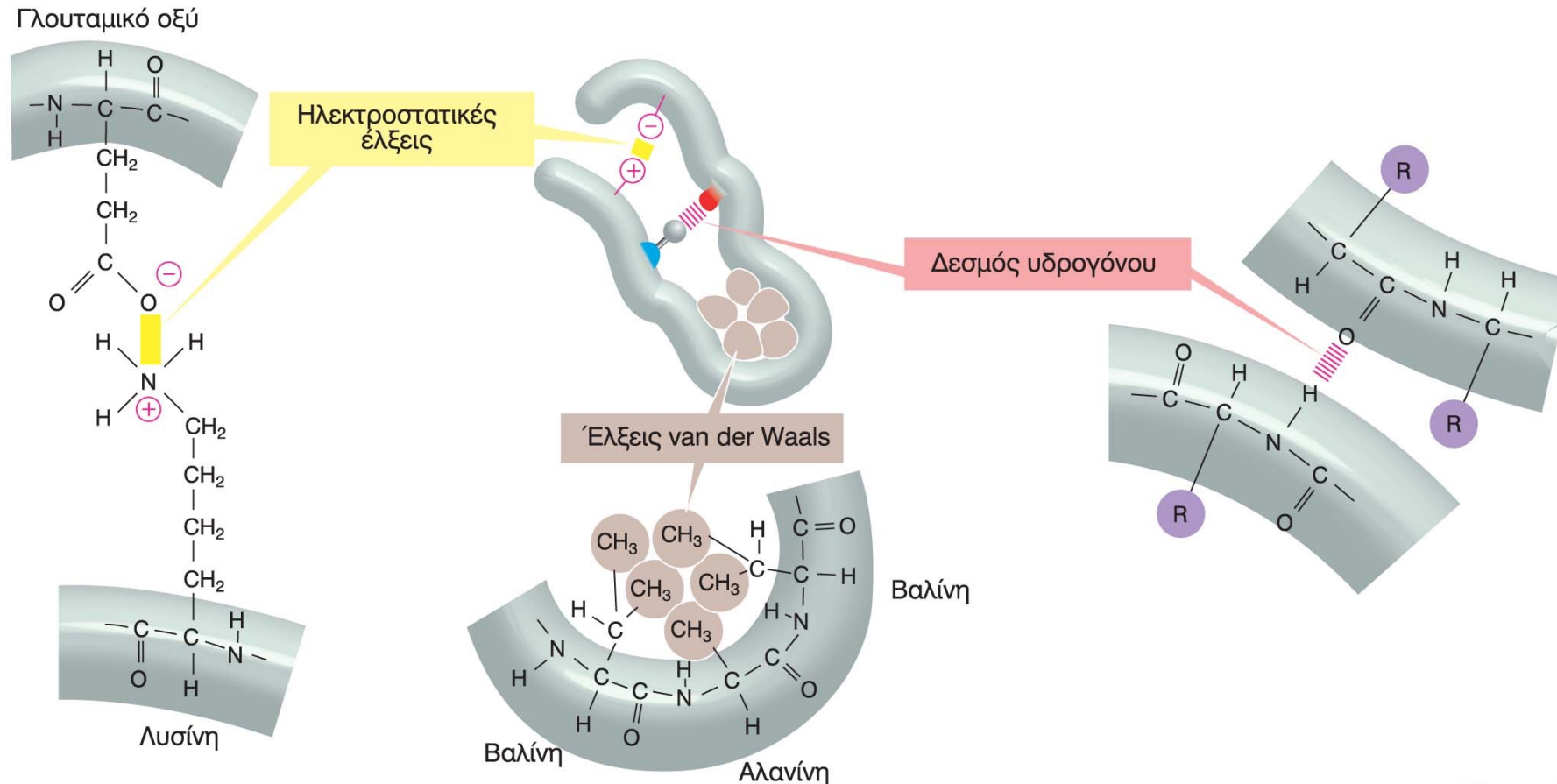
Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Χημική Σύσταση των Πρωτεϊνών: **Αμινοξέα, Δεσμοί, Πεπτιδικές Αλυσίδες**
2. **Σχήμα των Πρωτεϊνών: Αναδίπλωση, Μοριακοί Συνοδοί, Σχήμα**
3. Δομή και Οργάνωση των Πρωτεϊνών: **Πρωτοταγής, Δευτεροταγής, Πτύχωση, Τριτοταγής, Τεταρτοταγής, Βιολογική σημασία**
4. Τροποποίηση πρωτεϊνών: **Μερική Πρωτεόλυση, Προσθήκη άλλων μορίων**

2.1 Σχήμα πρωτεϊνών: Αναδίπλωση

Οι μακριές πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι πολύ εύκαμπτες. Θεωρητικά ο πολυπεπτιδικός σκελετός θα μπορούσε να διπλωθεί με αμέτρητους τρόπους. **Τι συμβαίνει όμως στην πραγματικότητα?**

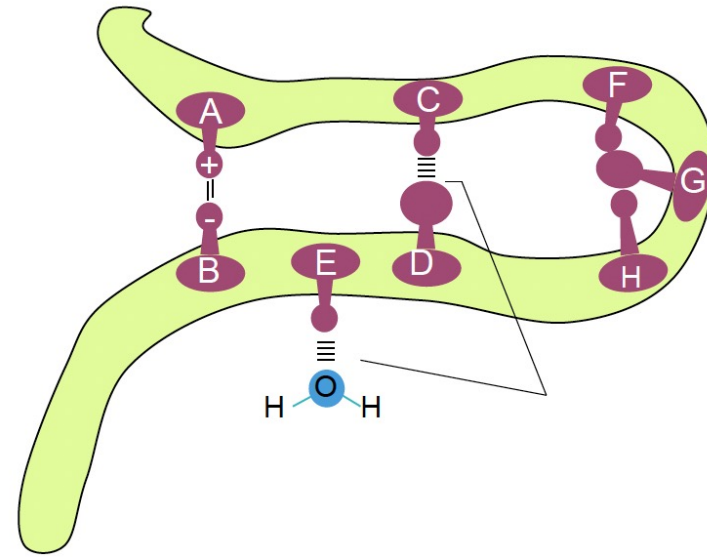
Τρία είδη **μη ομοιοπολικών δεσμών** συμβάλλουν στην αναδίπλωση των πρωτεϊνών:



Οι μη ομοιοπολικοί δεσμοί είναι πολύ ασθενείς. Άρα απαιτούνται πολλοί τέτοιοι δεσμοί για τη σταθερότητα μιας πρωτεΐνης.

2.1 Σχήμα πρωτεϊνών: Αναδίπλωση

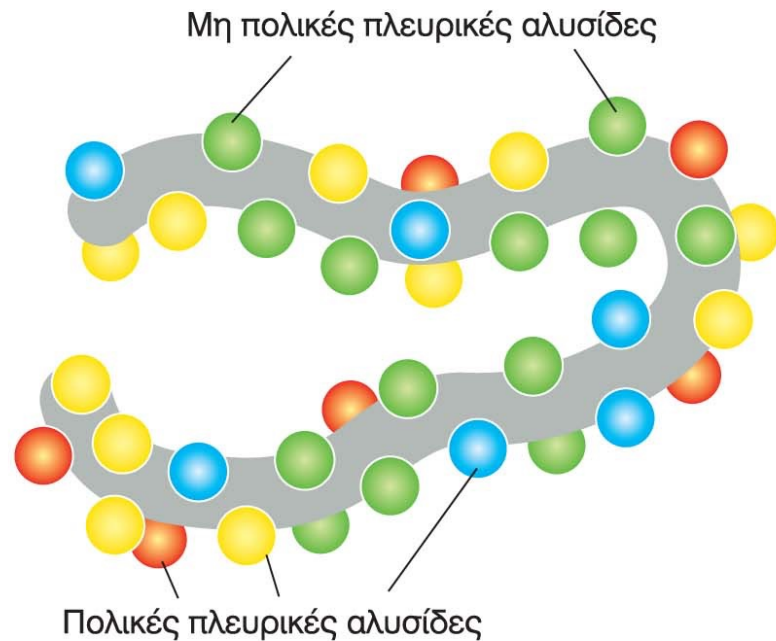
ΑΣΚΗΣΗ



- Τι αμινοξέα είναι τα A, B, E, κλπ.
- Τι δεσμός σχηματίζεται μεταξύ των A & B και μεταξύ των C & D ?
- Αν αντικαταστήσουμε το αα F με το C, τι πιστεύετε ότι θα συμβεί στη δομή της πρωτεΐνης και γιατί?
- Αν το F αντικατασταθεί με το G ?

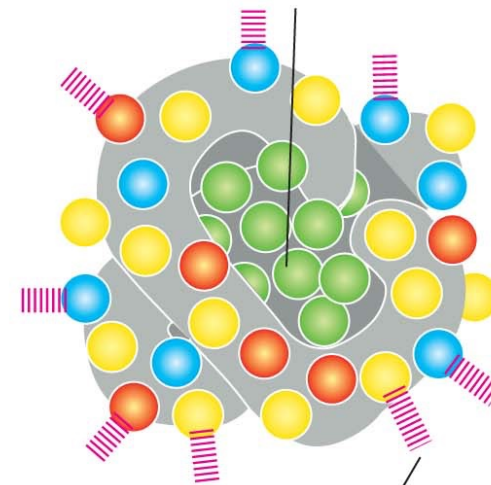
2.1 Σχήμα πρωτεϊνών: Αναδίπλωση

Οι **υδρόφοβες** αλληλεπιδράσεις (τέταρτο είδος ασθενούς δύναμης) παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του σχήματος μιας πρωτεΐνης



Ξεδιπλωμένο πολυπεπτίδιο

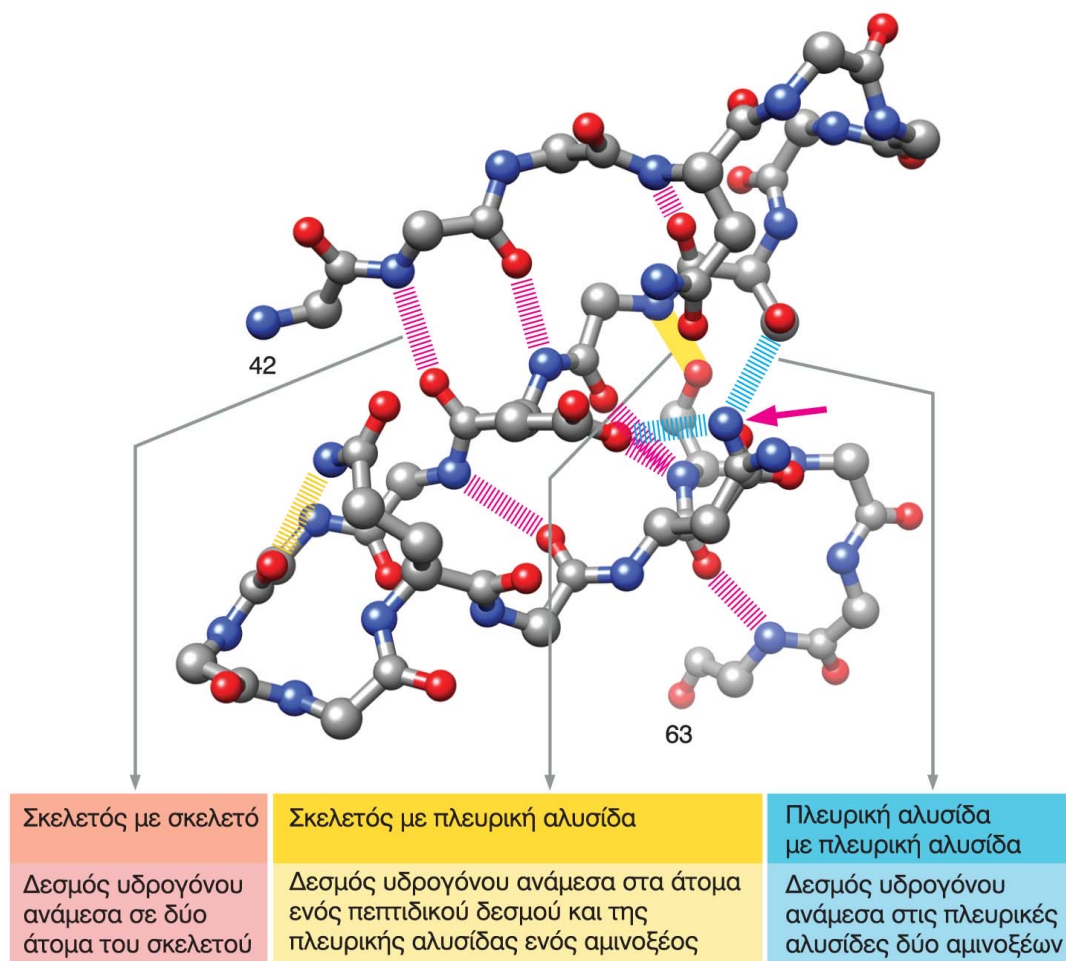
Ο υδρόφοβος «πυρήνας» του μορίου περιέχει μη πολικές πλευρικές αλυσίδες



Διπλωμένο πολυπεπτίδιο σε υδατικό περιβάλλον

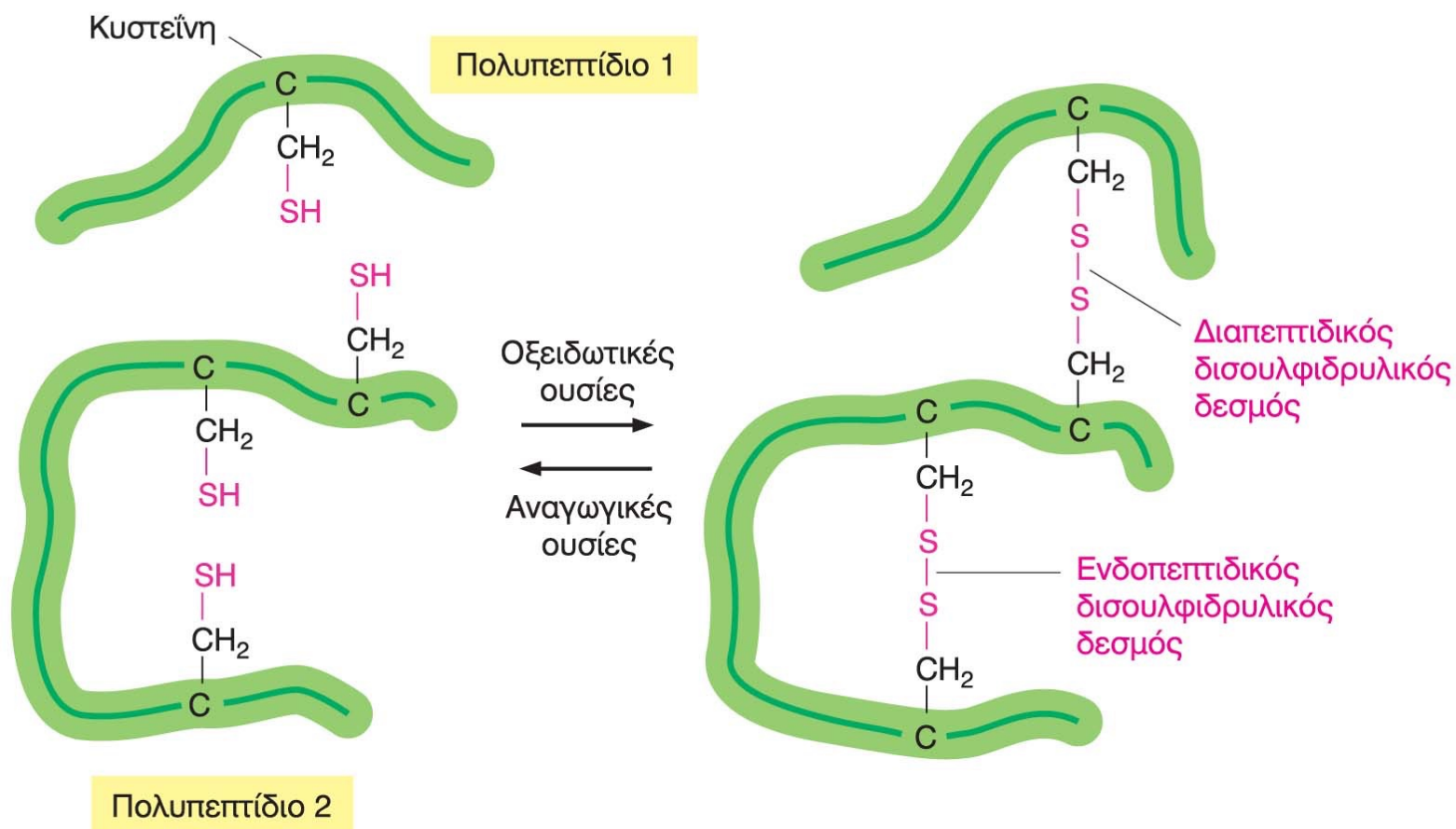
2.1 Σχήμα πρωτεϊνών: Οι δεσμοί υδρογόνου διευκολύνουν το δίπλωμα

