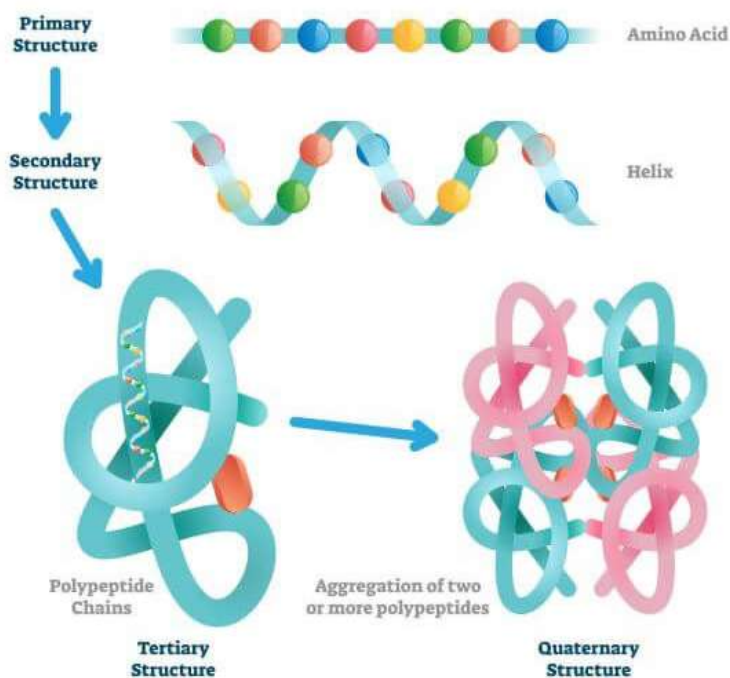


Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων

Κεφάλαιο 02

Πρωτεϊνική δομή και λειτουργία

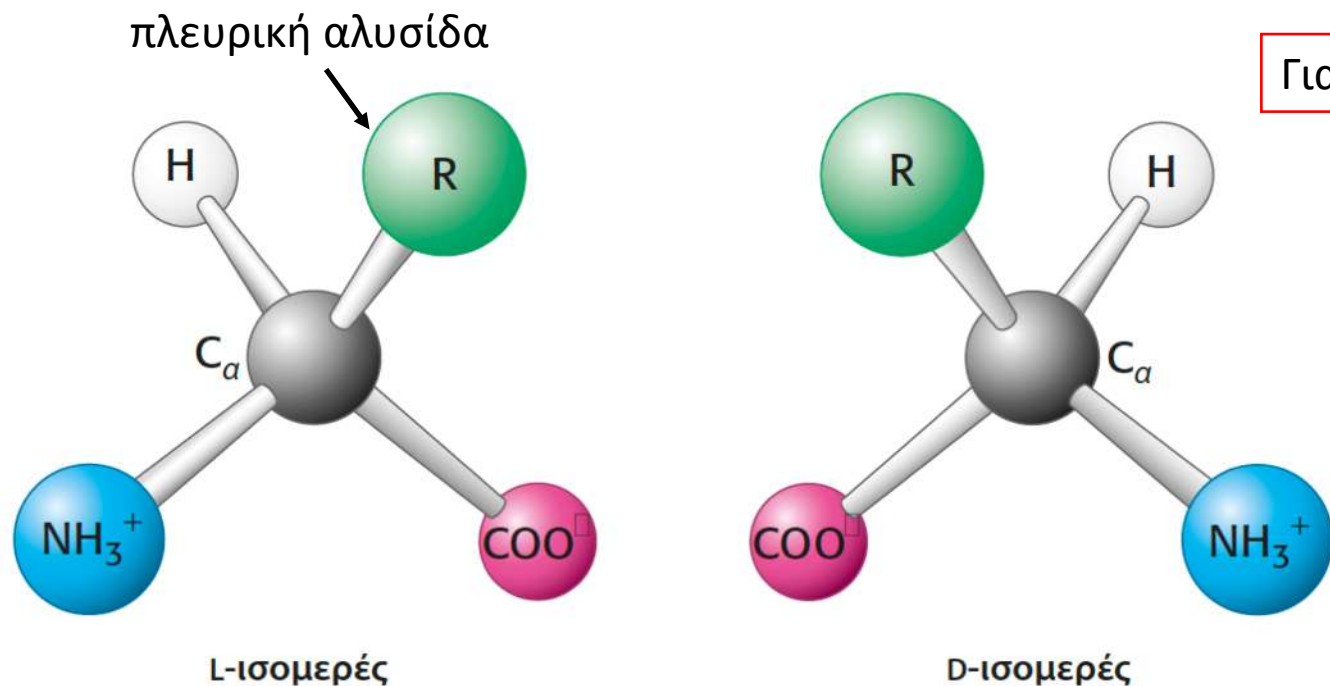


Περιεχόμενα Κεφαλαίου

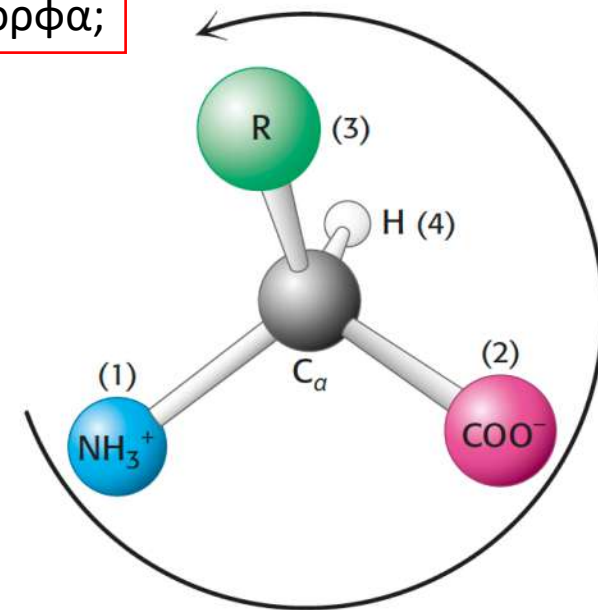
- 2.1 Πρωτοταγής δομή
 - 2.2 Δευτεροταγής δομή
 - 2.3 Τριτοταγής δομή
 - 2.4 Τεταρτοταγής δομή
 - 2.5 Μεταφραστικές τροποποιήσεις
 - 2.6 Πρωτεομική
 - 2.7 Πρωτεϊνική λειτουργία
- Μελετώντας της πρωτεΐνες

2.1 Πρωτοταγής δομή

Οι πρωτεΐνες είναι μακρομόρια που αποτελούνται από αμινοξέα



Γιατί είναι χειρόμορφα;

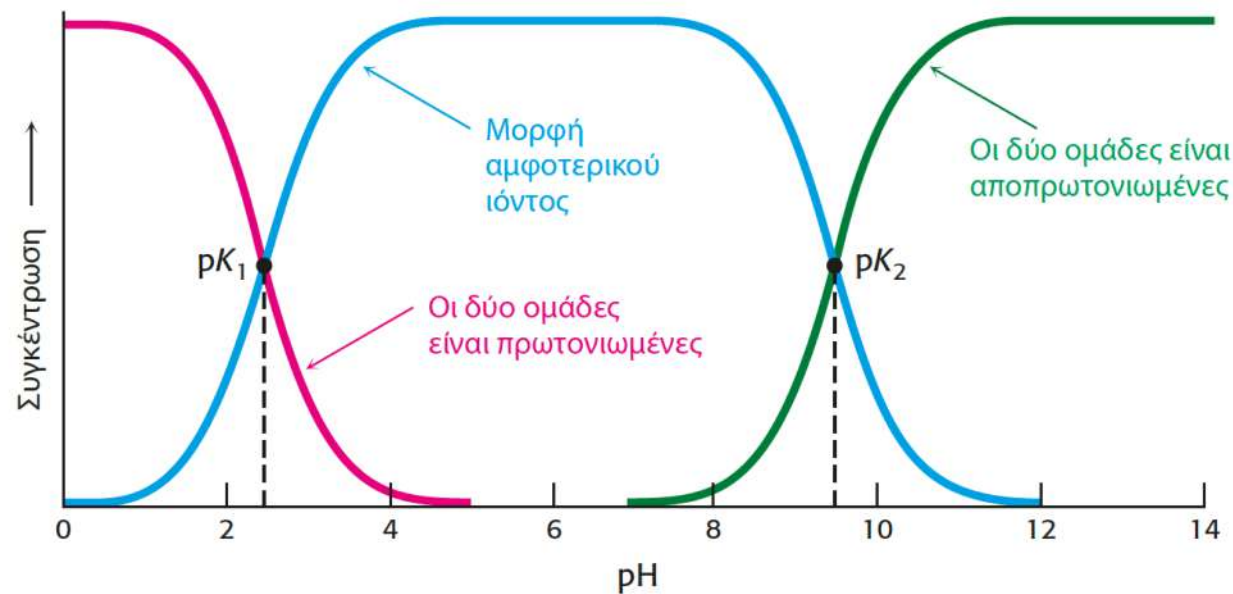
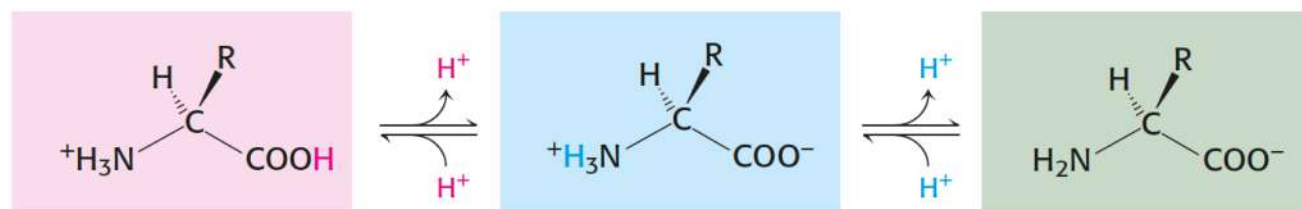


απόλυτη διαμόρφωση S και όχι R

Μόνο τα L-αμινοξέα απαντούν στις πρωτεΐνες

2.1 Πρωτοταγής δομή

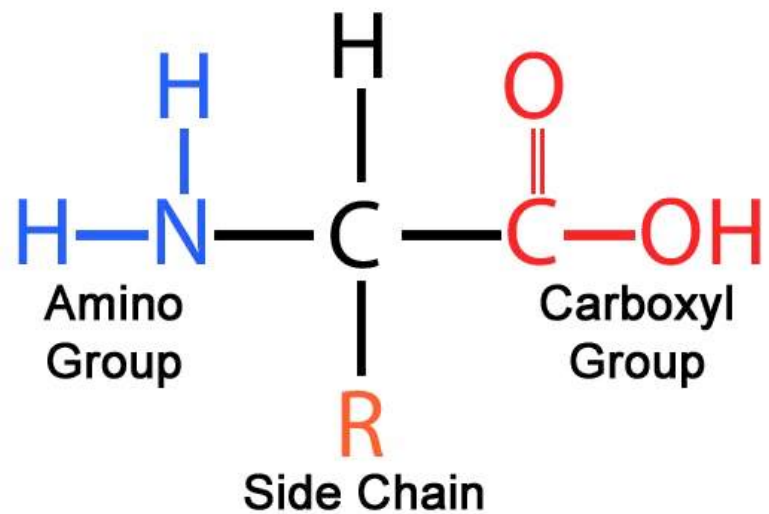
Τα αμινοξέα σε διάλυμα ουδέτερου pH υπάρχουν κυρίως ως διπολικά ιόντα (ή αμφοτερικά ιόντα, *zwitterions*)



2.1 Πρωτοταγής δομή

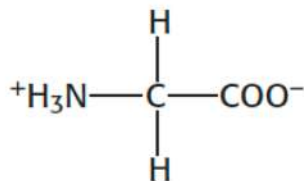
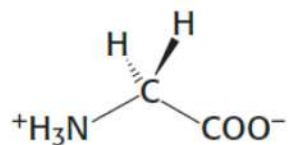
Υπάρχουν συνήθως 20 είδη πλευρικών αλυσίδων στις πρωτεΐνες, οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς:

- μέγεθος
- σχήμα
- φορτίο
- ικανότητα σχηματισμού δεσμών υδρογόνου
- υδροφοβικότητα
- χημική αντιδραστικότητα



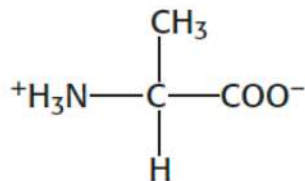
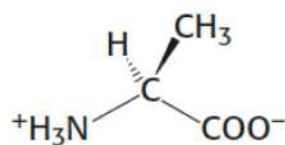
2.1 Πρωτοταγής δομή

Υδρόφοβα αμινοξέα

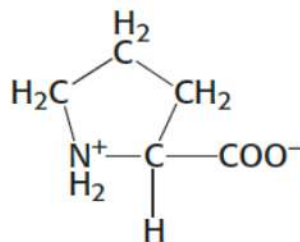
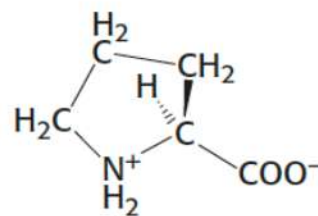


Γλυκίνη
(Gly, G)

Είναι χειρόμορφο;

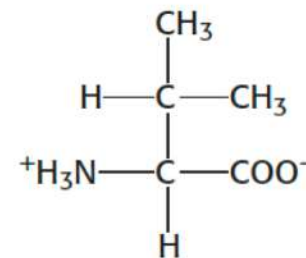
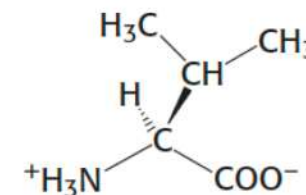


Αλανίνη
(Ala, A)

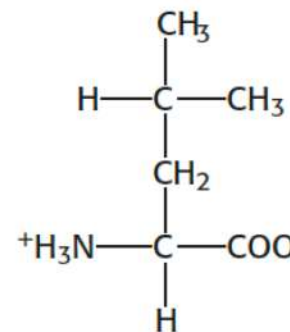
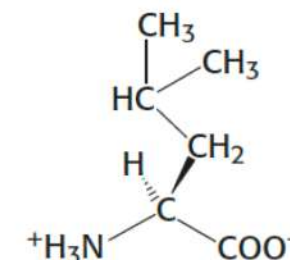


Προλίνη
(Pro, P)

πιο άκαμπτη



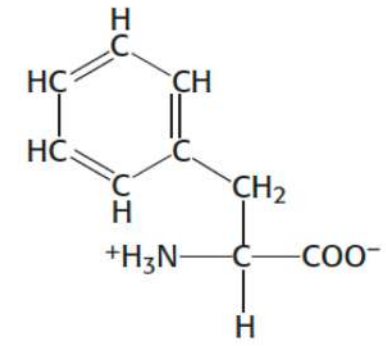
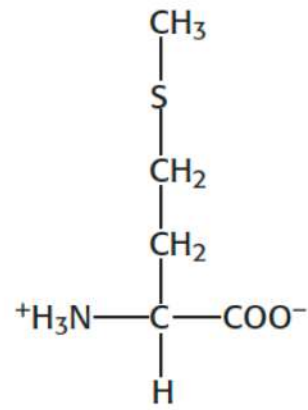
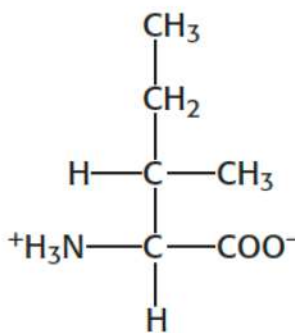
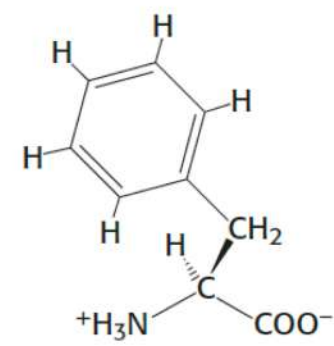
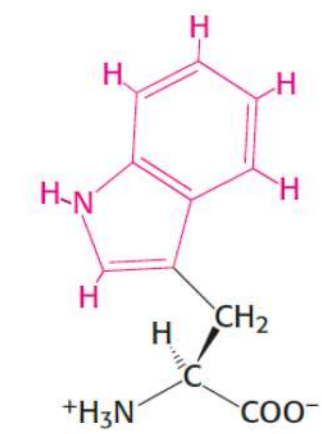
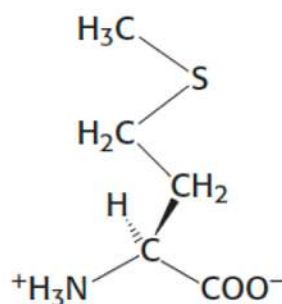
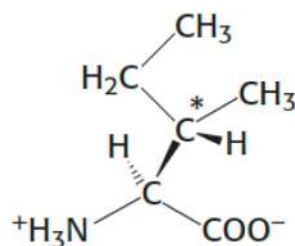
Βαλίνη
(Val, V)



Λευκίνη
(Leu, L)

2.1 Πρωτοταγής δομή

Υδρόφοβα αμινοξέα



Ισολευκίνη
(Ile, I)

Μεθειονίνη
(Met, M)

Θρυπτοφάνη
(Trp, W)

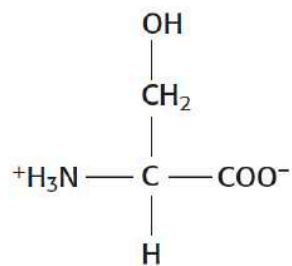
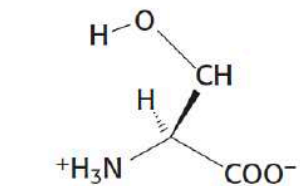
Φαινυλαλανίνη
(Phe, F)

ένα ακόμη χειρόμορφο κέντρο

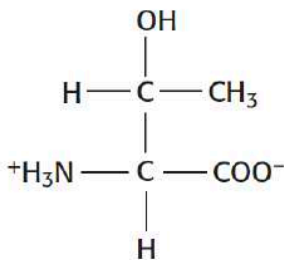
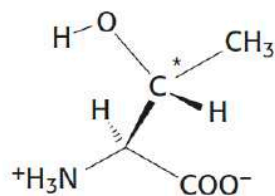
αρωματικές ομάδες

2.1 Πρωτοταγής δομή

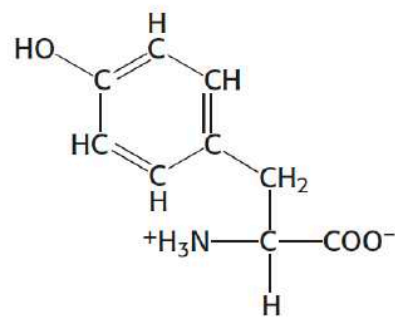
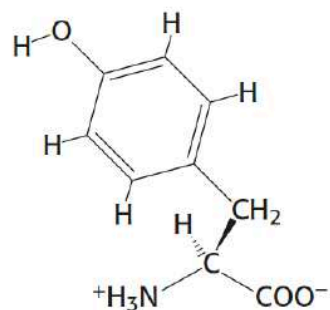
Πολικά αμινοξέα



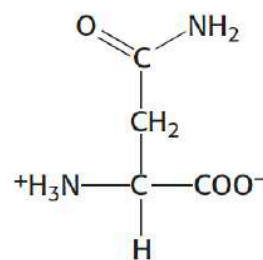
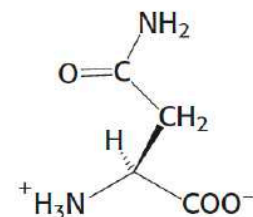
Σερίνη
(Ser, S)



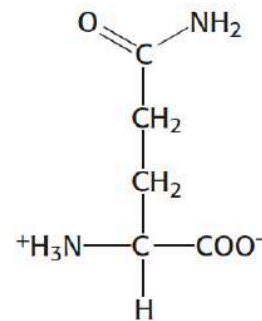
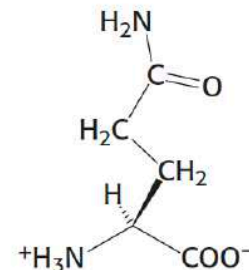
Θρεονίνη
(Thr, T)



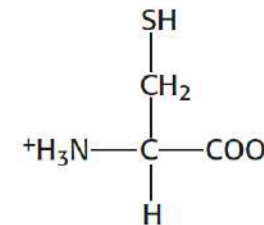
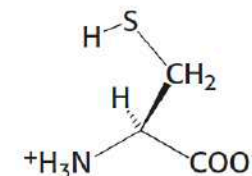
Τυροσίνη
(Tyr, Y)