Δεσμοί Υδρογόνου μπορούν να σχηματιστούν: μεταξύ δύο ατόμων του πολυπεπτιδικού σκελετού, μεταξύ μιας πλευρικής αλυσίδας και ενός πολυπεπτιδικού δεσμού και μεταξύ ατόμων διπλανών πλευρικών αλυσίδων



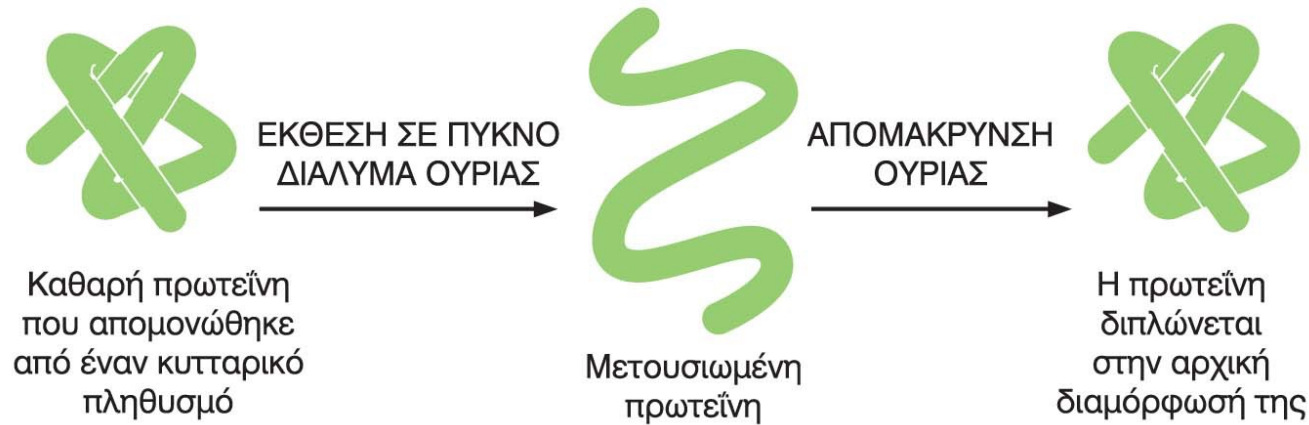
2.1 Σχήμα πρωτεϊνών: Αναδίπλωση

Οι εξωκυττάρια πρωτεΐνες συχνά σταθεροποιούνται με **ομοιοπολικές διασυνδέσεις** τους λεγόμενους **δισουλφιδικούς δεσμούς** (επίσης καλούνται δεσμοί S-S)



2.1 Σχήμα πρωτεϊνών: Αναδίπλωση

- Οι πρωτεΐνες διπλώνονται στη **διαμόρφωση** με τη **χαμηλότερη ελεύθερη ενέργεια (G)**
- Το δίπλωμα είναι ενεργειακά ευνοϊκό καθώς απελευθερώνει ενέργεια και αυξάνει την εντροπία
- Μια πρωτεΐνη μπορεί να ξεδιπλωθεί ή να **μετουσιωθεί** υπό την επίδραση κατάλληλων διαλυτών



Εικόνα 4-7. Επαναδιάταξη μιας μετουσιωμένης πρωτεΐνης. Το πείραμα αυτό δείχνει ότι η διαμόρφωση μιας πρωτεΐνης καθορίζεται αποκλειστικά από την αλληλουχία των αμινοξέων της. Υπό τις κατάλληλες συνθήκες, καλύτερα επαναδιατάσσονται οι μικρές πρωτεΐνες.

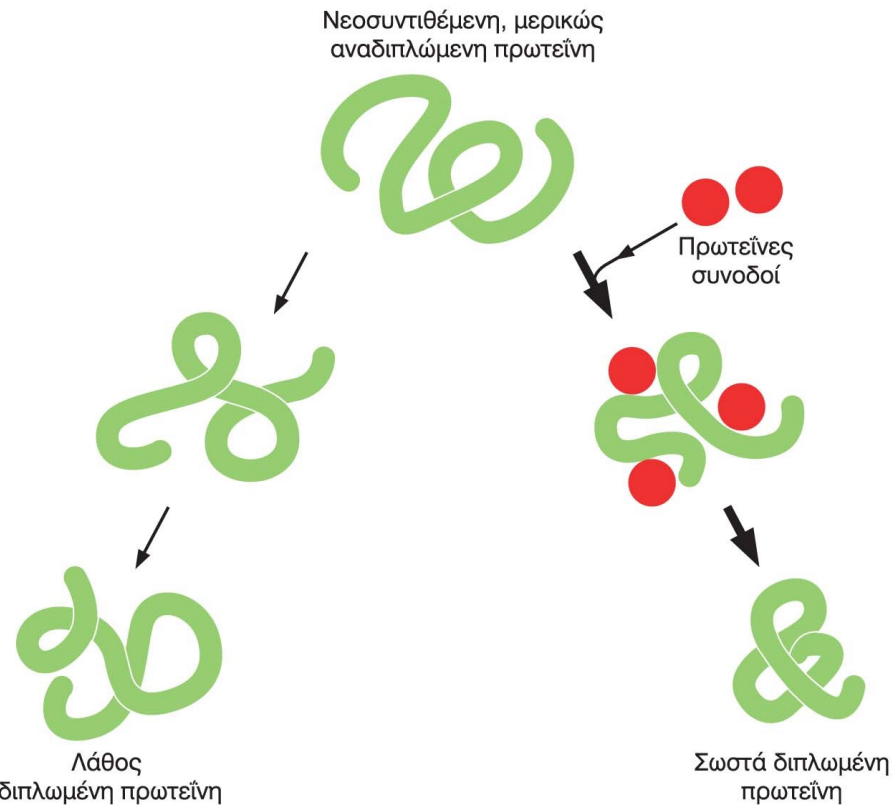
Όλες οι πληροφορίες που είναι απαραίτητες για τον καθορισμό του τρισδιάστατου σχήματος της πρωτεΐνης περιέχονται στην αλληλουχία των αμινοξέων της



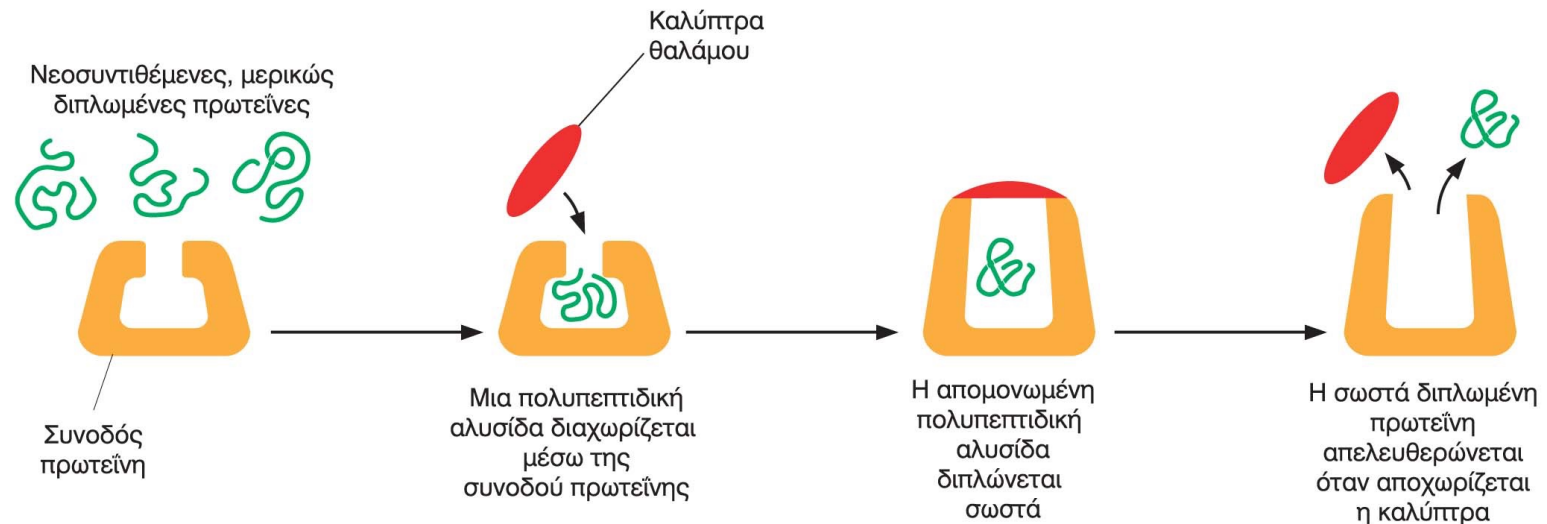
- Κάθε πρωτεΐνη συνήθως διπλώνεται σε μια μοναδική σταθερή διαμόρφωση.
- Ωστόσο, αυτή η διαμόρφωση συχνά μεταβάλλεται ελαφρά όταν η πρωτεΐνη αλληλεπιδρά με άλλα μόρια του κυττάρου.

2.2 Σχήμα πρωτεϊνών: Μοριακοί Συνοδοί (molecular chaperones)

Στα κύτταρα το δίπλωμα των πρωτεϊνών υποβοηθείται από **ειδικούς μοριακούς συνοδούς**. Η δράση αυτών των συνοδών απαιτεί **παροχή ενέργειας** που προέρχεται από την **υδρόλυση του ATP**.

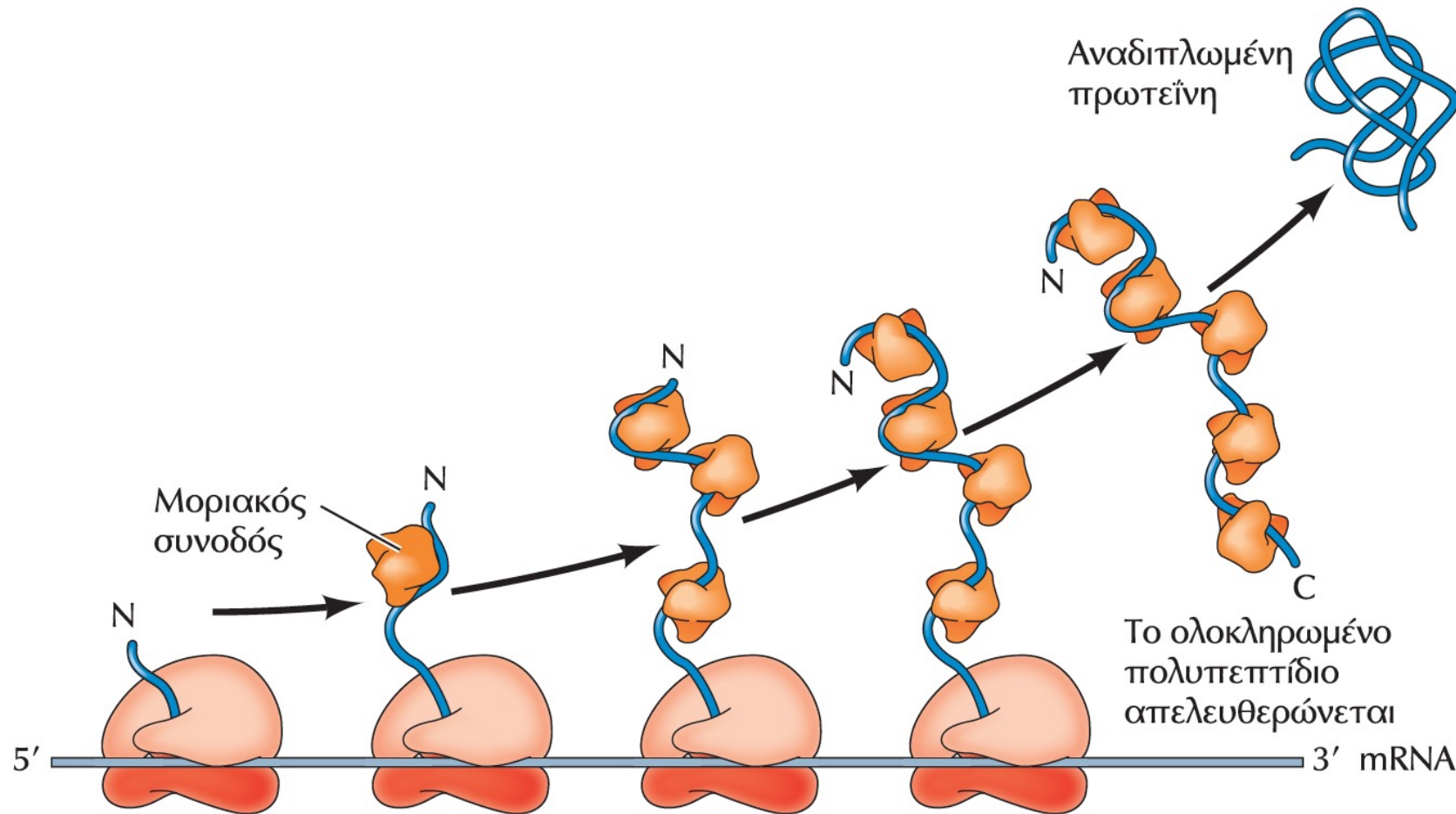


Ορισμένες πρωτεΐνες χρειάζονται περισσότερο χρόνο για την απόκτηση της σωστής τριτοταγούς δομής, όπως οι ανοσοσφαιρίνες. Αν η δίπλωση τους (folding) γίνει πολύ γρήγορα, οι πρωτεΐνες σχηματίζουν ανώμαλες διαμορφώσεις. Οι μοριακοί συνοδοί καθυστερούν τη δίπλωση των πρωτεϊνών, επιτρέποντας τον σχηματισμό της σωστής δομής και μεταφορά τους.