Ασπαραγίνη
(Asn, N)



Γλουταμίνη
(Gln, Q)

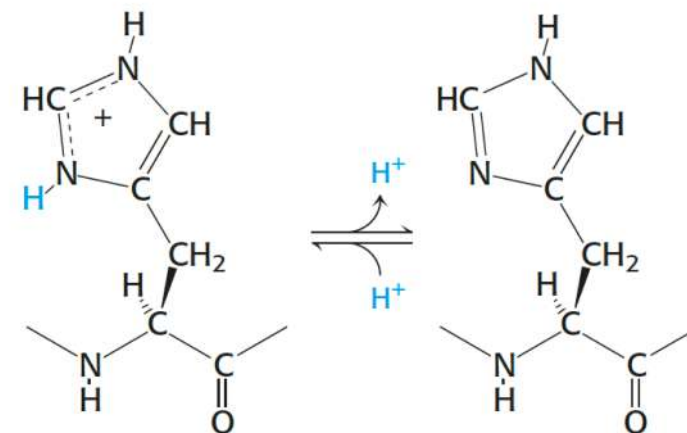
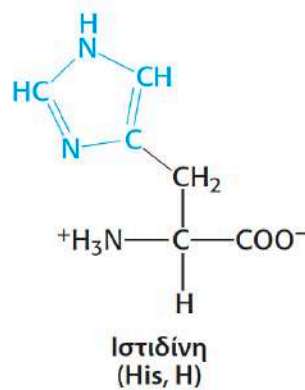
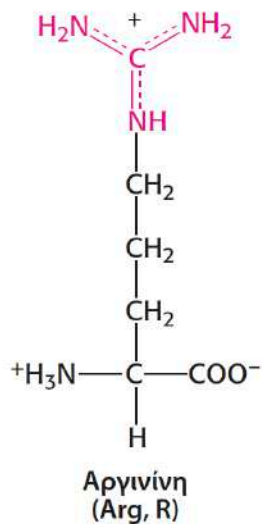
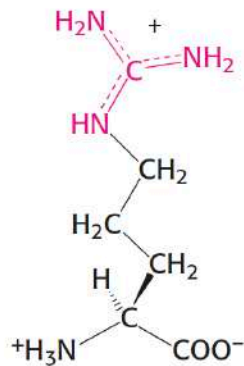
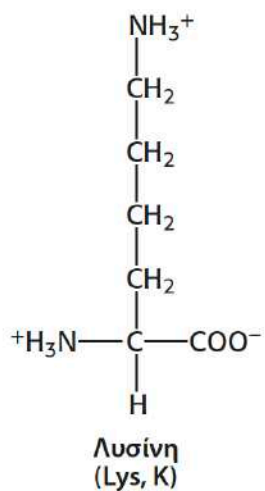
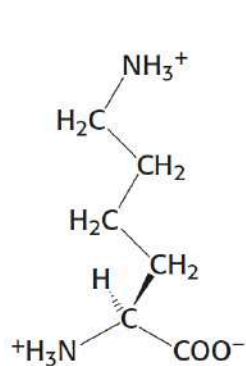


Κυστεΐνη
(Cys, C)

μπορεί να δώσει
δισουλφιδικούς δεσμούς

2.1 Πρωτοταγής δομή

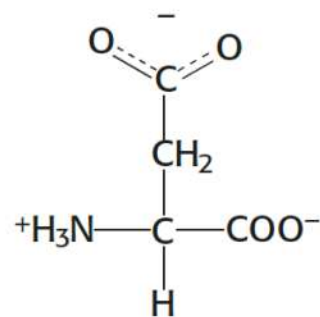
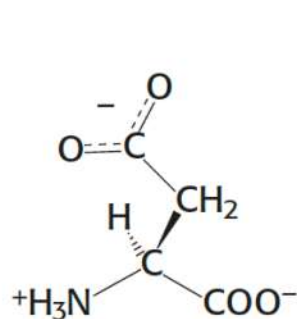
Θετικά φορτισμένα αμινοξέα



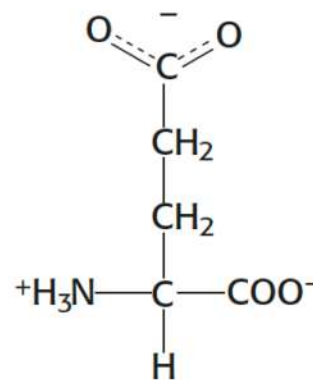
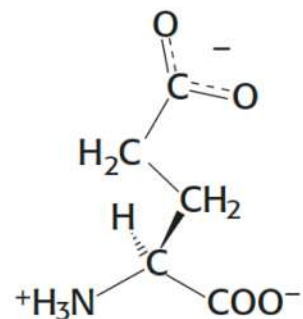
Η His απαντά πολύ συχνά στο ενεργό κέντρο ενζύμων, όπου ο ιμιδαζολικός δακτύλιος μπορεί να δεσμεύει και να απελευθερώνει πρωτόνια κατά τη διάρκεια των ενζυμικών αντιδράσεων.

2.1 Πρωτοταγής δομή

Αρνητικά φορτισμένα αμινοξέα



Ασπαραγινικό
(Asp, D)



Γλουταμινικό
(Glu, E)

2.1 Πρωτοταγής δομή

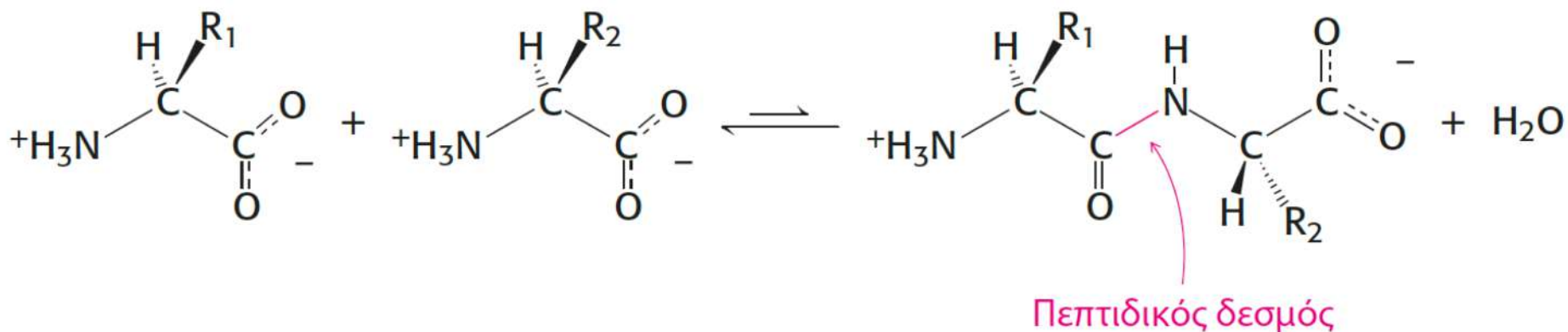
Κωδική ονομασία
των αμινοξέων

Αμινοξύ	Συντ/γρα- φία τριών γραμμάτων	Συντ/γρα- φία ενός γράμματος	Αμινοξύ	Συντ/γραφία τριών γραμ- μάτων	Συντ/γρα- φία ενός γράμματος
Αλανίνη	Ala	A	Μεθειονίνη	Met	M
Αργινίνη	Arg	R	Φαινυλαλανίνη	Phe	F
Ασπαραγίνη	Asn	N	Προλίνη	Pro	P
Ασπαραγινικό οξύ	Asp	D	Σερίνη	Ser	S
Κυστεΐνη	Cys	C	Θρεονίνη	Thr	T
Γλουταμίνη	Gln	Q	Θρυπτοφάνη	Trp	W
Γλουταμινικό οξύ	Glu	E	Τυροσίνη	Tyr	Y
Γλυκίνη	Gly	G	Βαλίνη	Val	V
Ιστιδίνη	His	H	Ασπαραγίνη ή ασπαραγινικό οξύ	Asx	B
Ισολευκίνη	Ile	I			
Λευκίνη	Leu	L	Γλουταμίνη ή γλουταμινικό οξύ	Glx	Z
Λυσίνη	Lys	K			

2.1 Πρωτοταγής δομή

Η πρωτοταγής δομή είναι η σειρά με την οποία τα αμινοξέα συνδέονται μεταξύ τους

Τα αμινοξέα συνδέονται μεταξύ τους μέσω των κεφαλών τους με **πεπτιδικούς δεσμούς** για να δημιουργήσουν μια πολυπεπτιδική αλυσίδα ή έναν πολυπεπτιδικό σκελετό



2.1 Πρωτοταγής δομή

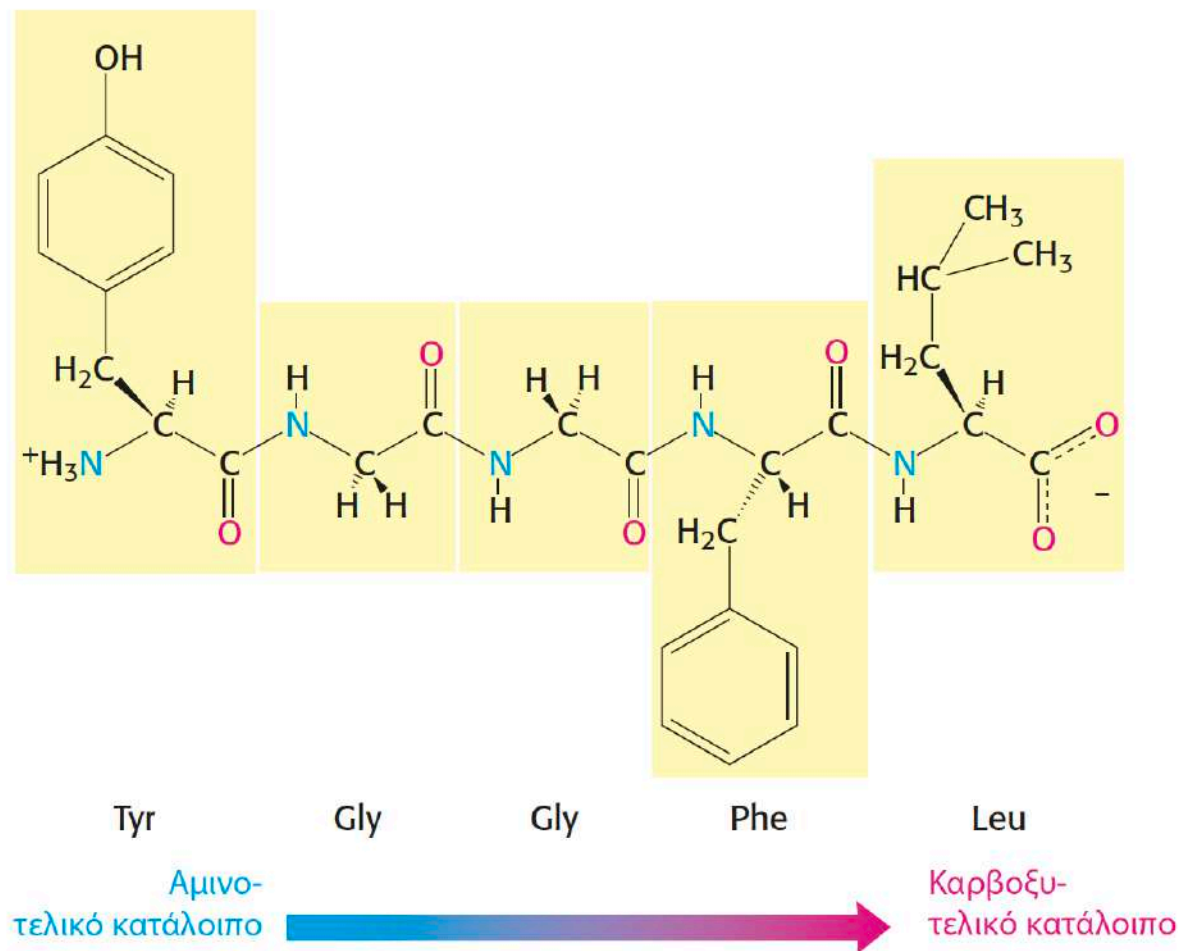
Η αλληλουχία αμινοξέων διαβάζεται προς μία μόνον κατεύθυνση

κάθε μονάδα αμινοξέος στο πολυπεπτίδιο ονομάζεται κατάλοιπο

Tyr—Gly—Gly—Phe—Leu (YGGFL)

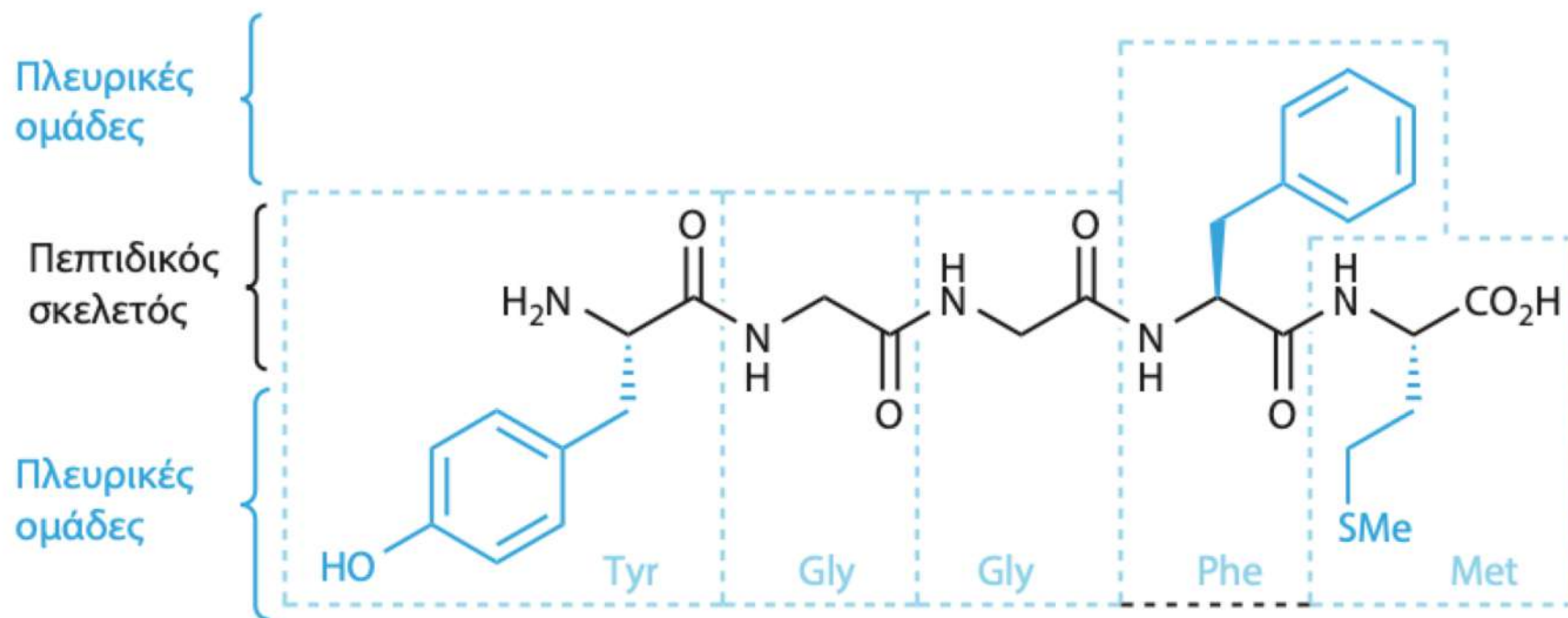
ενδογενές οπιοειδές που τροποποιεί την αντίληψη του πόνου από τον εγκέφαλο

Leu—Phe—Gly—Gly—Tyr (LFGGY) ?



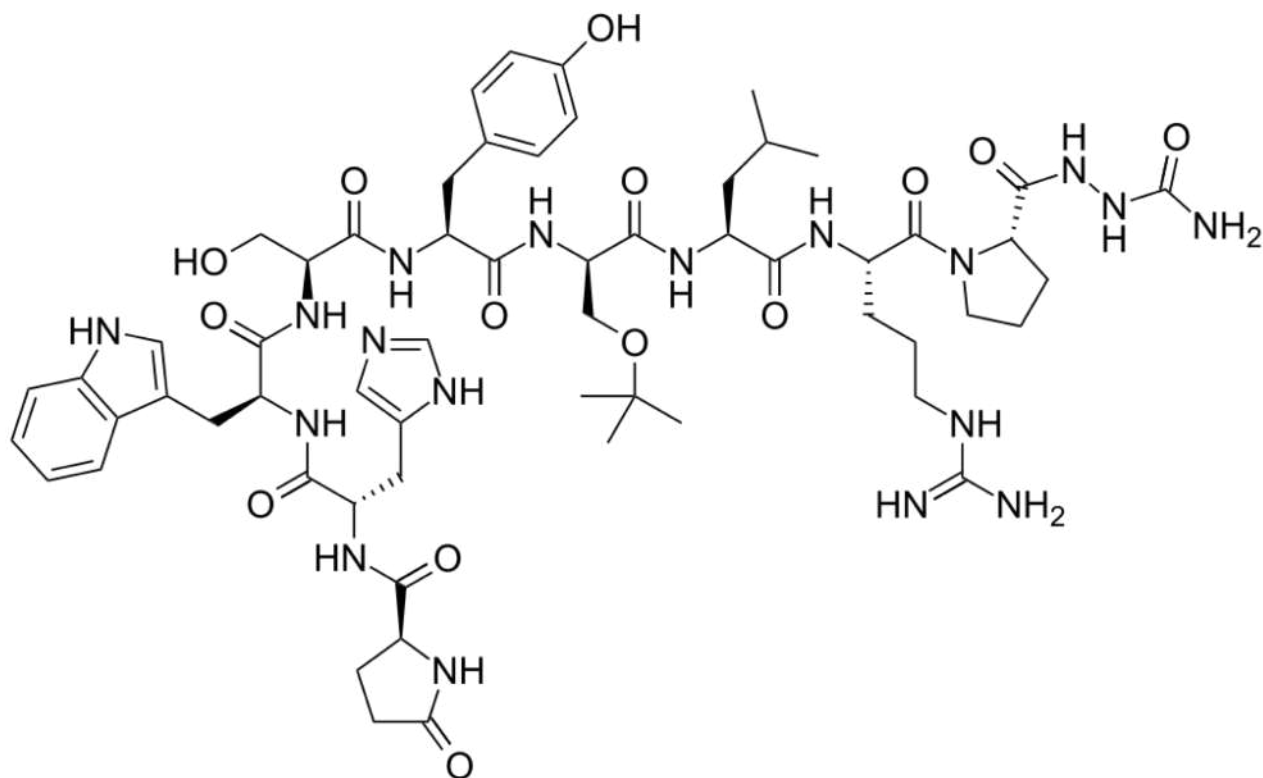
2.1 Πρωτοταγής δομή

Μεθειονίνη-εγκεφαλίνη (met-enkephalin)



2.1 Πρωτοταγής δομή

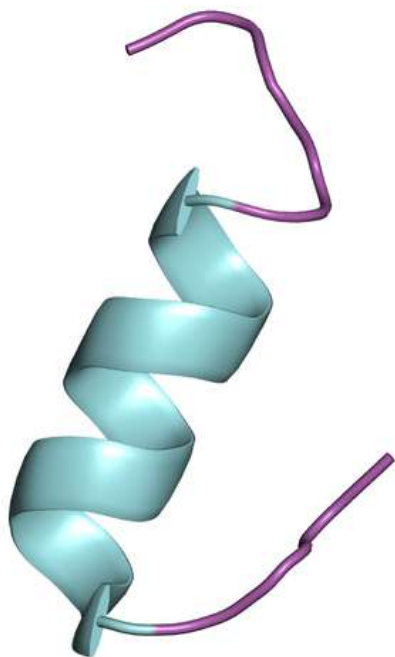
Το Goserelin είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καταστολή της παραγωγής των ορμονών φύλου, ιδιαίτερα στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και του προστάτη.