2.2 Σχήμα πρωτεϊνών: Μοριακοί Συνοδοί (molecular chaperones)

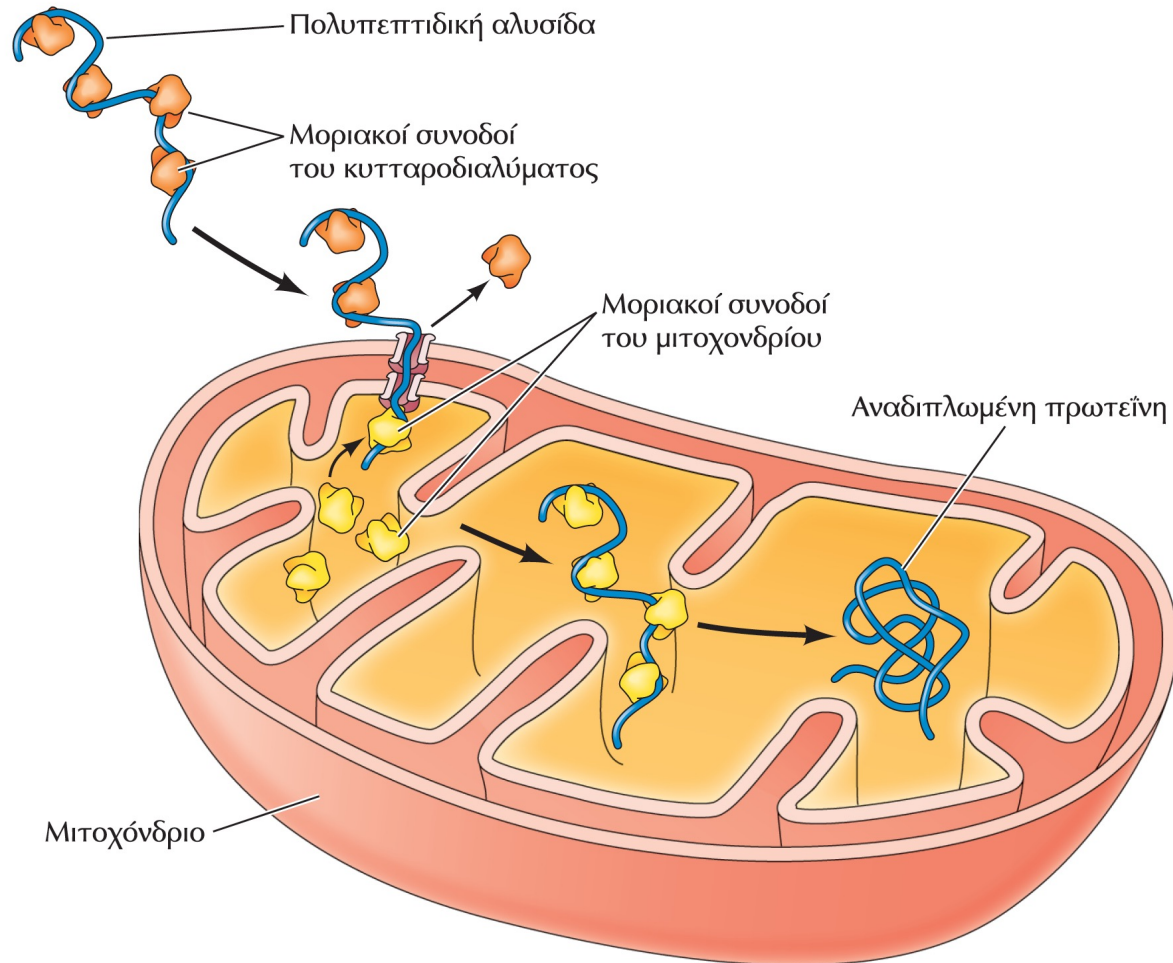
Η δράση των μοριακών συνοδών κατά τη μετάφραση



Οι μοριακοί συνοδοί προσδένονται στο αμινοτελικό τμήμα της υπό σύνθεσης πολυπεπτιδικής αλυσίδας και το σταθεροποιούν σε μια μη αναδιπλωμένη διαμόρφωση μέχρι να ολοκληρωθεί η πρωτεϊνοσύνθεση. Κατόπιν, το ολοκληρωμένο πολυπεπτίδιο ελευθερώνεται από το ριβόσωμα και αναδιπλώνεται προκειμένου να αποκτήσει τη σωστή στερεοδιαμόρφωση.

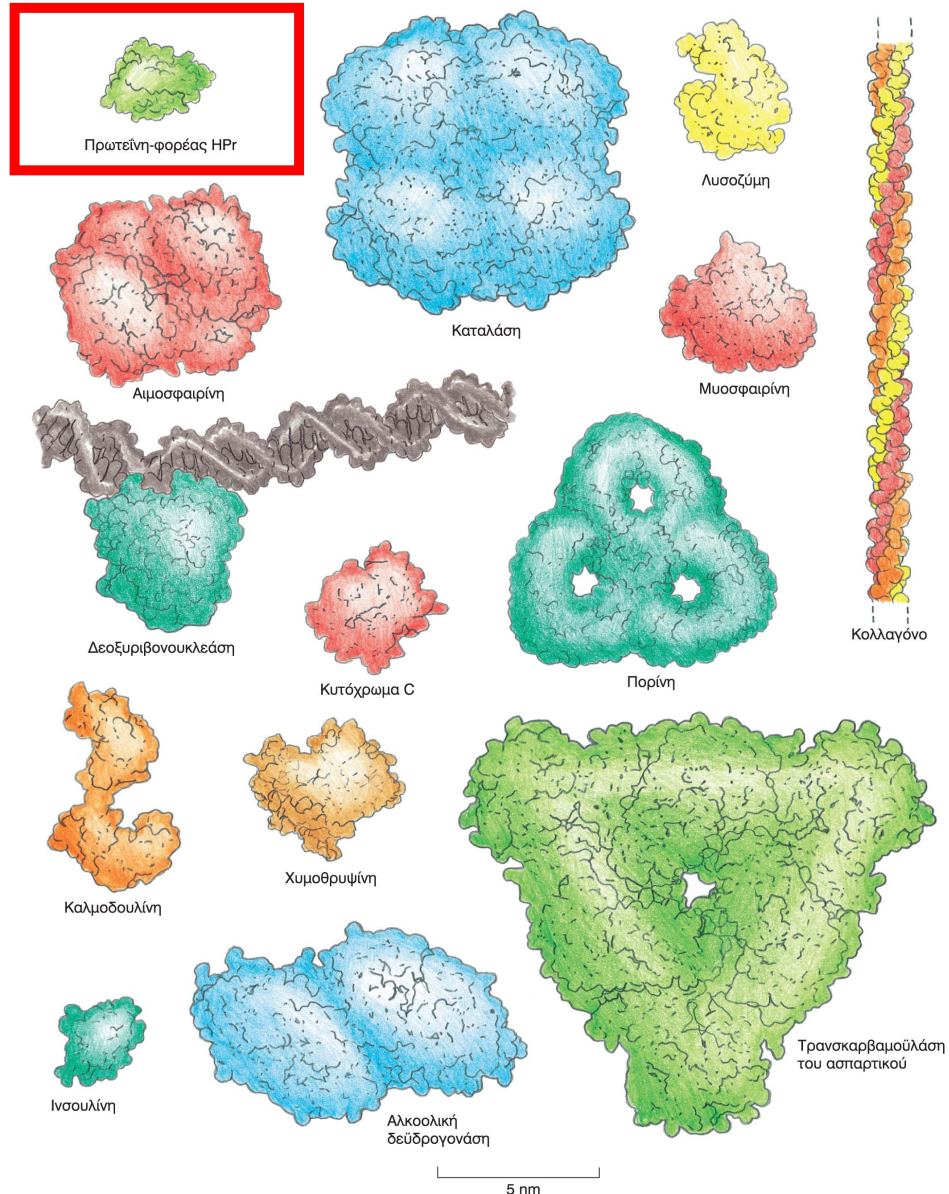
2.2 Σχήμα πρωτεϊνών: Μοριακοί Συνοδοί (molecular chaperones)

Δράση των μοριακών συνοδών κατά τη μεταφορά των πρωτεϊνών



Ένα μερικώς αναδιπλωμένο πολυπεπτίδιο μεταφέρεται από το κυτταροδιάλυμα στο μιτοχόνδριο. Μοριακοί συνοδοί του κυτταροπλάσματος το σταθεροποιούν στη μη αναδιπλωμένη μορφή του. Άλλοι μοριακοί συνοδοί στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου διευκολύνουν τη διαδικασία της μεταφοράς και υποβοηθούν την επακόλουθη αναδίπλωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου.

2.3 Σχήμα πρωτεϊνών: μεγάλο εύρος μεγεθών και σχημάτων



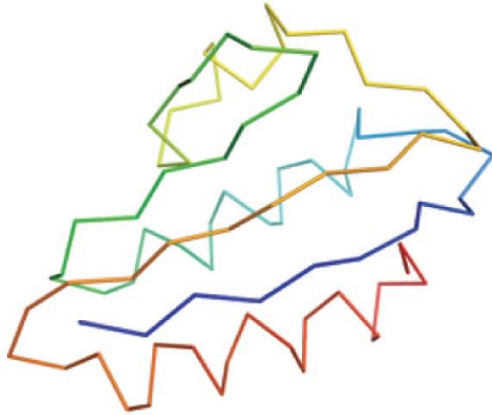
- Εμφανίζουν την μεγαλύτερη ποικιλομορφία απ' όλα τα μακρομόρια του κυττάρου
- Μέγεθος κυμαίνεται από: 30 - 10.000 αα, ωστόσο οι περισσότερες είναι 50 – 2.000 αα
- Μεγάλη ποικιλία σχημάτων: σφαιρικές, ινώδεις, μπορούν να σχηματίζουν ινίδια, φύλλα δακτυλίου ή σφαίρες
- Μέχρι σήμερα έχουν καθοριστεί οι δομές περίπου 100.000 πρωτεϊνών

2.3 Σχήμα πρωτεϊνών: ποικίλοι τρόποι αναπαράστασης της διαμόρφωσής τους



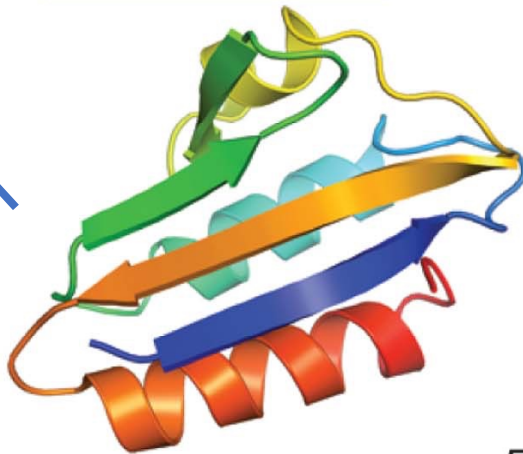
Πρωτεΐνη-φορέας HPr

A Σκελετικό μοντέλο



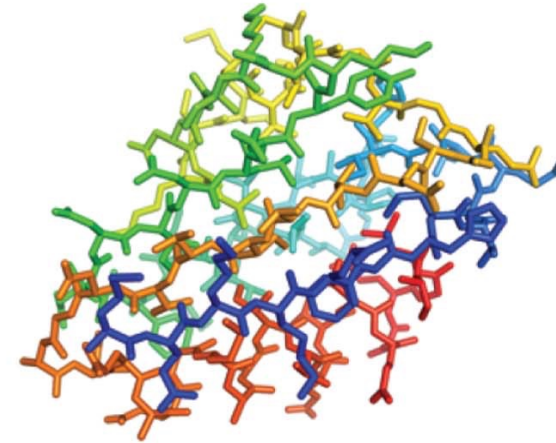
Δείχνει τη συνολική οργάνωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας

B Μοντέλο κορδέλας



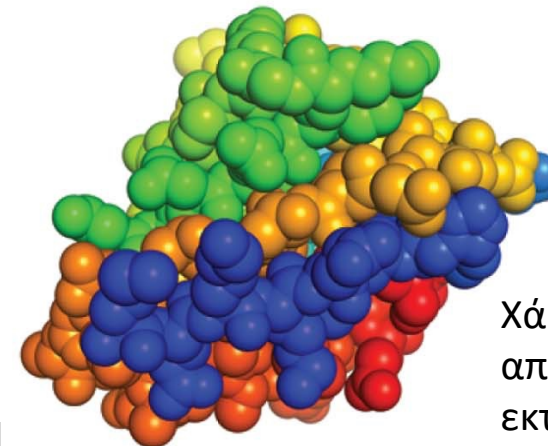
Τονίζονται οι ποικίλες πτυχώσεις

Γ Μοντέλο συρμάτων



Περιλαμβάνει τις θέσεις όλων των πλευρικών αλυσίδων των αμινοξέων

Δ Χωροπληρωτικό μοντέλο



Χάρτης επιφάνειας που αποκαλύπτει ποια αμινοξέα εκτίθενται στην επιφάνεια

Μικρή Πρωτεΐνη 88α που συμμετέχει στη μεταφορά ζαχάρου στα βακτηριακά κύτταρα

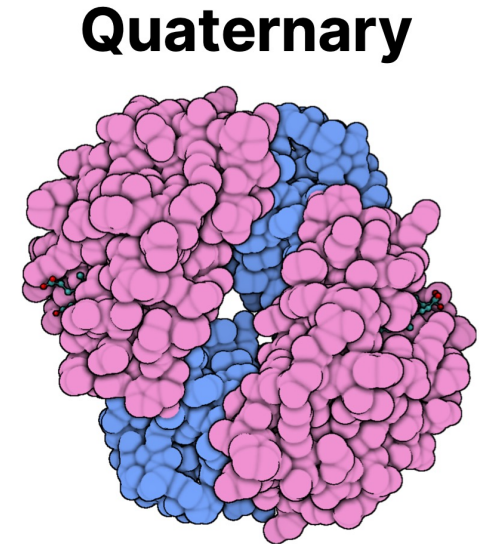
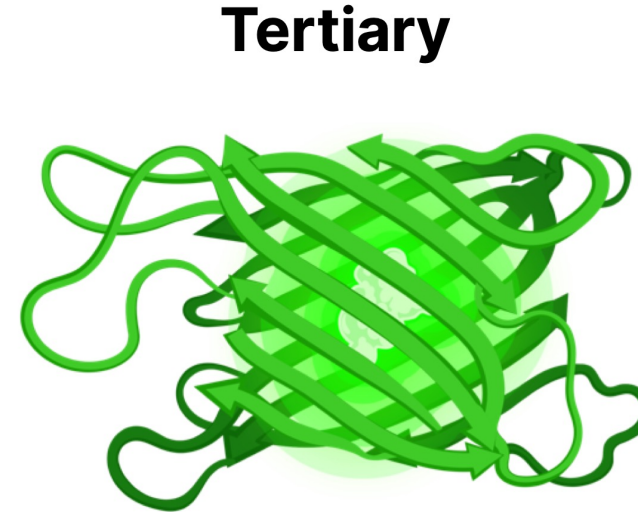
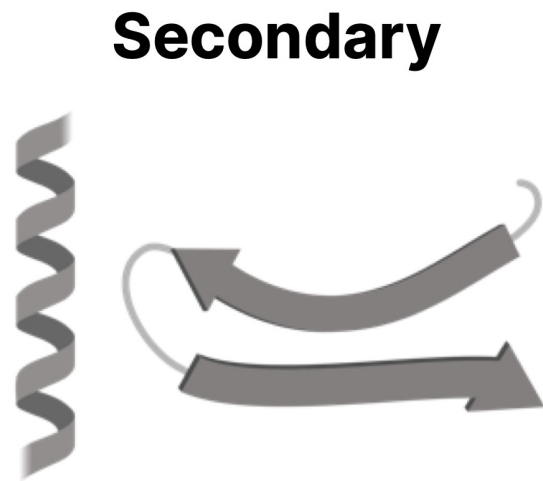
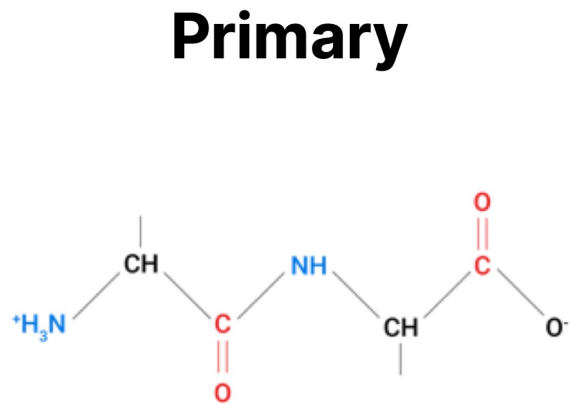
Εκπαιδευτικοί Στόχοι Διάλεξης: Δομή & Λειτουργία των Πρωτεϊνών I

Τι πρέπει να γνωρίζετε:

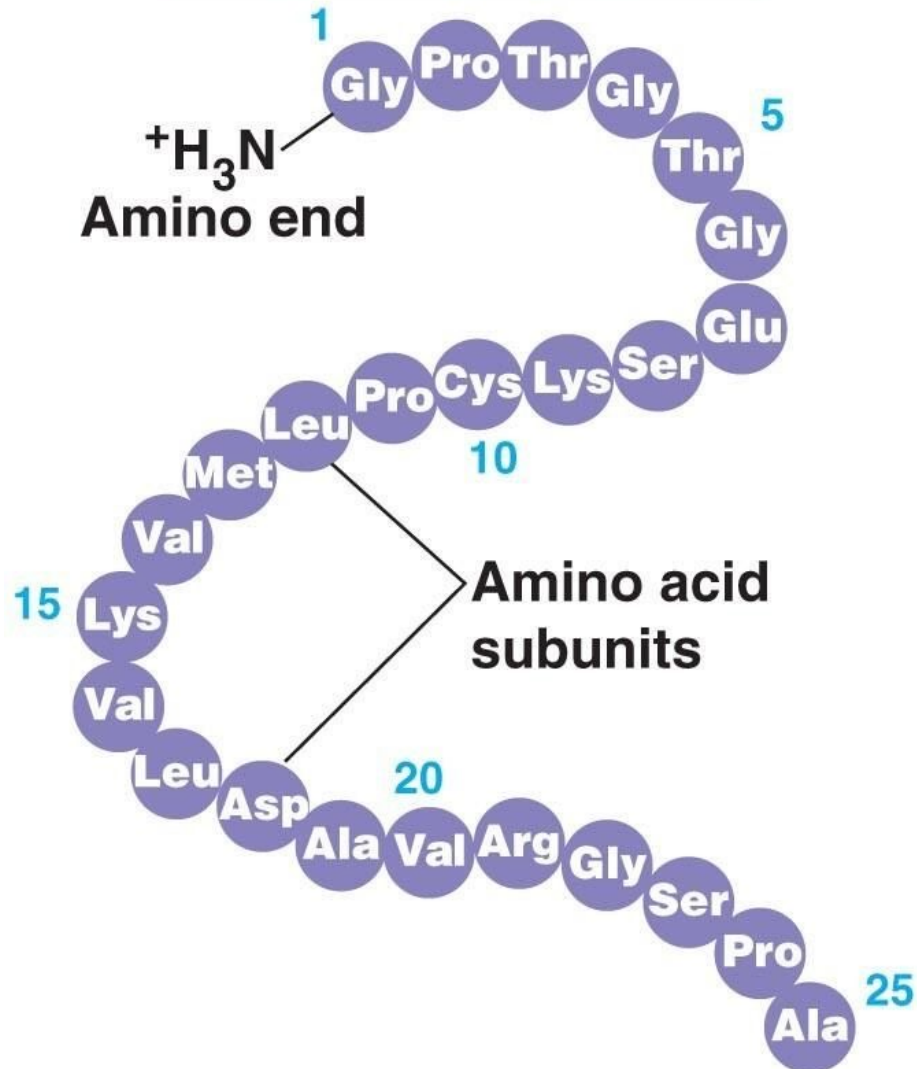
1. Χημική Σύσταση των Πρωτεϊνών: **Αμινοξέα, Δεσμοί, Πεπτιδικές Αλυσίδες**
2. Σχήμα των Πρωτεϊνών: **Αναδίπλωση, Μοριακοί Συνοδοί, Σχήμα**
3. **Δομή και Οργάνωση των Πρωτεϊνών: Πρωτοταγής, Δευτεροταγής, Πτύχωση, Τριτοταγής, Τεταρτοταγής, Βιολογική σημασία**
4. Τροποποίηση πρωτεϊνών: **Μερική Πρωτεόλυση, Προσθήκη άλλων μορίων**

3. Δομή & Οργάνωση: Προοδευτικός σχηματισμός «δομών» (διαμορφώσεων) κατά την Πτύχωση

1. **Πρωτοταγής δομή:** η αλληλουχία των αμινοξέων
2. **Δευτεροταγής δομή:** Πτυχώσεις (*α-έλικες, β-πτυχωτά φύλλα*), η δισδιάστατη δομή τμημάτων της πολυπεπτιδικής αλυσίδας
3. **Τριτοταγής δομή:** η τρισδιάστατη διαμόρφωση μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας
4. **Τεταρτοταγής δομή:** η δομή συμπλέγματος πολυπεπτιδικών αλυσίδων



3.1 Δομή & Οργάνωση: Πρωτοταγής δομή



Πρωτοταγής δομή: η αλληλουχία των αμινοξέων

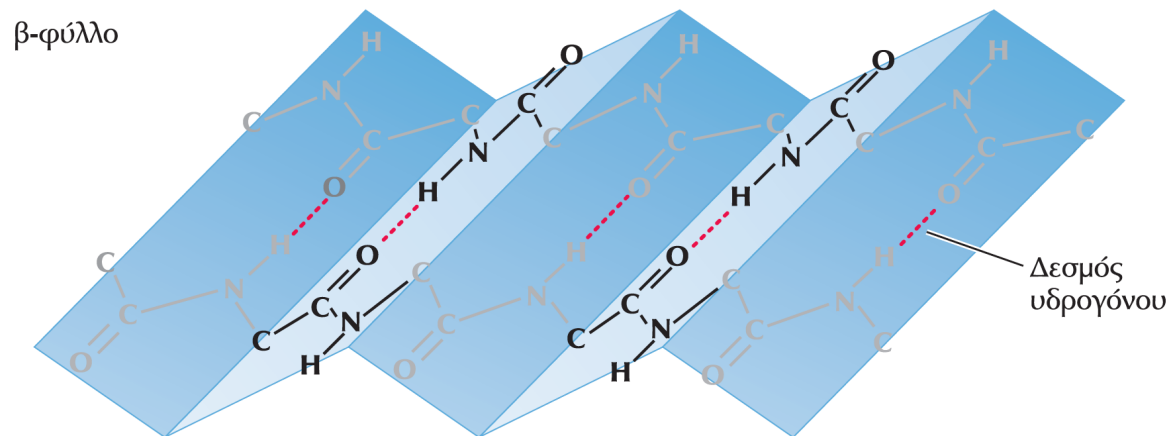
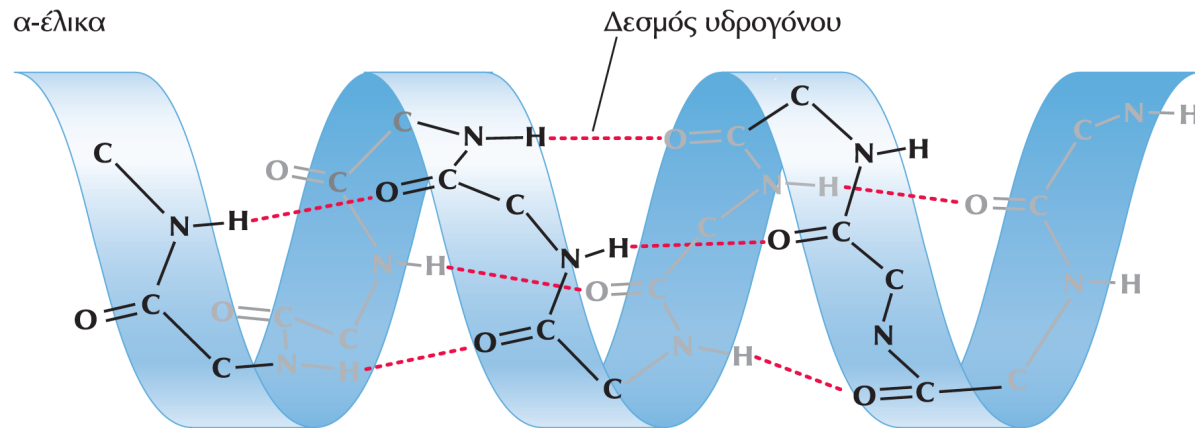
Η αλληλουχία και ο αριθμός των αα προσδίδουν σε κάθε πρωτεΐνη ένα μοναδικό χαρακτήρα

Met-Asp-Lys-Tyr-Leu-Leu-Ile-Ser-.....147 **b-globin**

Met-Asp-Thr-Ser-Leu-Leu-Ile-Asn-.....384 **JNK1**

3.2 Δομή & Οργάνωση: Δευτεροταγής Δομή

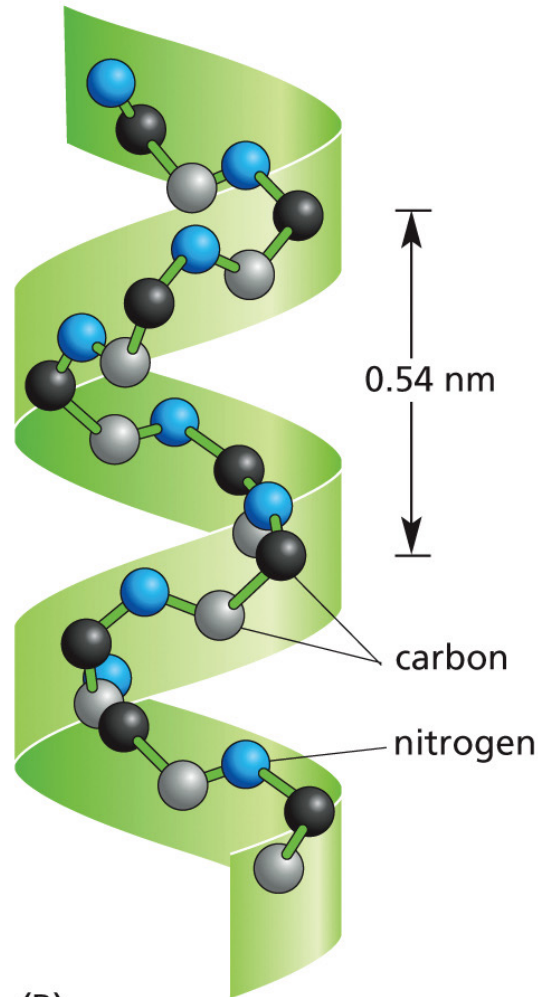
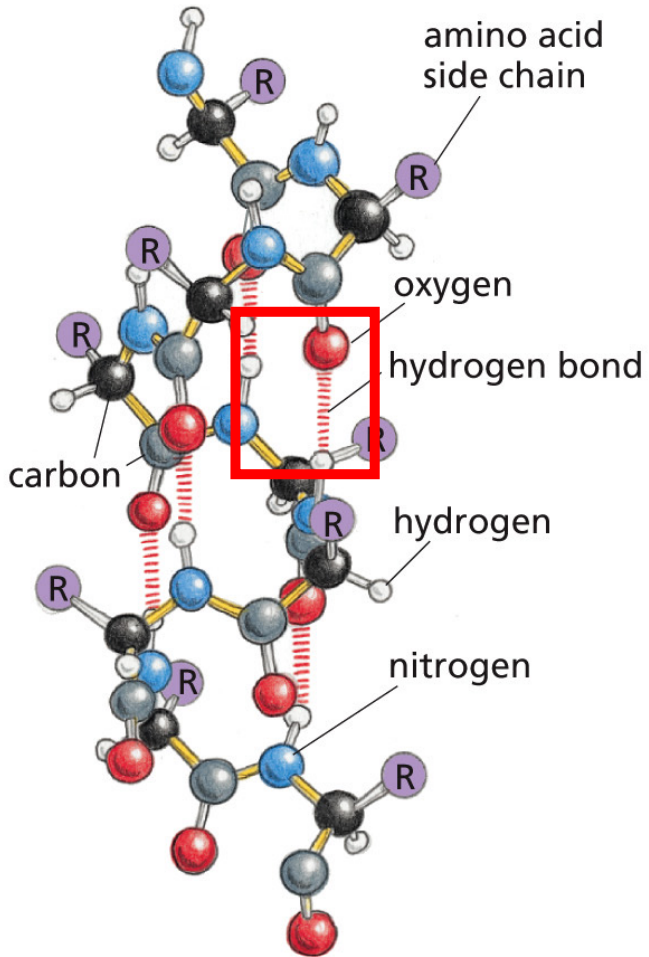
Η αλληλουχία των αα καθορίζει την πύκνωση τμημάτων της πρωτεΐνης μέσω σχηματισμού **δεσμών H** μεταξύ ομάδων **N-H** και **C=O** του πολυπεπτιδικού σκελετού



Οι πιο κοινοί τύποι δευτεροταγούς δομής είναι η **α-έλικα** και το **β-φύλλο**

3.2 Δομή & Οργάνωση: Δευτεροταγής Δομή α-έλικα

α helix



Στην **α-έλικα** αναπτύσσονται δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των ομάδων CO και NH πεπτιδικών δεσμών που βρίσκονται σε απόσταση **τεσσάρων αμινοξέων** ο ένας από τον άλλο.



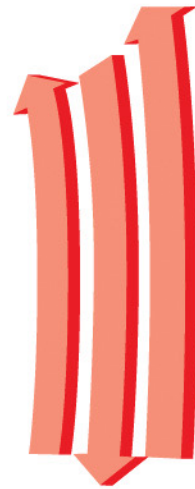
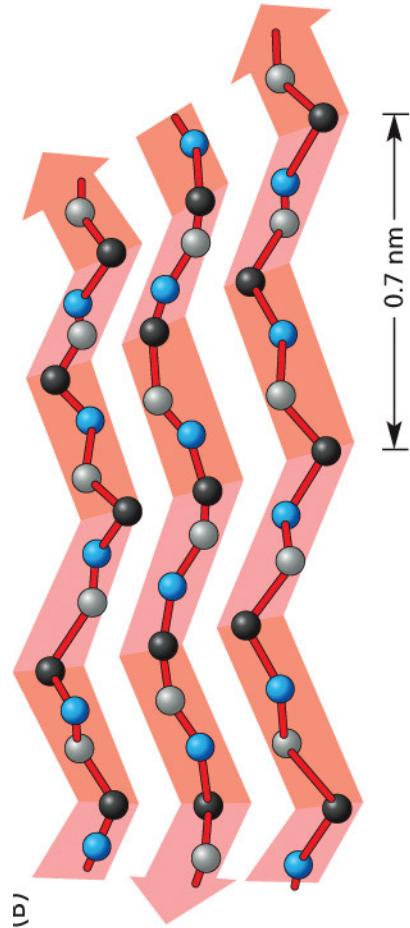
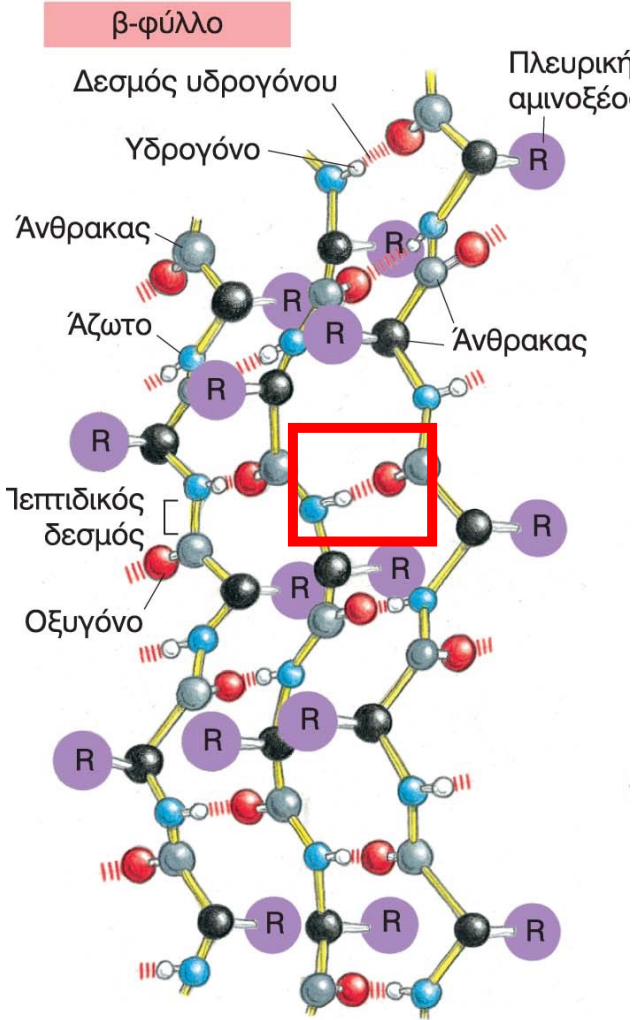
Δύο είδη α-ελικών:

A. **Αριστερόστροφη**

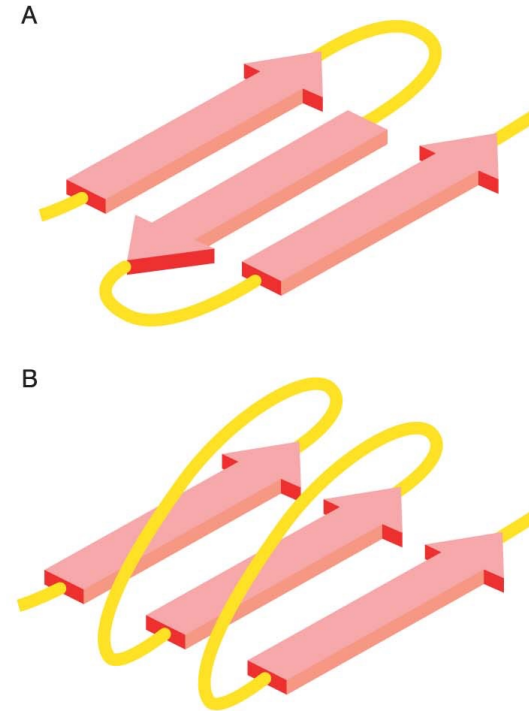
B. **Δεξιόστροφη**

(χειρότητα ή χειρομορφισμός)

3.2 Δομή & Οργάνωση: Δευτεροταγής Δομή β-πτυχωτό φύλλο



Ένα **β-φύλλο** δημιουργείται όταν σχηματίζονται **δεσμοί υδρογόνου** μεταξύ τμημάτων μιας **πολυπεπτιδικής αλυσίδας που γειτνιάζουν**, ή μεταξύ **διαφορετικών κλώνων που βρίσκονται κοντά**. Δημιουργεί πολύ συμπαγή δομή που αποτελεί τον πυρήνα πολλών πρωτεϊνών



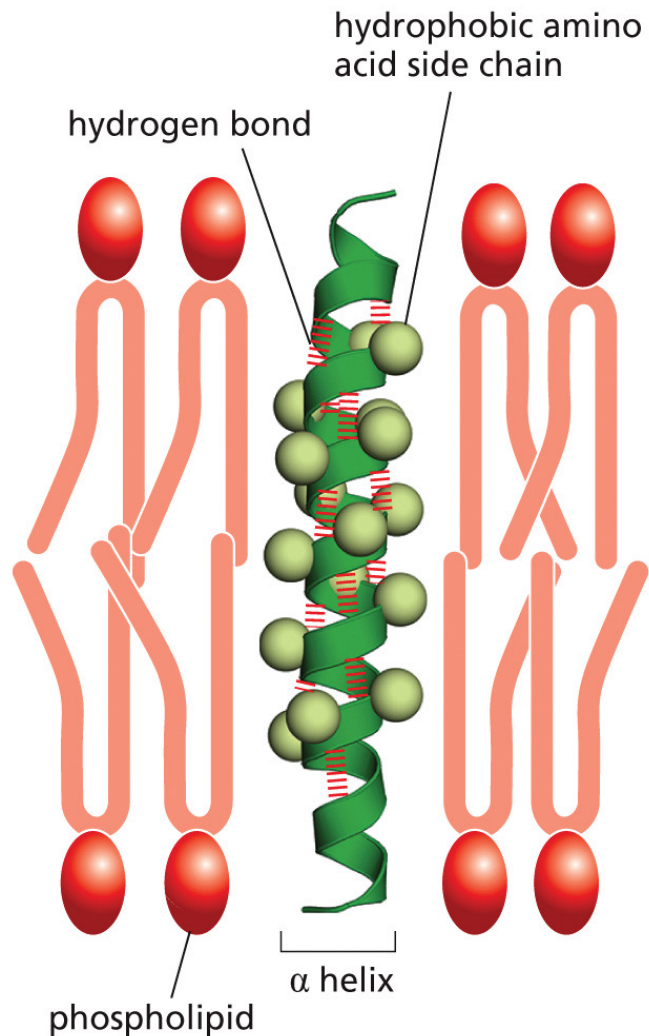
Δύο είδη β-πτυχωτών φύλλων:

A. **Παράλληλο**: τα γειτονικά τμήματα έχουν ίδιο προσανατολισμό

B. **Αντιπαράλληλο**: γειτονικά τμήματα με αντίθετο προσανατολισμό

3.2 Δομή & Οργάνωση: Δευτεροταγής Δομή

Πολλές Μεμβρανικές Πρωτεΐνες διασχίζουν τη διπλοστιβάδα λιπιδίων με μορφή α-έλικας

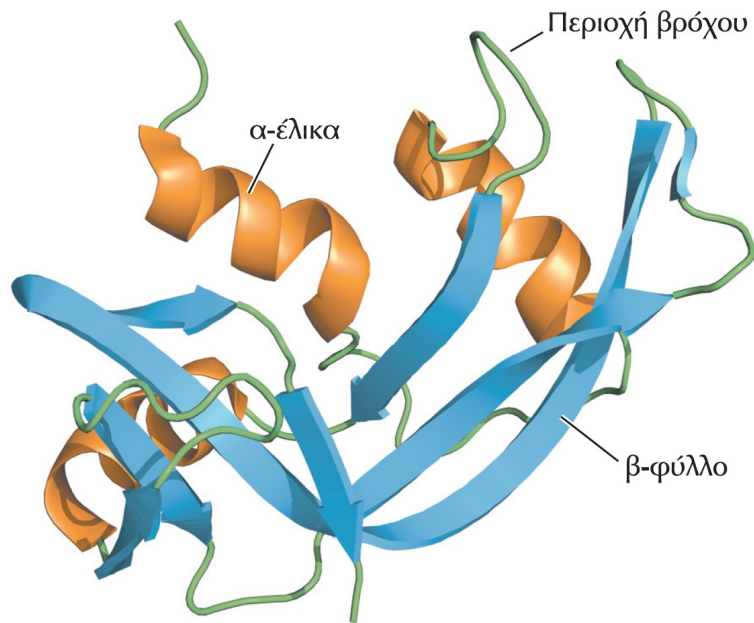


Οι υδρόφοβες πλευρικές αλυσίδες των αμινοξέων που σχηματίζουν την α-έλικα, βρίσκονται σ' επαφή με τις υδρόφοβες υδρογονανθρακικές αλυσίδες των φωσφολιπιδίων, ενώ τα υδρόφιλα τμήματα του πολυπεπτιδίου σχηματίζουν μεταξύ τους δεσμούς υδρογόνου και βρίσκονται στο εσωτερικό της έλικας

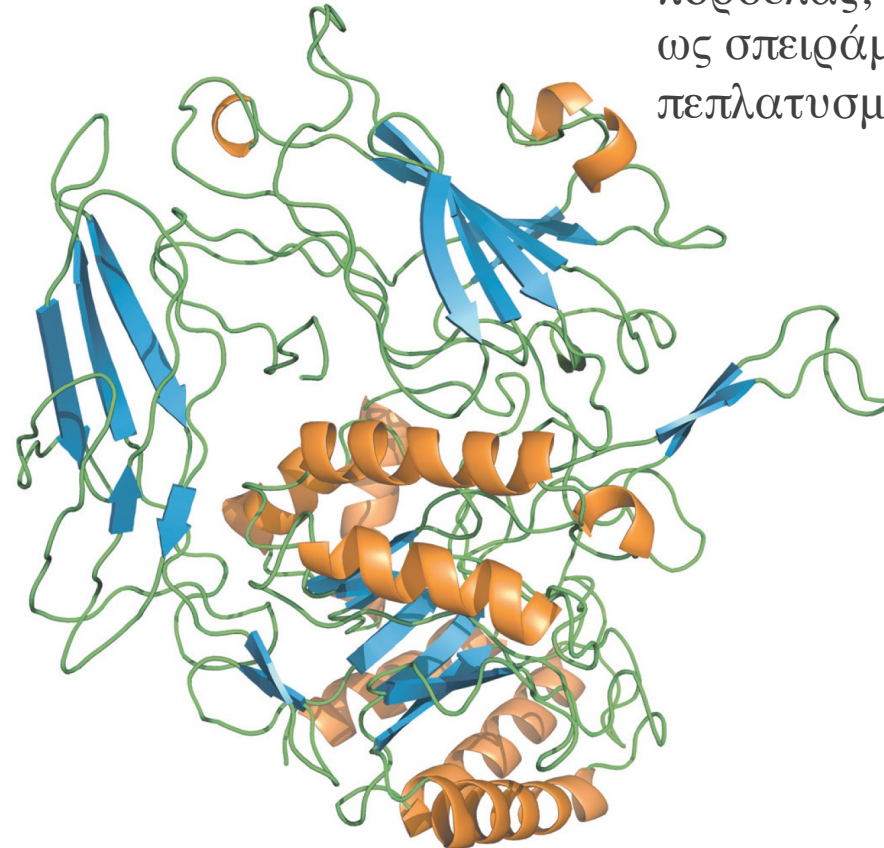
3.3 Δομή & Οργάνωση: Τριτοταγής Δομή

Η αναδίπλωση περιοχών με δευτεροταγή δομή α-έλικας και β-φύλλου οι οποίες συνδέονται με βρόχους οδηγεί στον σχηματισμό της τριτοταγούς δομής της πρωτεΐνης (τρισδιάστατη μορφή πολυπεπτιδικής αλυσίδας).

Ριβονουκλεάση



β-γλυκουρονιδάση

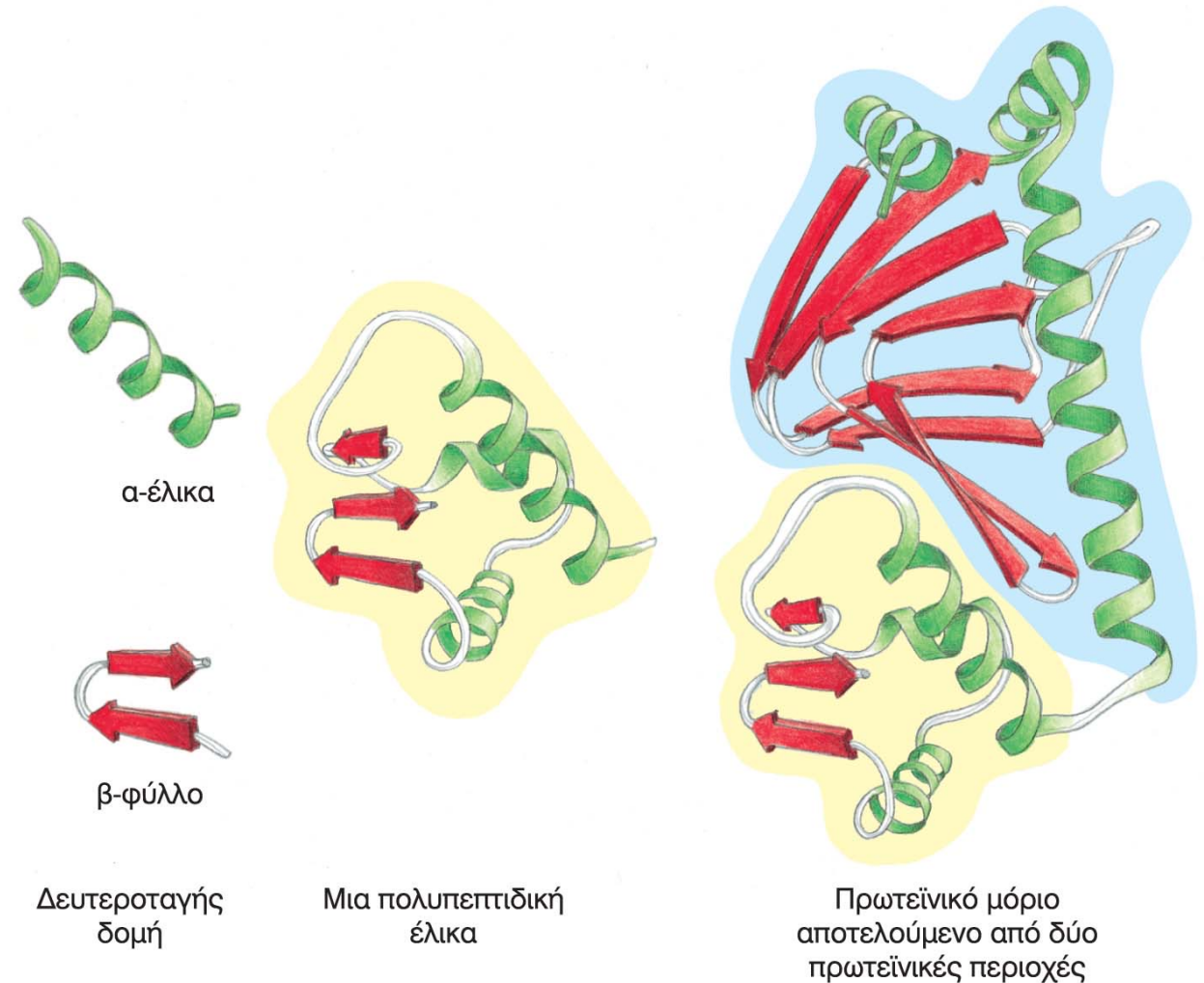


Σχηματική απεικόνιση με μορφή κορδέλας, οι α-έλικες παρουσιάζονται ως σπειράματα και τα β-φύλλα ως πεπλατυσμένα βέλη.

3.3 Δομή & Οργάνωση: Πρωτεϊνική Περιοχή

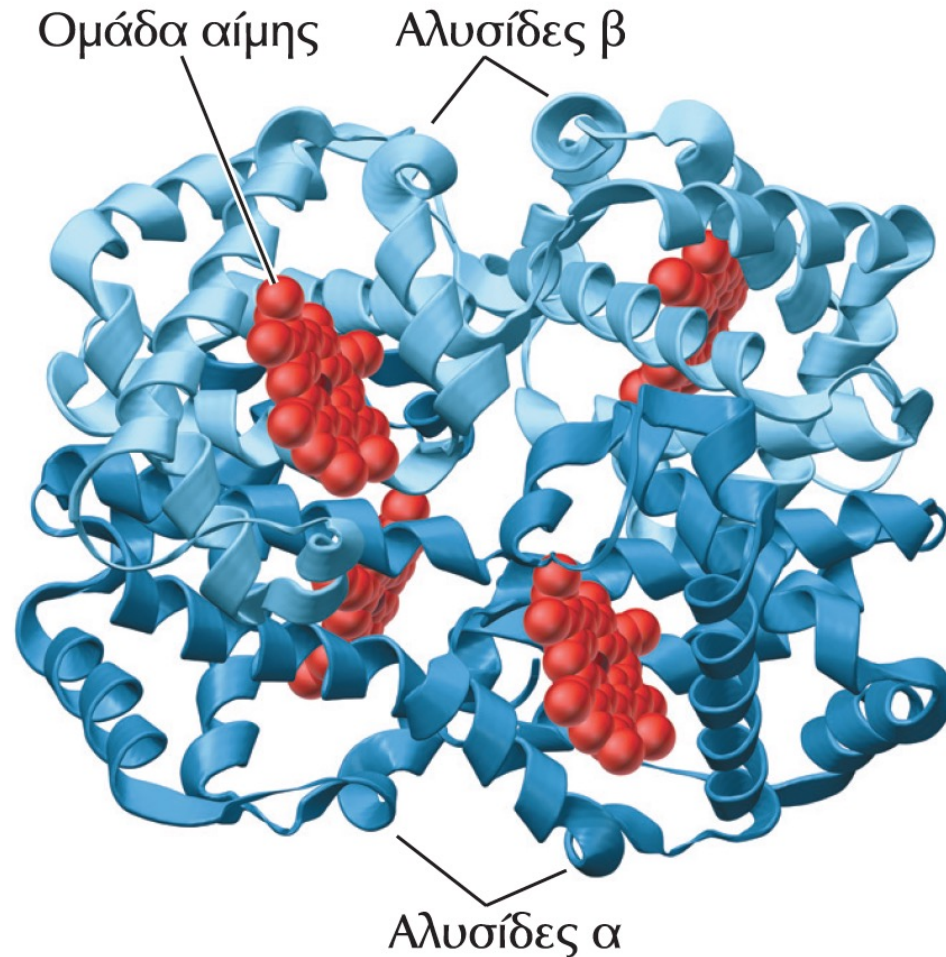
Πρωτεϊνική Περιοχή:

- Αποτελεί ένα διαφορετικό επίπεδο οργάνωσης
- Σχηματίζεται από κάθε τμήμα μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας που μπορεί να διπλωθεί ανεξάρτητα σε μια συμπαγή, σταθερή δομή.
- Συνήθως περιέχει 40-350 αμινοξέα –που διπλώνονται σε α έλικες, β-πτυχωτά φύλλα και άλλες δομές-.
- Είναι η μονάδα που δομούνται πολύ μεγαλύτερες πρωτεΐνες.
- Οι διαφορετικές πρωτεϊνικές περιοχές **συχνά έχουν και διαφορετικές λειτουργίες.**



3.4 Δομή & Οργάνωση: Τεταρτοταγής Δομή

Τεταρτοταγής δομή: η τρισδιάστατη διαμόρφωση ομάδας πολυπεπτιδικών αλυσίδων



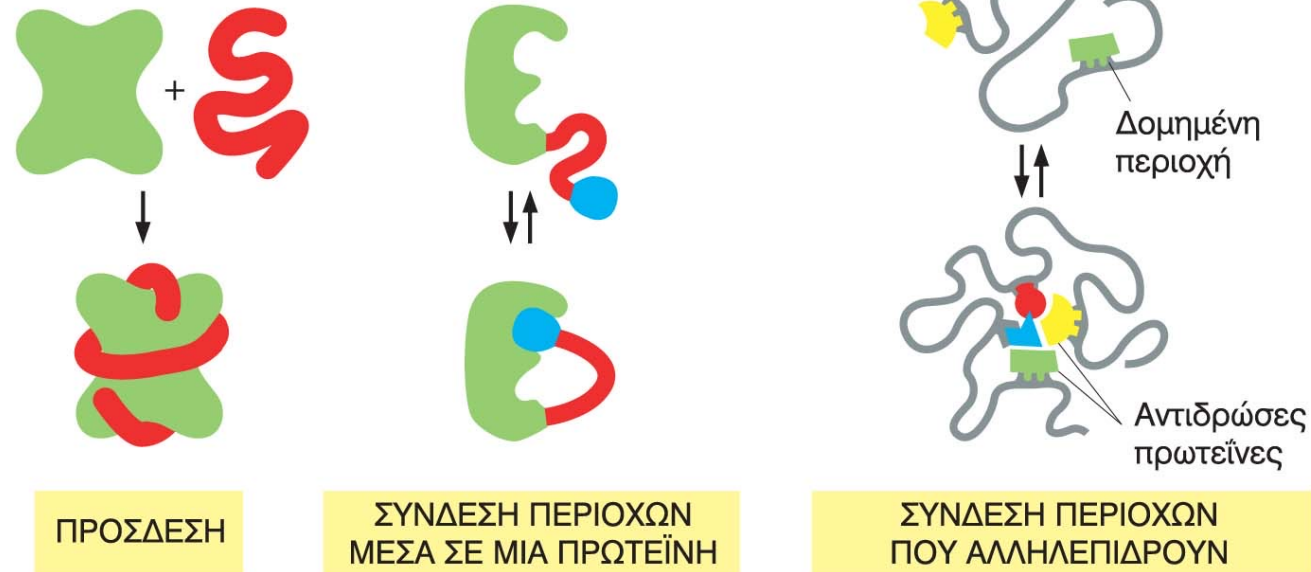
Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, καθεμία από τις οποίες συνδέεται με μια ομάδα αίμης. Οι δύο αλυσίδες α και οι δύο αλυσίδες β είναι πανομοιότυπες.

Αίμη: μόριο σύνδεσης οξυγόνου

3.5 Δομή & Οργάνωση: Η σημασία της πτύχωσης των πρωτεϊνών

I. Καλύτερη Κατανόηση της βιολογίας του κυττάρου

Οι πρωτεΐνες περιέχουν επίσης μη δομημένες περιοχές

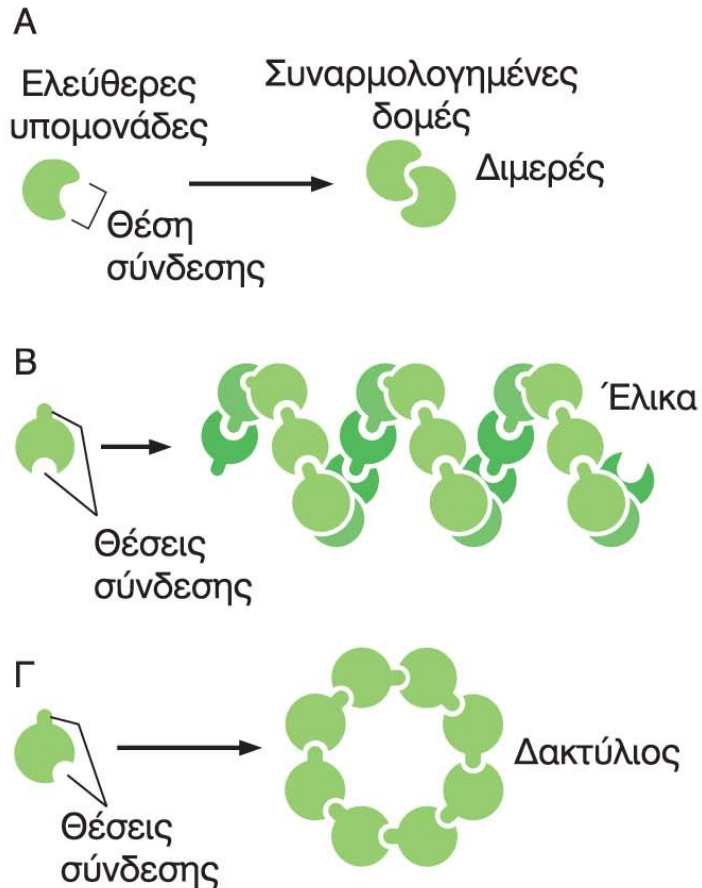


Εικόνα 4-21. Οι μη δομημένες περιοχές μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας πρωτεΐνες μπορούν να επιτελέσουν πολλές λειτουργίες. Κάποιες από αυτές τις λειτουργίες εικονίζονται εδώ.

3.5 Δομή & Οργάνωση: Η σημασία της πτύχωσης των πρωτεϊνών

I. Καλύτερη Κατανόηση της βιολογίας του κυττάρου

Ανάλογα με τη τριτοταγή δομή τους, οι πρωτεΐνες συναρμολογούνται σε ινίδια, φύλλα, ελικοειδής σωλήνες ή σφαίρες



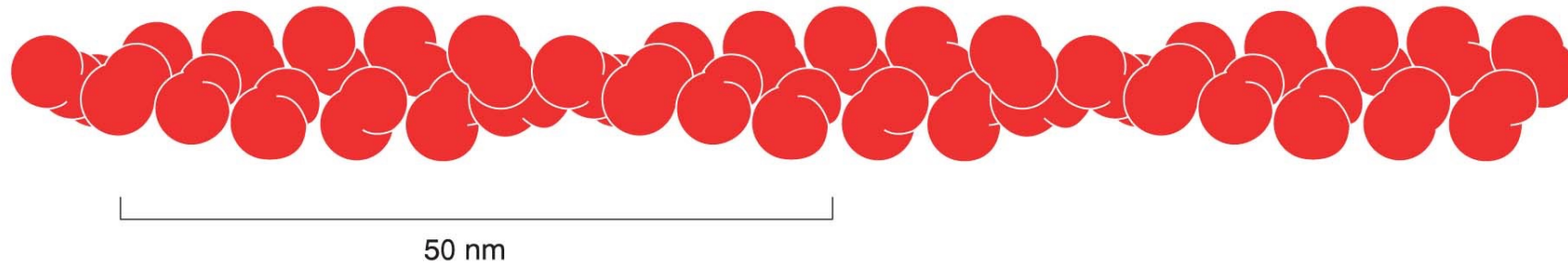
Εικόνα 4-25. Πρωτεϊνικά σύμπλοκα. (A)

Μια πρωτεΐνη που διαθέτει μια μοναδική θέση σύνδεσης μπορεί να σχηματίσει ένα διμερές με μια άλλη ταυτόσημη πρωτεΐνη.

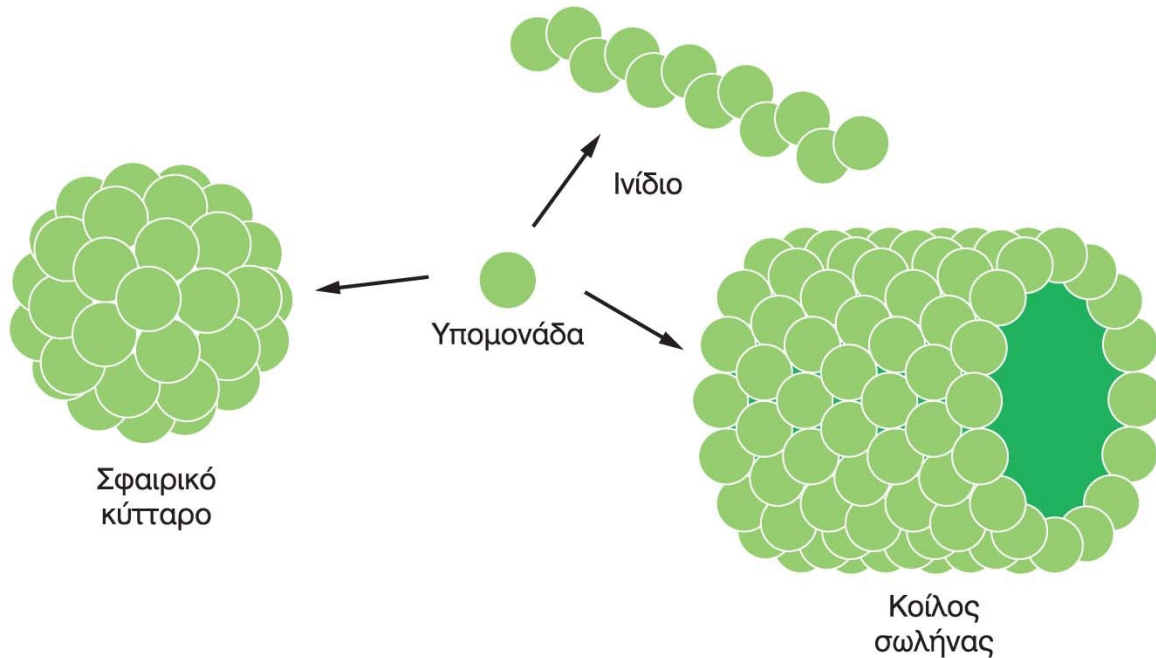
(B) Οι ταυτόσημες πρωτεΐνες με δύο διαφορετικές θέσεις σύνδεσης συχνά σχηματίζουν ένα μακρύ ελικοειδές ινίδιο.

(Γ) Αν οι δύο θέσεις σύνδεσης έχουν κατάλληλο προσανατολισμό ή μια σε σχέση με την άλλη, τότε αντί για έλικα θα σχηματιστεί ένας κλειστός δακτύλιος (βλ. Εικόνα 4-23B)..

3.5 Δομή & Οργάνωση: Η σημασία της πτύχωσης των πρωτεϊνών



Εικόνα 4-26. Ένα ινίδιο ακτίνης. Η ελικοειδής διάταξη των πρωτεϊνικών μορίων συχνά επεκτείνεται σε χιλιάδες μόρια και φτάνει σε μήκος αρκετών μικρομέτρων μέσα στο κύτταρο.



Εικόνα 4-27. Ένας μοναδικός τύπος πρωτεϊνικών υπομονάδων συσκευάζονται σχηματίζοντας ένα ινίδιο, έναν σωληνίσκο, ή ένα σφαιρικό κέλυφος. Για παράδειγμα, οι υπομονάδες ακτίνης σχηματίζουν ινίδια ακτίνης (βλέπε Εικόνα 4-26), ενώ οι υπομονάδες τουμπουλίνης σχηματίζουν κενούς μικροσωληνίσκους, και ορισμένες ικτές πρωτεΐνες σχηματίζουν ένα σφαιρικό κέλυφος (καψίδιο) που περικλείει το ιικό γονιδίωμα (δείτε Εικόνα 4-28).

3. Δομή & Οργάνωση: Η σημασία της πτύχωσης των πρωτεϊνών

(II) Μερικά νοσήματα σχετίζονται με ανώμαλη δομή/πτύχωση των πρωτεϊνών

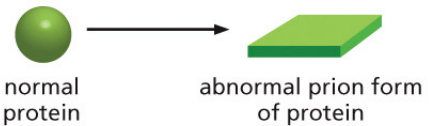
ΠΙΝΑΚΑΣ 9.2 Αντιπροσωπευτικές ασθένειες που σχετίζονται με ανώμαλη πρωτεϊνική αναδίπλωση

Ασθένεια	Συναθροιζόμενη πρωτεΐνη
Νευροεκφυλιστικές ασθένειες	
Νόσος Alzheimer	Αμυλοειδές β
Νόσος Parkinson	α-Συνουκλεΐνη
Νόσος Huntington	Χαντιγκτίνη
Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση	Υπεροξειδική δισμουτάση
Σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες	Πρωτεΐνη prion
Μη νευροεκφυλιστικές νόσοι	
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	Αμυλίνη
Καταράκτες	Κρυσταλλίνες
Σχετιζόμενη με ενέσεις τοπική αμυλοείδωση	Ινσουλίνη
Συστηματικές νόσοι	
Αμυλοείδωση ελαφρών αλυσίδων	Ελαφρές αλυσίδες ανοσοσφαιρινών
Αμυλοείδωση από αμυλοειδές Α	Αμυλοειδές Α του ορού
Γεροντική συστηματική αμυλοείδωση	Τρανσθυρετίνη

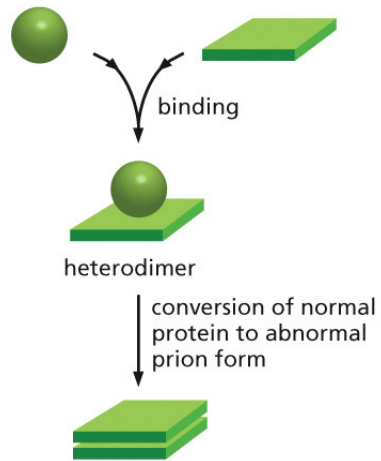
3. Δομή & Οργάνωση: Η σημασία της πτύχωσης των πρωτεϊνών

(II) Μερικά νοσήματα σχετίζονται με ανώμαλη δομή/πτύχωση των πρωτεϊνών

(A) normal protein can, on occasion, adopt an abnormal, misfolded prion form



(B) the prion form of the protein can bind to the normal form, inducing conversion to the abnormal conformation