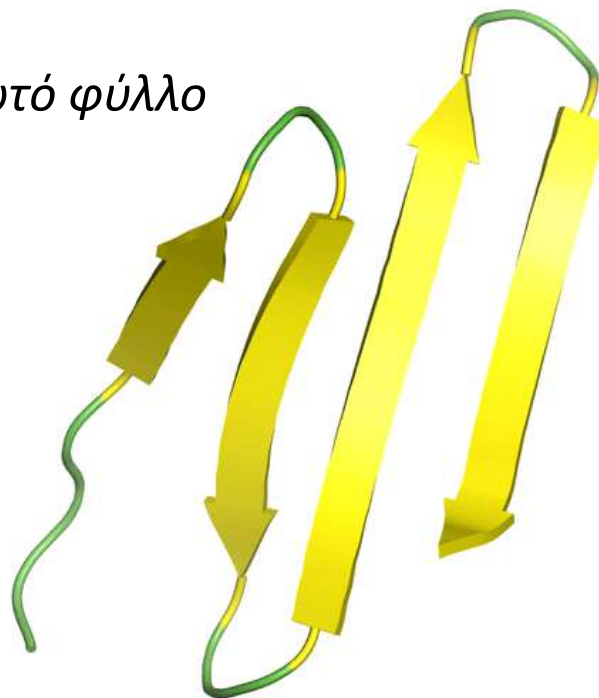
2.2 Δευτεροταγής δομή

Οργανωμένες δομές που υιοθετούνται από την πρωτεϊνική αλυσίδα

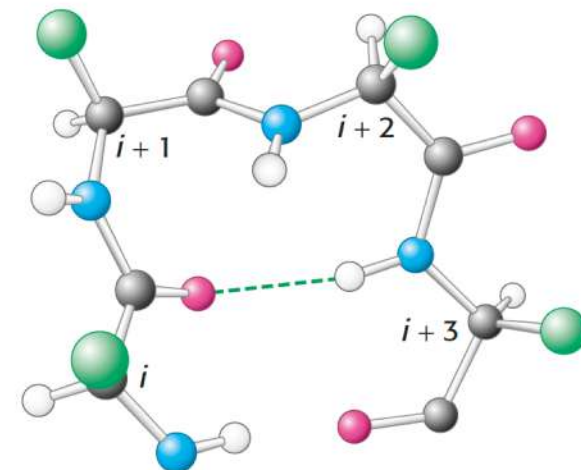
α -έλικα



β -πτυχωτό φύλλο

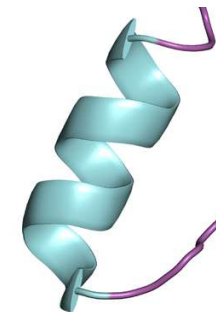


β -στροφή

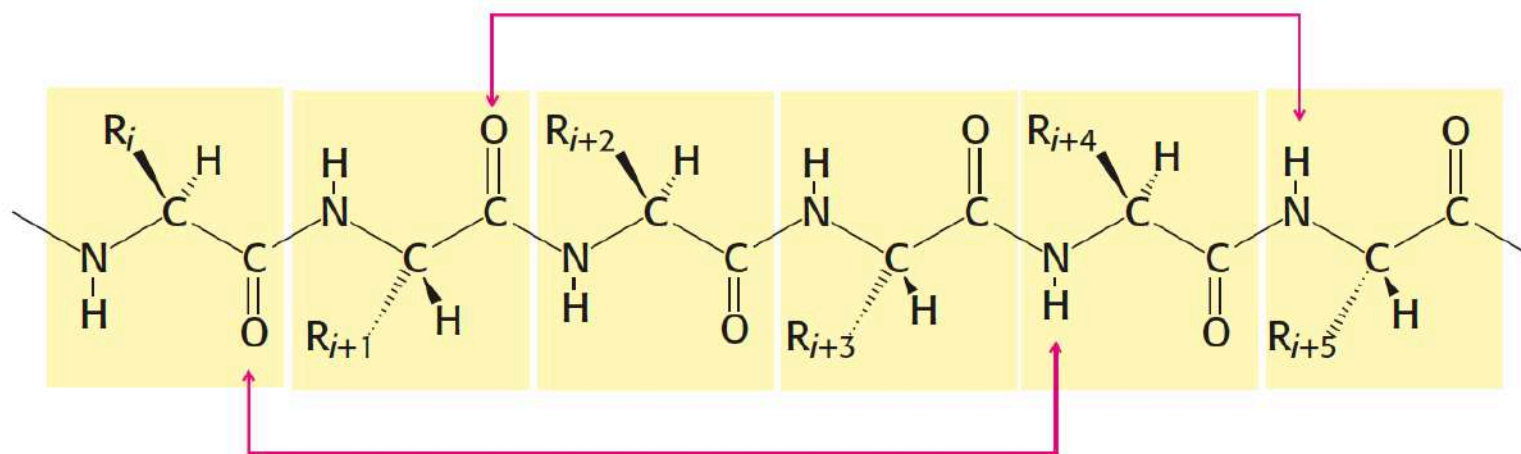


2.2 Δευτεροταγής δομή

α-έλικα

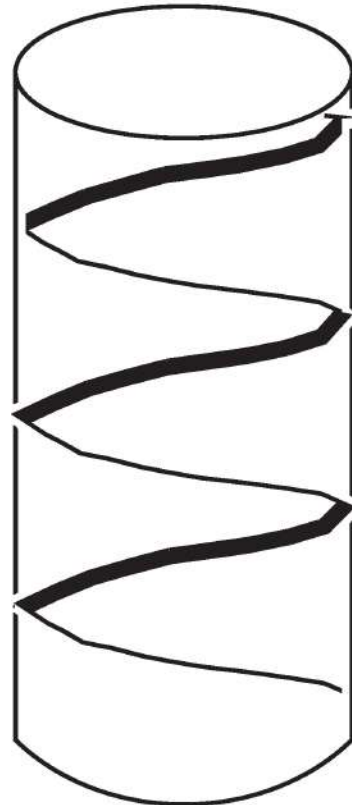


Η ομάδα CO κάθε αμινοξέος σχηματίζει έναν δεσμό H με την ομάδα NH του αμινοξέος που βρίσκεται τέσσερα κατάλοιπα μπροστά στην αλληλουχία

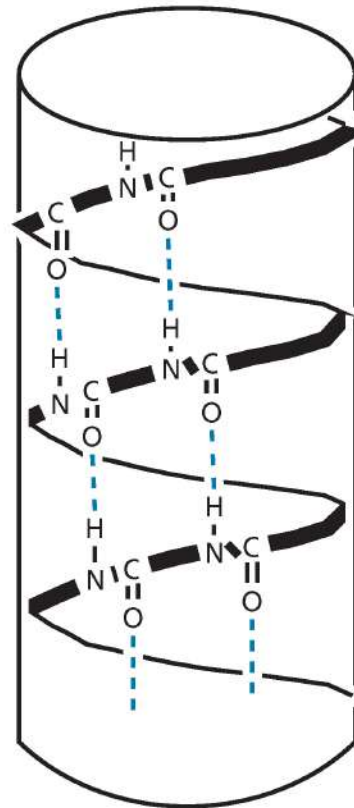


2.2 Δευτεροταγής δομή

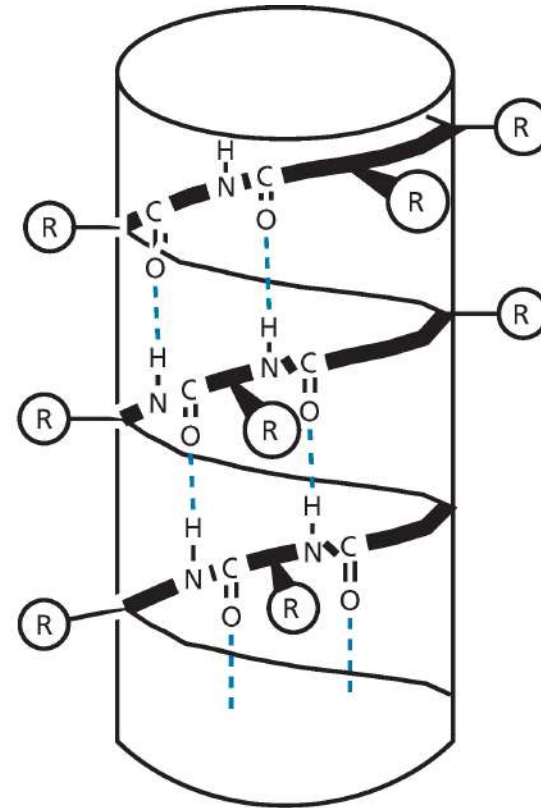
α-έλικα



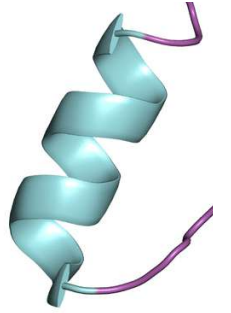
α-Helical backbone



Hydrogen bonding
between peptide bonds



Position of side chains

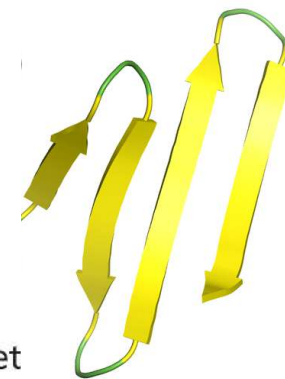
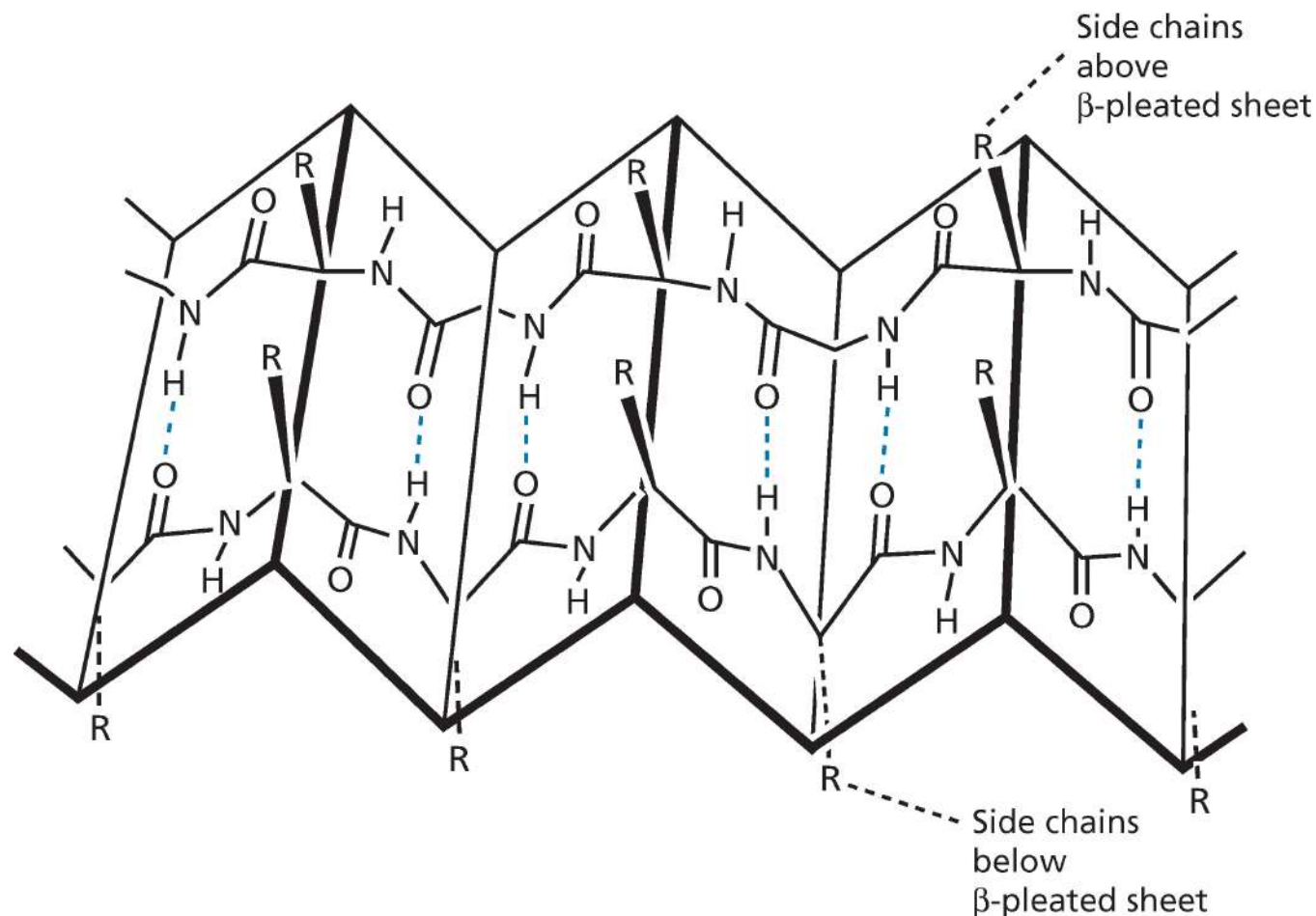