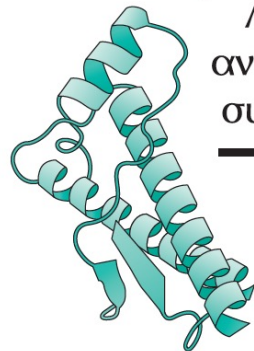


(C) abnormal prion proteins propagate and aggregate to form amyloid fibrils

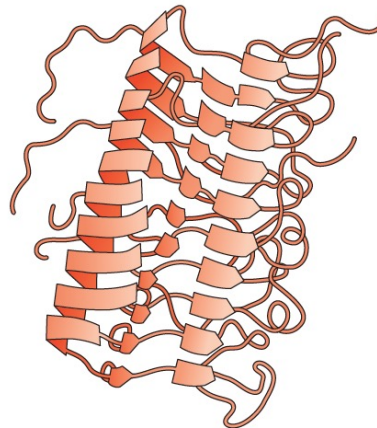


(A)

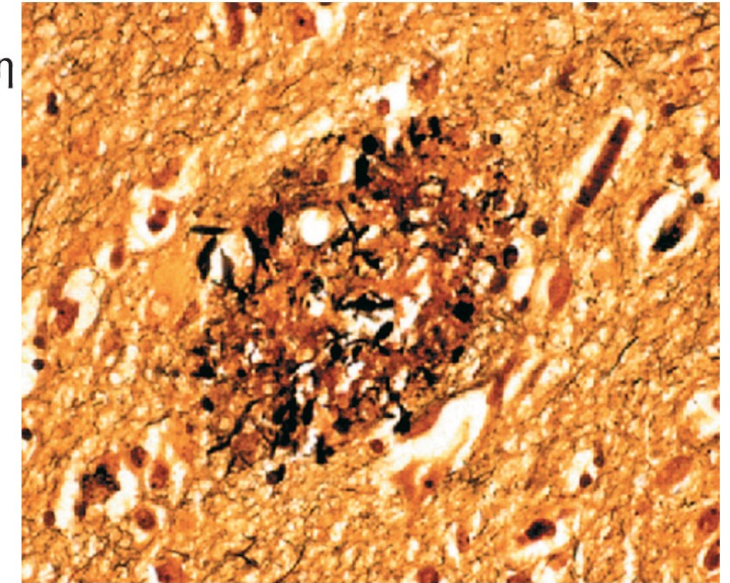
Φυσιολογική κατάσταση



Λανθασμένη αναδίπλωση και συσσωμάτωση



(B)

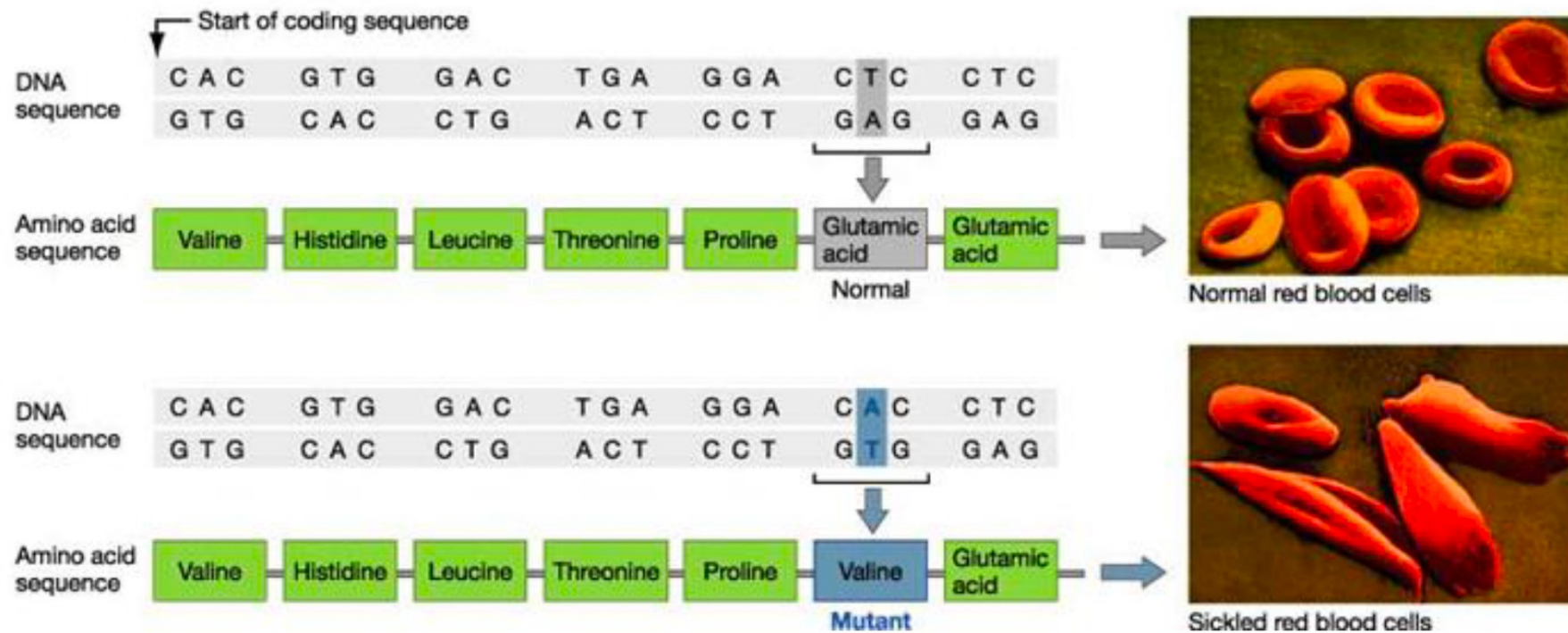


Συσσωμάτωση πρωτεϊνικών μορίων και σχηματισμός αμυλοειδούς. (A) Μια φυσιολογικά σφαιρική πρωτεΐνη αναδιπλώνεται λανθασμένα και τα μόριά της συσσωματώνονται, σχηματίζοντας ινίδια αμυλοειδούς με δομές β-φύλλου. (B) Αμυλοειδής πλάκα στον εγκέφαλο ασθενούς με νόσο Alzheimer.

3. Δομή & Οργάνωση: Η σημασία της πτύχωσης των πρωτεϊνών

(II) Μερικά νοσήματα σχετίζονται με ανώμαλη δομή/πτύχωση των πρωτεϊνών

Το παράδειγμα της Δρεπανοκυτταρικής αναιμίας
μεταλλαγή **Val** (υδρόφοβο αα) από **Glu** (υδρόφιλο αα)

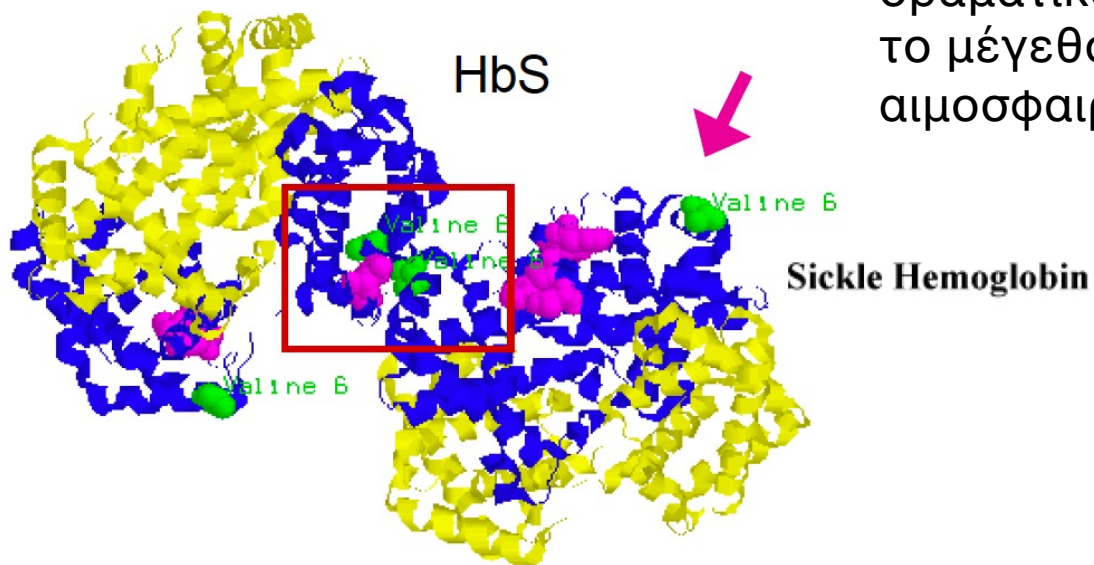
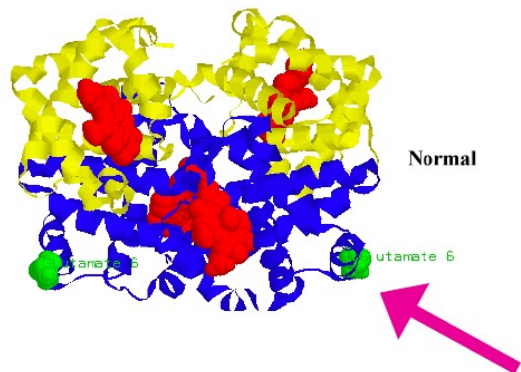


3. Δομή & Οργάνωση: Η σημασία της πτύχωσης των πρωτεϊνών

(II) Μερικά νοσήματα σχετίζονται με ανώμαλη δομή/πτύχωση των πρωτεϊνών

Το παράδειγμα της Δρεπανοκυτταρικής αναιμίας

Φυσιολογική αιμοσφαιρίνη



Η μεταλλαγή Val (υδρόφοβο αα) από Glu (υδρόφιλο αα) αλλάζει δραματικά τη διαμόρφωση και το μέγεθος του μορίου της αιμοσφαιρίνης

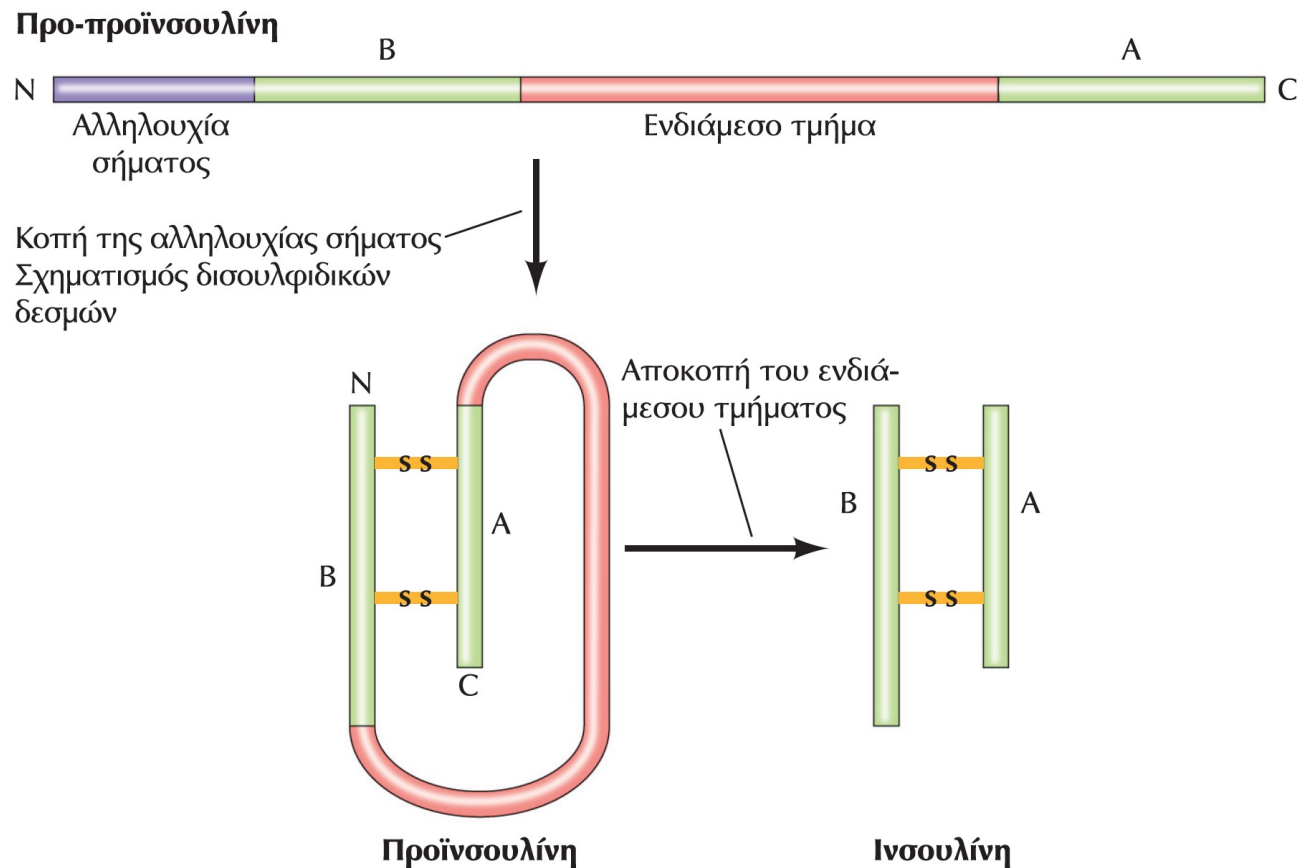
Σημειώστε ότι το μέγεθος της HbS είναι περίπου διπλάσιο της φυσιολογικής

Εκπαιδευτικοί Στόχοι Διάλεξης: Δομή & Λειτουργία των Πρωτεϊνών I

Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Χημική Σύσταση των Πρωτεϊνών: **Αμινοξέα, Δεσμοί, Πεπτιδικές Αλυσίδες**
2. Σχήμα των Πρωτεϊνών: **Αναδίπλωση, Μοριακοί Συνοδοί, Σχήμα**
3. Δομή και Οργάνωση των Πρωτεϊνών: **Πρωτοταγής, Δευτεροταγής, Πτύχωση, Τριτοταγής, Τεταρτοταγής, Βιολογική σημασία**
4. **Τροποποίηση πρωτεϊνών: Μερική Πρωτεόλυση, Προσθήκη άλλων μορίων**

4.1 Τροποποίηση Πρωτεϊνών: Μερική Πρωτεόλυση



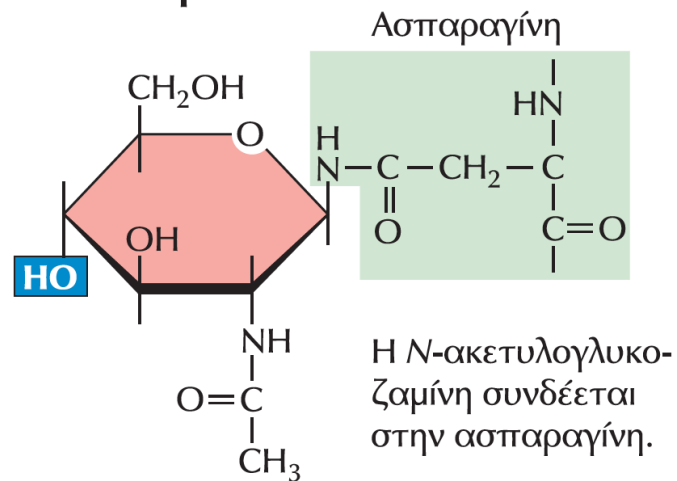
Το μόριο της ώριμης ινσουλίνης αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες (την Α και τη Β) οι οποίες συνδέονται με δισουλφυδριλικούς δεσμούς. Αρχικά, συντίθεται ένα πρόδρομο πολυπεπτίδιο, που ονομάζεται προ-προϊνσουλίνη. Το πολυπεπτίδιο αυτό φέρει μια αμινοτελική αλληλουχία σήματος, η οποία αποκόπτεται κατά τη διάρκεια της μεταφοράς του στο ενδοπλασματικό δίκτυο.

Μετά την αποκοπή σχηματίζεται ένα δεύτερο πρόδρομο μόριο, που ονομάζεται προϊνσουλίνη.