2.2 Δευτεροταγής δομή

β-πτυχωτό φύλλο

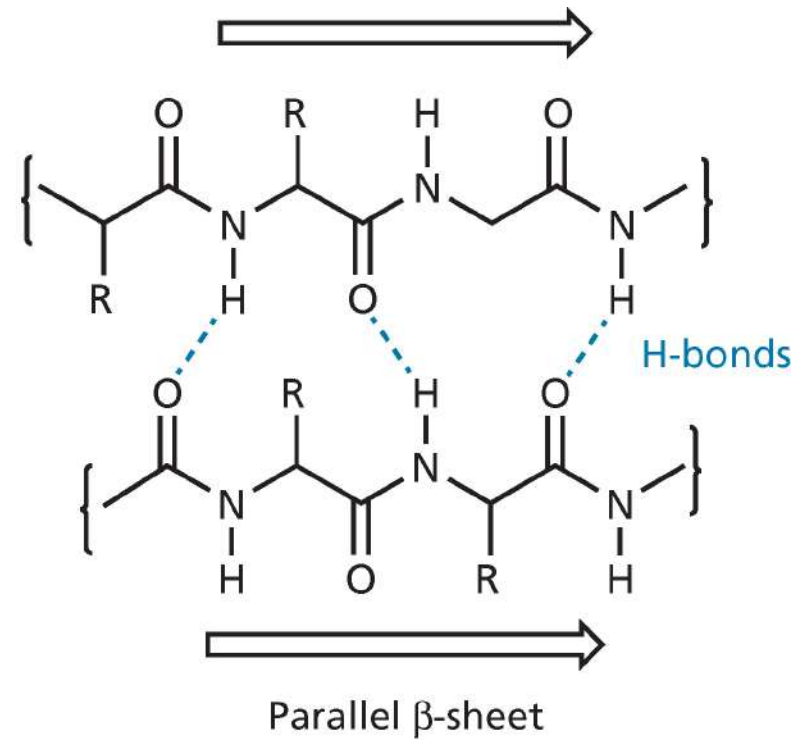
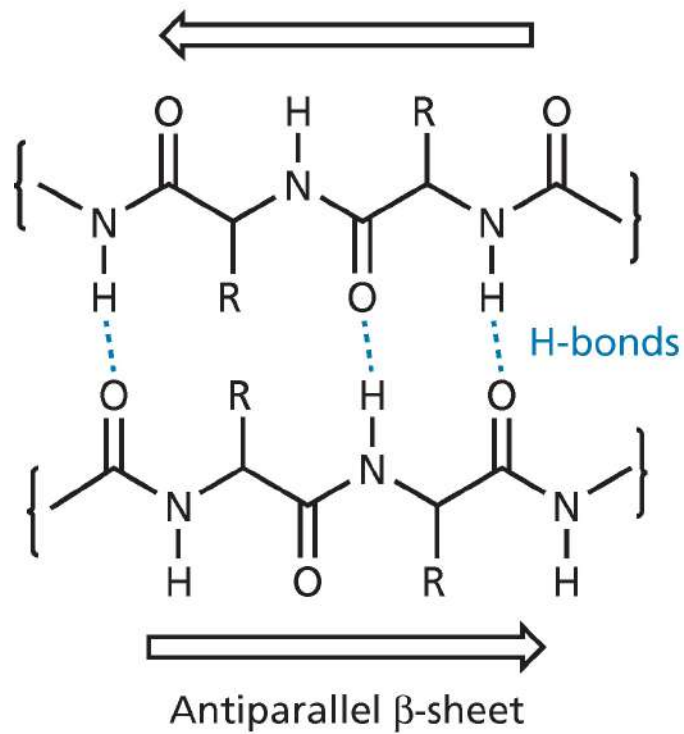
Το β-πτυχωτό φύλλο σταθεροποιείται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των πολυπεπτιδικών αλυσίδων

Αποτελείται από δύο ή περισσότερες πολυπεπτιδικές αλυσίδες, που ονομάζονται β-πτυχώσεις



2.2 Δευτεροταγής δομή

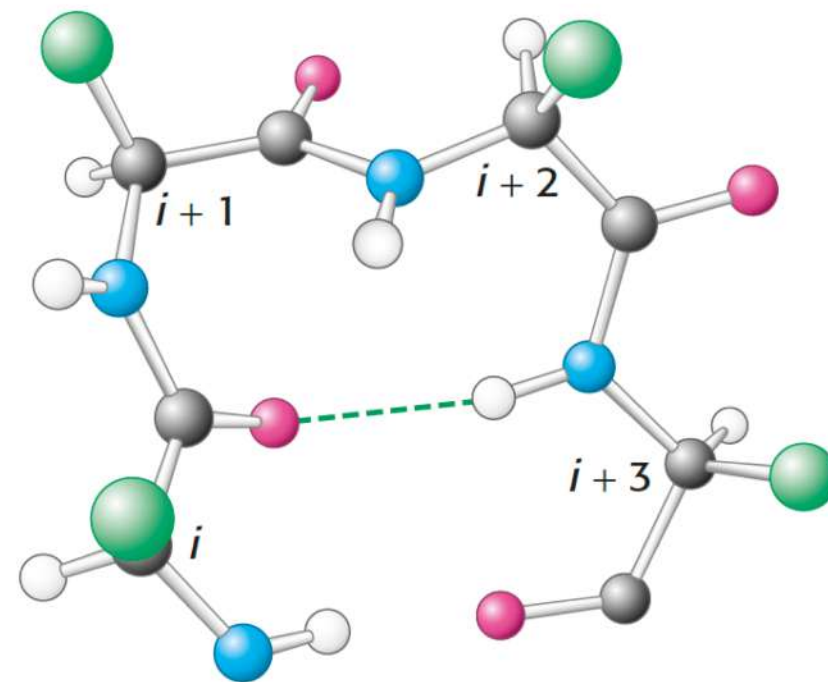
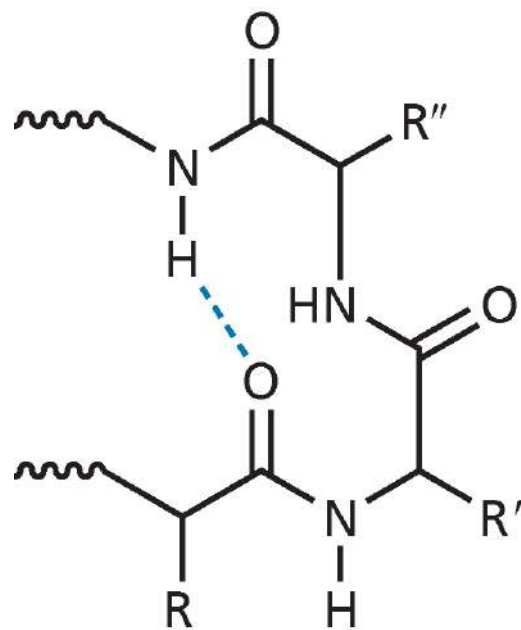
β-πτυχωτό φύλλο



2.2 Δευτεροταγής δομή

β-στροφή

Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες μπορούν να αλλάξουν κατεύθυνση δημιουργώντας ανάστροφες στροφές



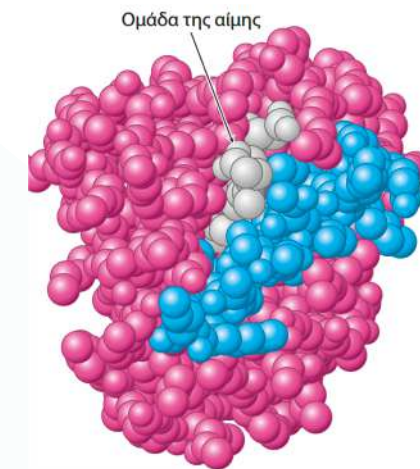
Δομή μιας ανάστροφης στροφής (β-στροφή ή στροφή φουρκέτας)