Η προϊνσουλίνη μετατρέπεται σε ινσουλίνη με περαιτέρω πρωτεόλυση, η οποία οδηγεί στην απομάκρυνση ενός εσωτερικού τμήματός της

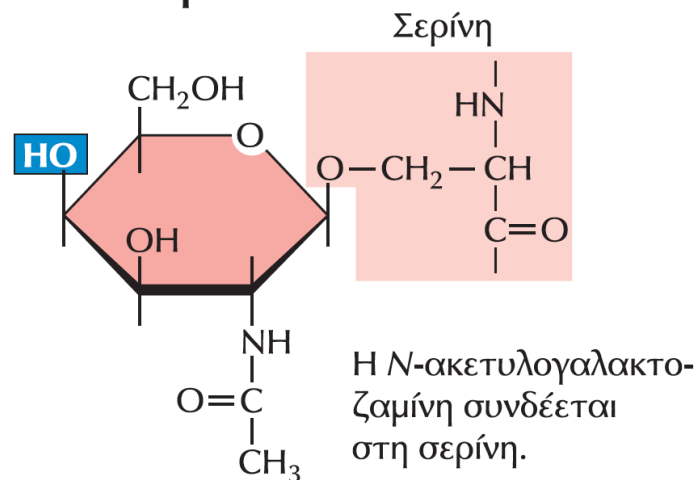
4.2 Τροποποίηση Πρωτεϊνών: Πρόσδεση Υδατανθράκικων Αλυσίδων

N-σύνδεση



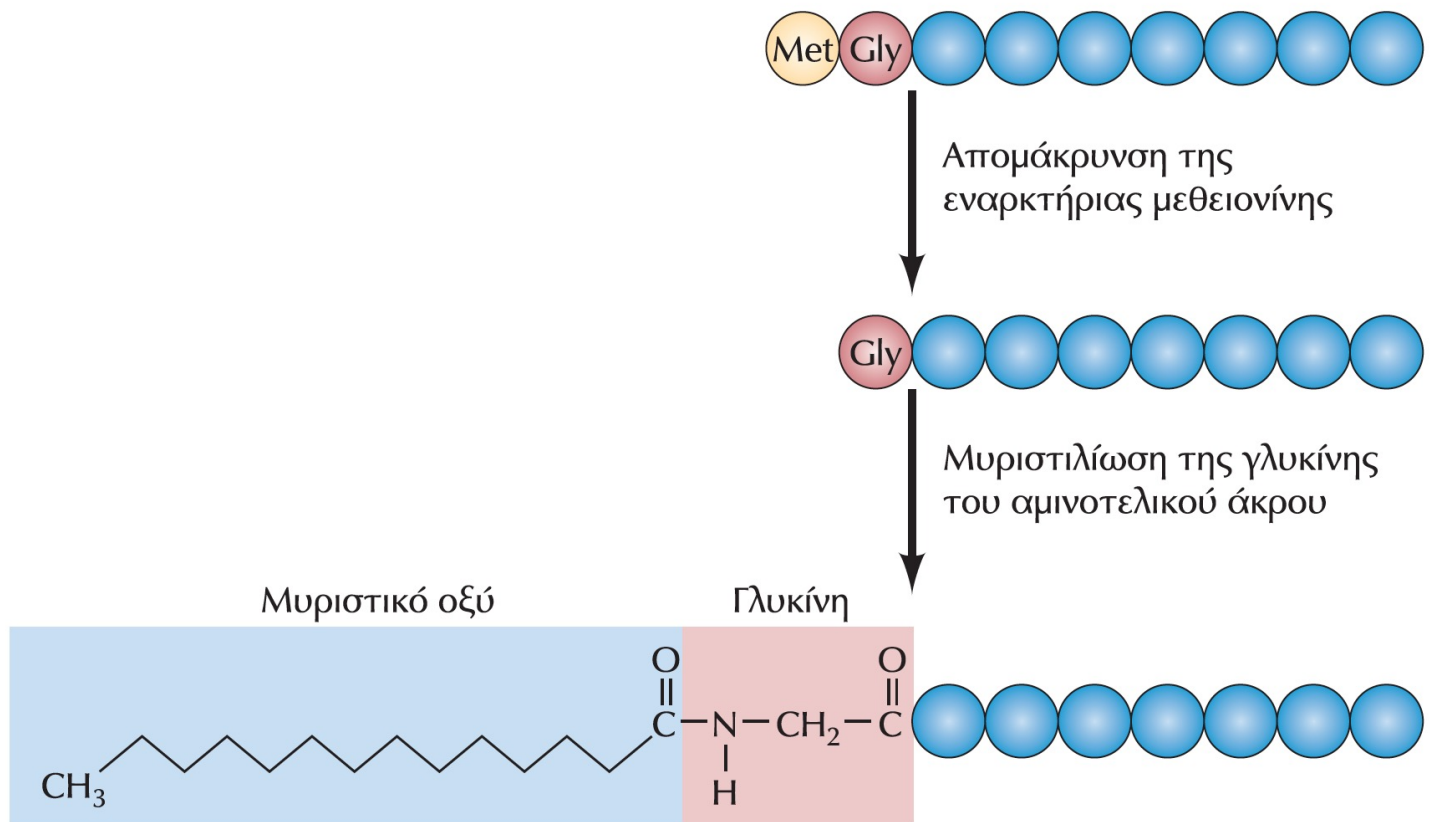
Πρόσδεση υδατανθρακικών αλυσίδων οδηγεί στην δημιουργία γλυκο-πρωτεΐνες. Τα σάκχαρα που προστίθενται στις περι-πτώσεις αυτές είναι είτε *N*-ακετυ-λογλυκοζαμίνη (στις *N*-συνδεδεμένες γλυκοπρωτεΐνες) είτε *N*-ακετυλογαλακτοζαμίνη (στις *O*-συνδεδεμένες γλυκοπρωτεΐνες).

O-σύνδεση

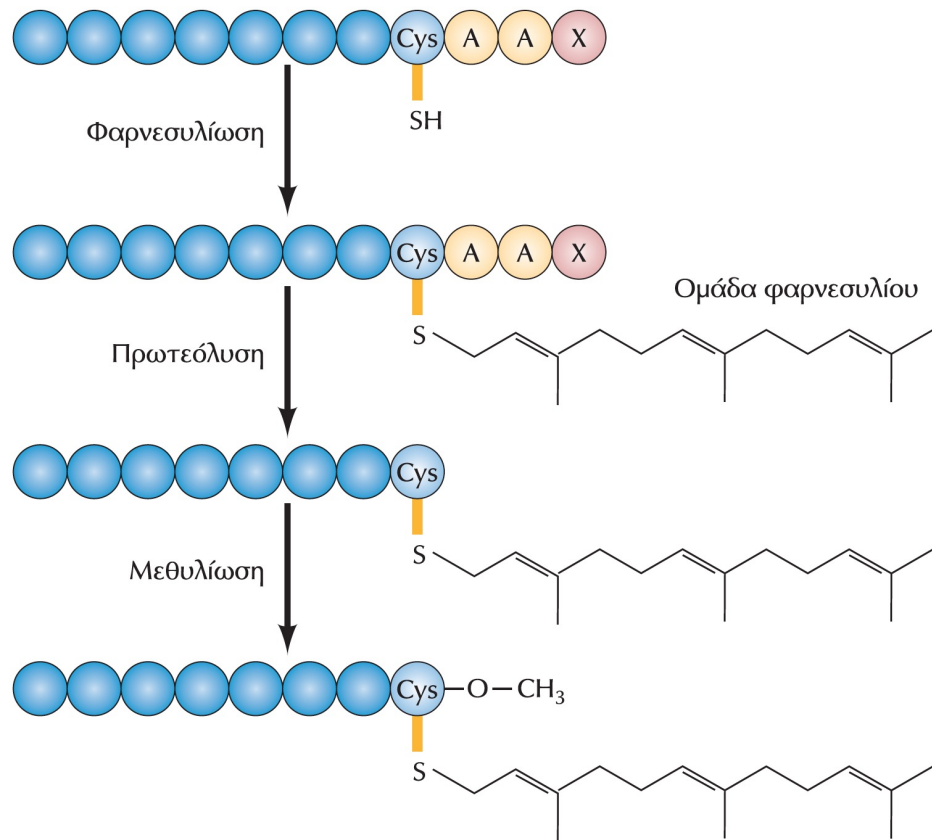


4.2 Τροποποίηση Πρωτεϊνών: Προσθήκη λιπαρού οξέος

Προσθήκη ενός λιπαρού οξέος μέσω N-μυριστιλίωσης. Η εναρκτήρια μεθειονίνη απομακρύνεται, αφήνοντας μια γλυκίνη στο αμινοτελικό άκρο της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Κατόπιν, προσδένεται στη γλυκίνη ένα μόριο μυριστικού οξέος (ένα λιπαρό οξύ με 14 άτομα άνθρακα).



4.2 Τροποποίηση Πρωτεϊνών: Πρενυλίωση

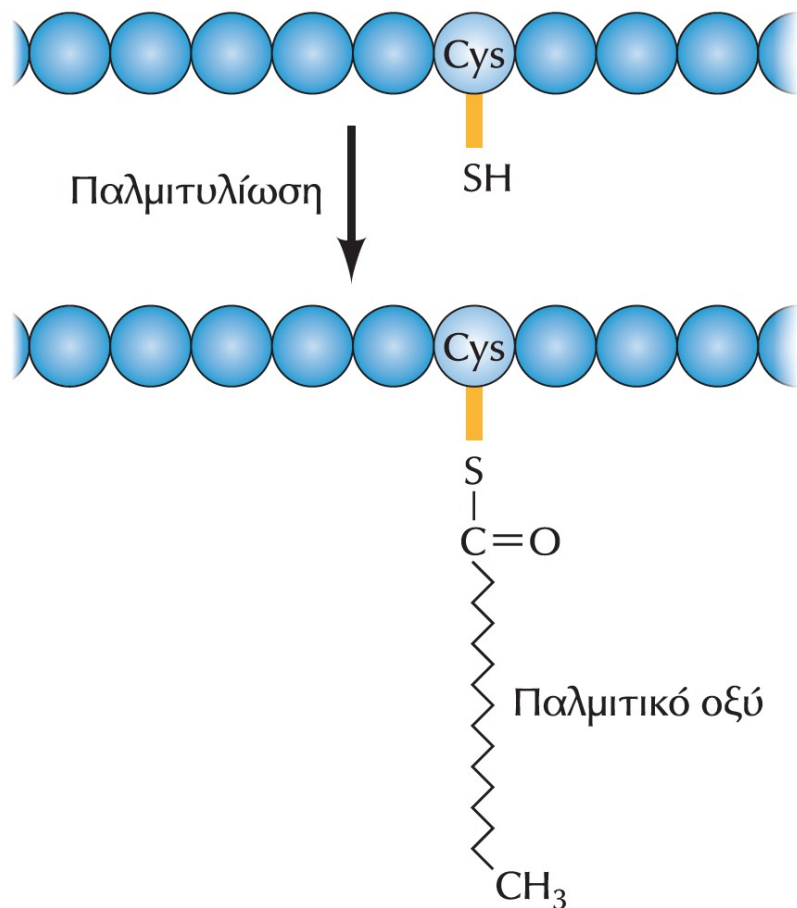


Πρενυλίωση ενός καρβοξυτελικού καταλοίπου κυστεΐνης. Ο τύπος της πρενυλίωσης που παρουσιάζεται εδώ παρατηρείται στις πρωτεΐνες Ras και στις πρωτεΐνες του πυρηνικού φακέλου (πυρηνικές λαμίνες). Αυτές οι πρωτεΐνες φέρουν στο καρβοξυτελικό τους άκρο ένα κατάλοιπο κυστεΐνης (Cys).

Το πρώτο βήμα αυτής της τροποποίησης συνίσταται στην προσθήκη μιας ομάδας φαρνεσυλίου και ακολουθείται από την πρωτεολυτική απομάκρυνση των τριών αμινοξέων που έπονται της κυστεΐνης.

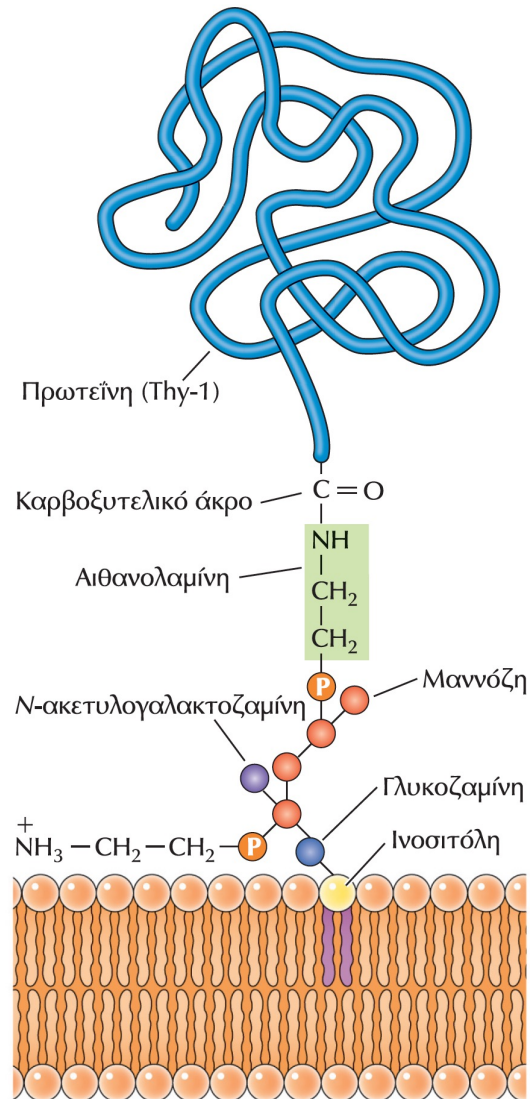
Η διαδικασία ολοκληρώνεται με τη μεθυλίωση αυτού του καταλοίπου κυστεΐνης

4.2 Τροποποίηση Πρωτεϊνών: Παλμιτυλίωση



Ένα μόριο παλμιτικού οξέος (ενός λιπαρού οξέος με 16 άτομα άνθρακα) προστίθεται στην πλευρική αλυσίδα ενός εσωτερικού καταλοίπου κυστεΐνης.

4.2 Τροποποίηση Πρωτεϊνών: άγκυρες GPI



- Οι άγκυρες GPI προστίθενται στο καρβοξυτελικό άκρο ορισμένων πρωτεϊνών και τις προσδένουν στην εξωτερική όψη της κυτταροπλασματικής μεμβράνης.
- Η άγκυρα GPI συνδέεται στο καρβοξυτελικό αμινοξύ μέσω μιας αιθανολαμίνης, η οποία με τη σειρά της είναι συνδεδεμένη σε έναν ολιγοσακχαρίτη που αποτελείται από μαννόζη, Ν-ακετυλογαλακτοζαμίνη και γλυκοζαμίνη. Ο ολιγοσακχαρίτης αυτός συνδέεται με την ομάδα ινοσιτόλης της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης. Οι δύο αλυσίδες λιπαρών οξέων του λιπιδίου βρίσκονται ενσωματωμένες στην κυτταροπλασματική μεμβράνη.

Δομή & Λειτουργία των Πρωτεϊνών I : Τι Πρέπει να γνωρίζετε?

Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Χημική Σύσταση των Πρωτεϊνών: **Αμινοξέα, Δεσμοί, Πεπτιδικές Αλυσίδες**
2. Σχήμα των Πρωτεϊνών: **Αναδίπλωση, Μοριακοί Συνοδοί, Σχήμα**
3. Δομή και Οργάνωση των Πρωτεϊνών: **Πρωτοταγής, Δευτεροταγής, Πτύχωση, Τριτοταγής, Τεταρτοταγής, Βιολογική σημασία**
4. Τροποποίηση πρωτεϊνών: **Μερική Πρωτεόλυση, Προσθήκη άλλων μορίων**

Για μελέτη:

- Alberts: Παράρτημα 2.6
- Alberts: Κεφ. 4, σελ. 157-178
- Διαφάνειες στο e-class MED1951