2.3 Τριτοταγής δομή

Είναι το συνολικό (τρισδιάστατο) σχήμα της πρωτεΐνης

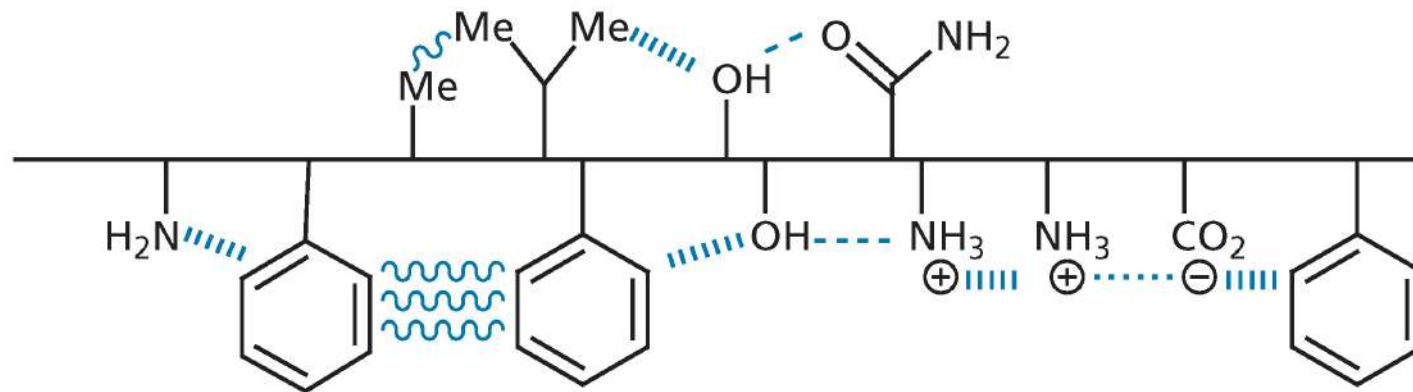
Οι πρωτεΐνες μπορούν να αναδιπλωθούν σε σφαιρικές ή ινώδεις δομές

Μεγιστοποιεί τις ευνοϊκές αλληλεπιδράσεις (**ενδομοριακοί δεσμοί**) και ελαχιστοποιεί τις αλληλεπιδράσεις άπωσης



2.3 Τριτοταγής δομή

Ο σχηματισμός της τριτοταγούς δομής ως αποτέλεσμα ενδομοριακών αλληλεπιδράσεων

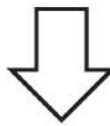


||||| Repulsive interactions

~~~~ van der Waals interactions

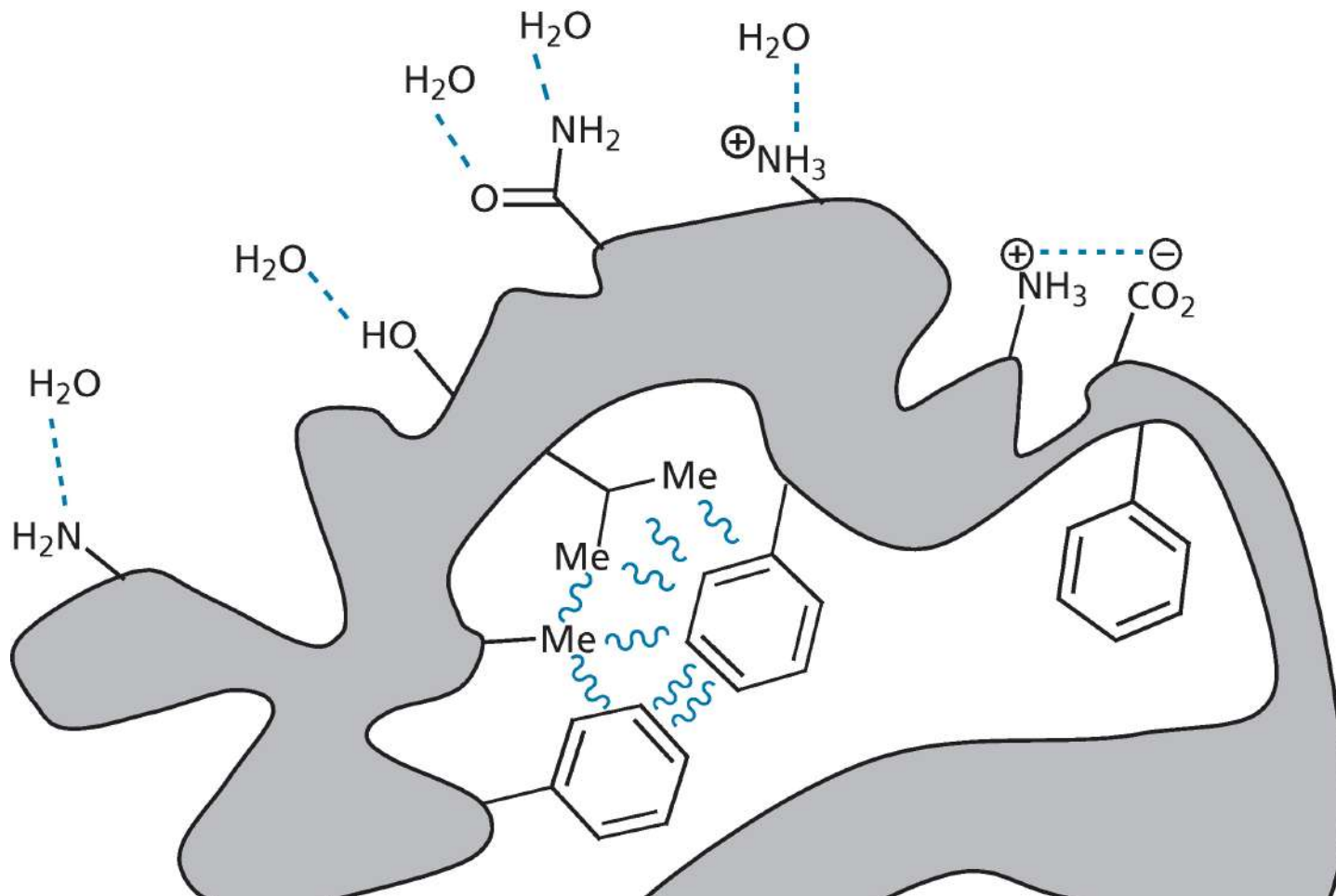
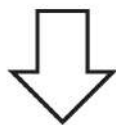
----- Hydrogen bonding interactions

..... Ionic bonding interactions



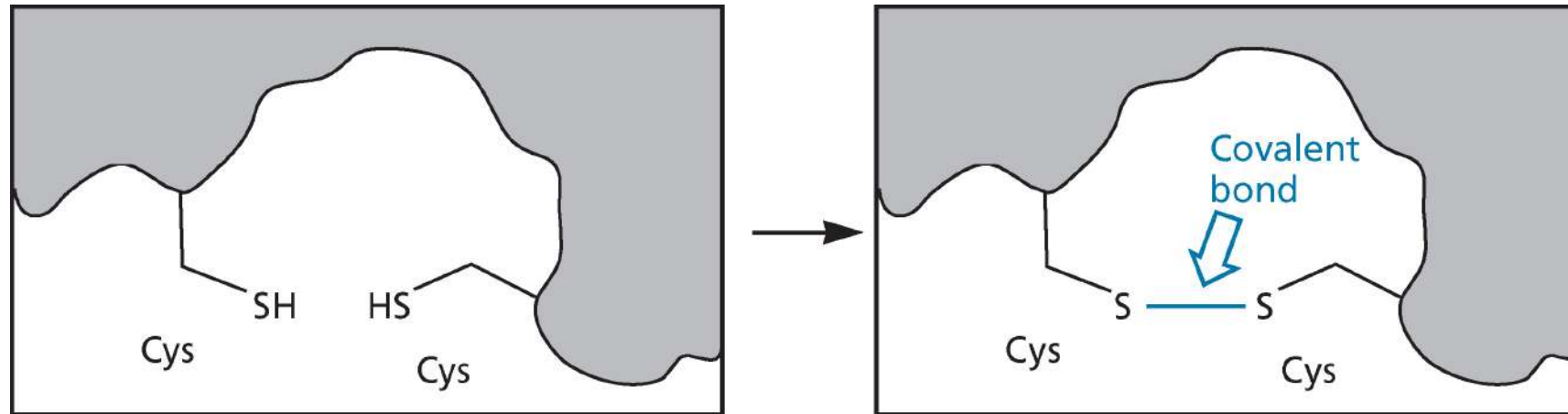


## 2.3 Τριτοταγής δομή



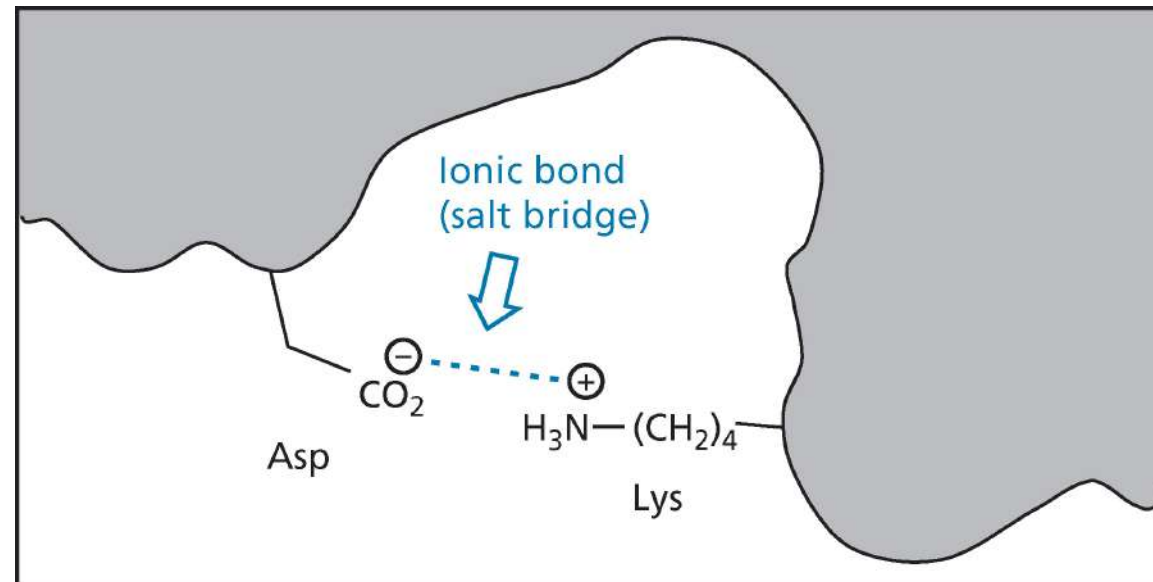
## 2.3 Τριτοταγής δομή

Ομοιοπολικοί δεσμοί – δισουλφιδικοί δεσμοί



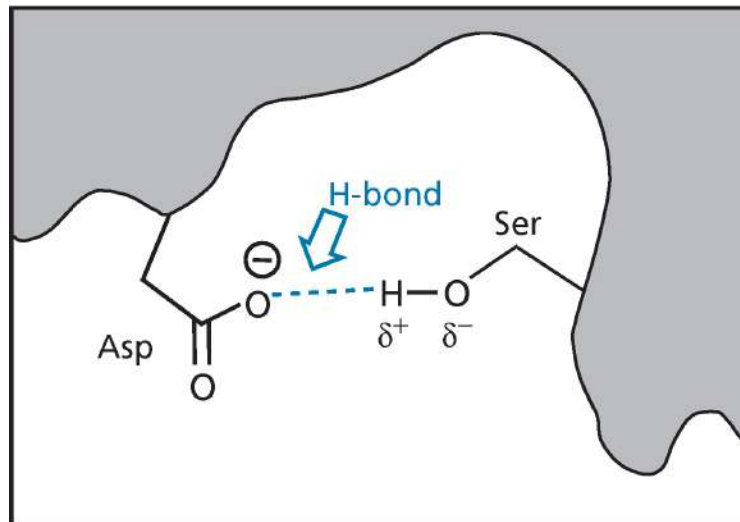
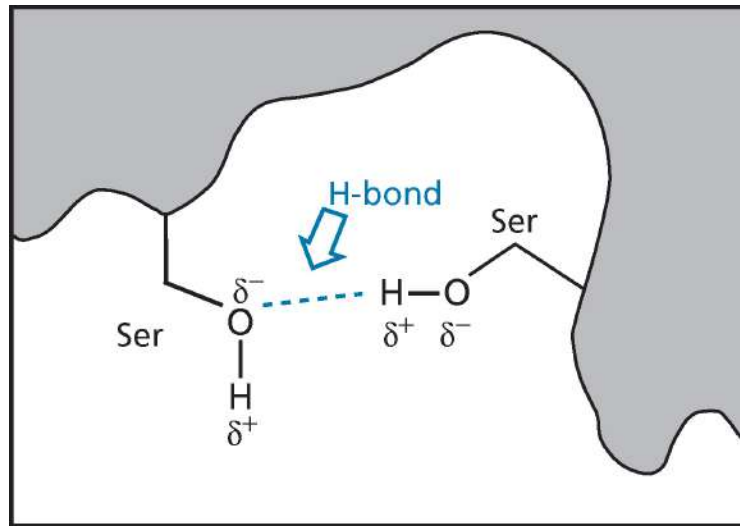
## 2.3 Τριτοταγής δομή

Ιοντικοί ή ηλεκτροστατικοί δεσμοί (γέφυρες αλάτων)



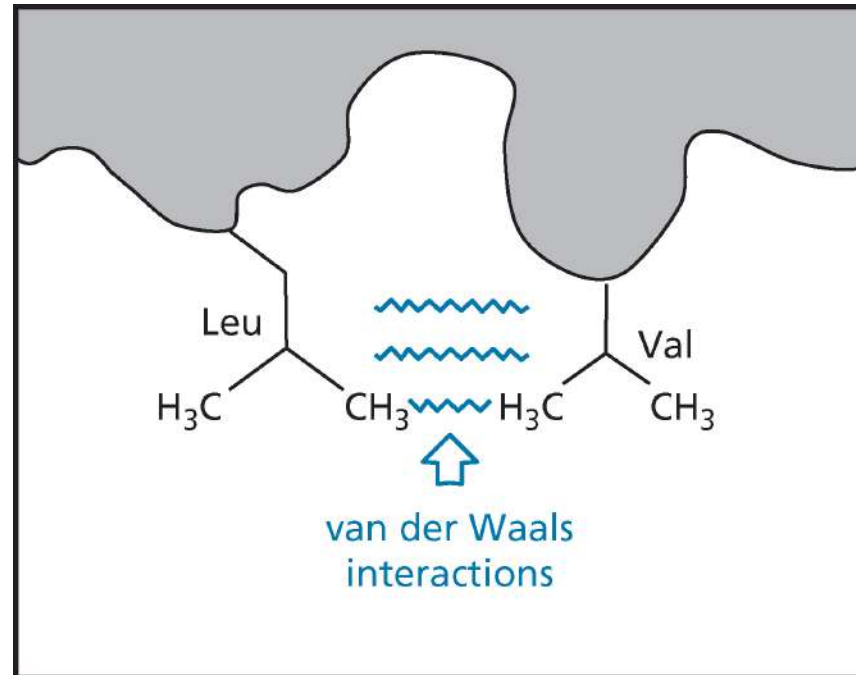
## 2.3 Τριτοταγής δομή

### Δεσμοί υδρογόνου



## 2.3 Τριτοταγής δομή

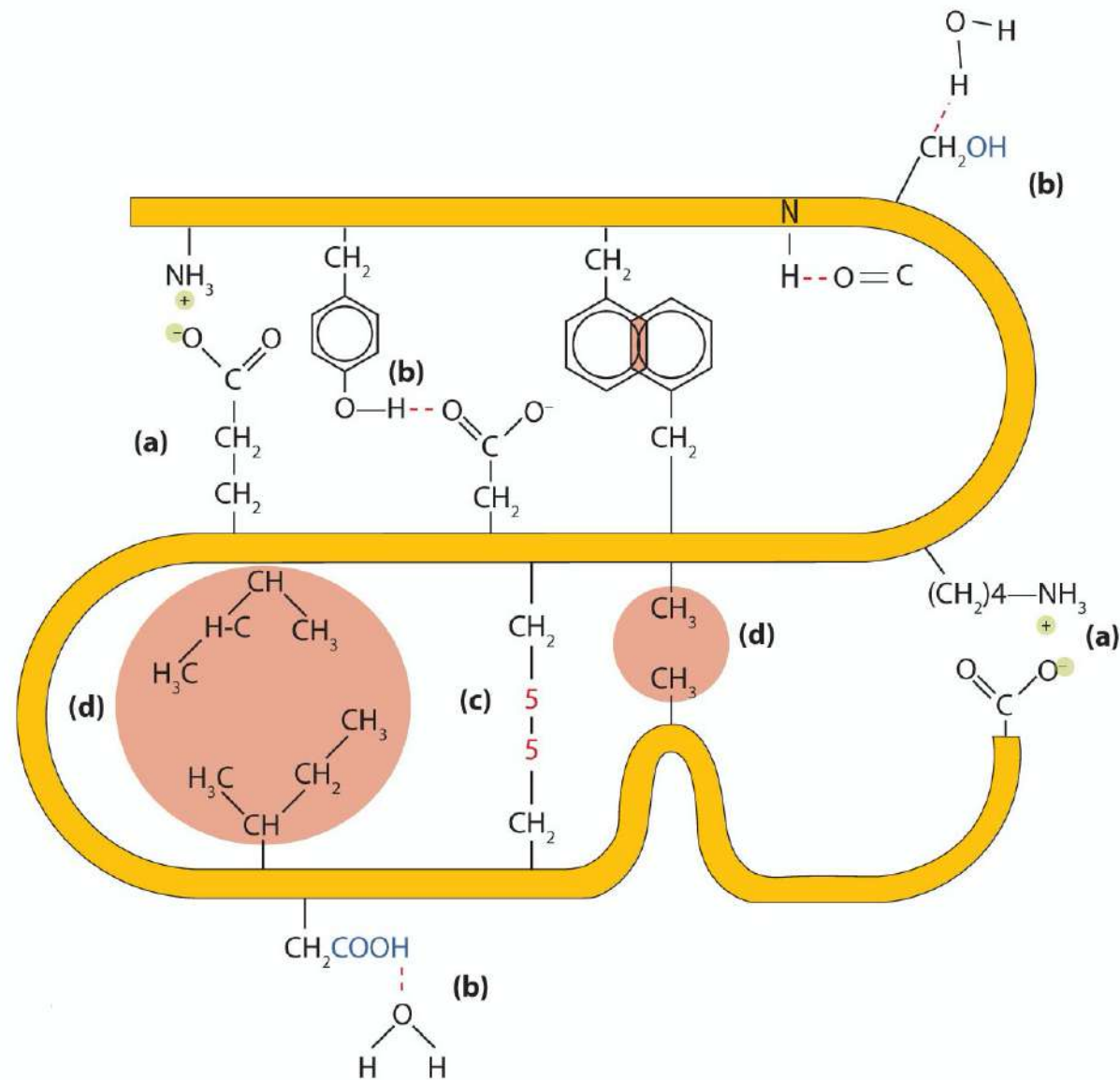
### Αλληλεπιδράσεις Van der Waals



## 2.3 Τριτοταγής δομή

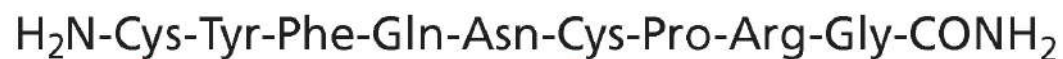
Η σχετική σημασία των δεσμικών αλληλεπιδράσεων

Όσο πιο ισχυρές τόσο πιο σημαντικές;

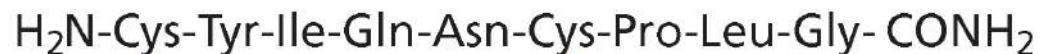


## 2.3 Τριτοταγής δομή

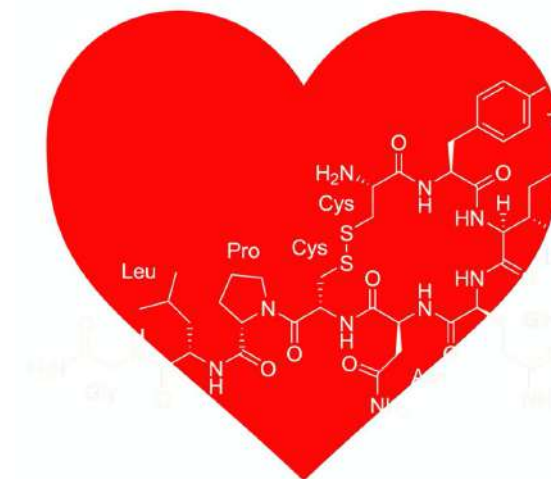
Οι δισουλφιδικοί δεσμοί είναι επίσης σημαντική σε μικρά πεπτίδια



Vasopressin



Oxytocin



Ωστόσο, στην πλειονότητα των πρωτεϊνών οι δισουλφιδικοί δεσμοί έχουν μικρό ρόλο στον έλεγχο της τριτοταγούς δομής



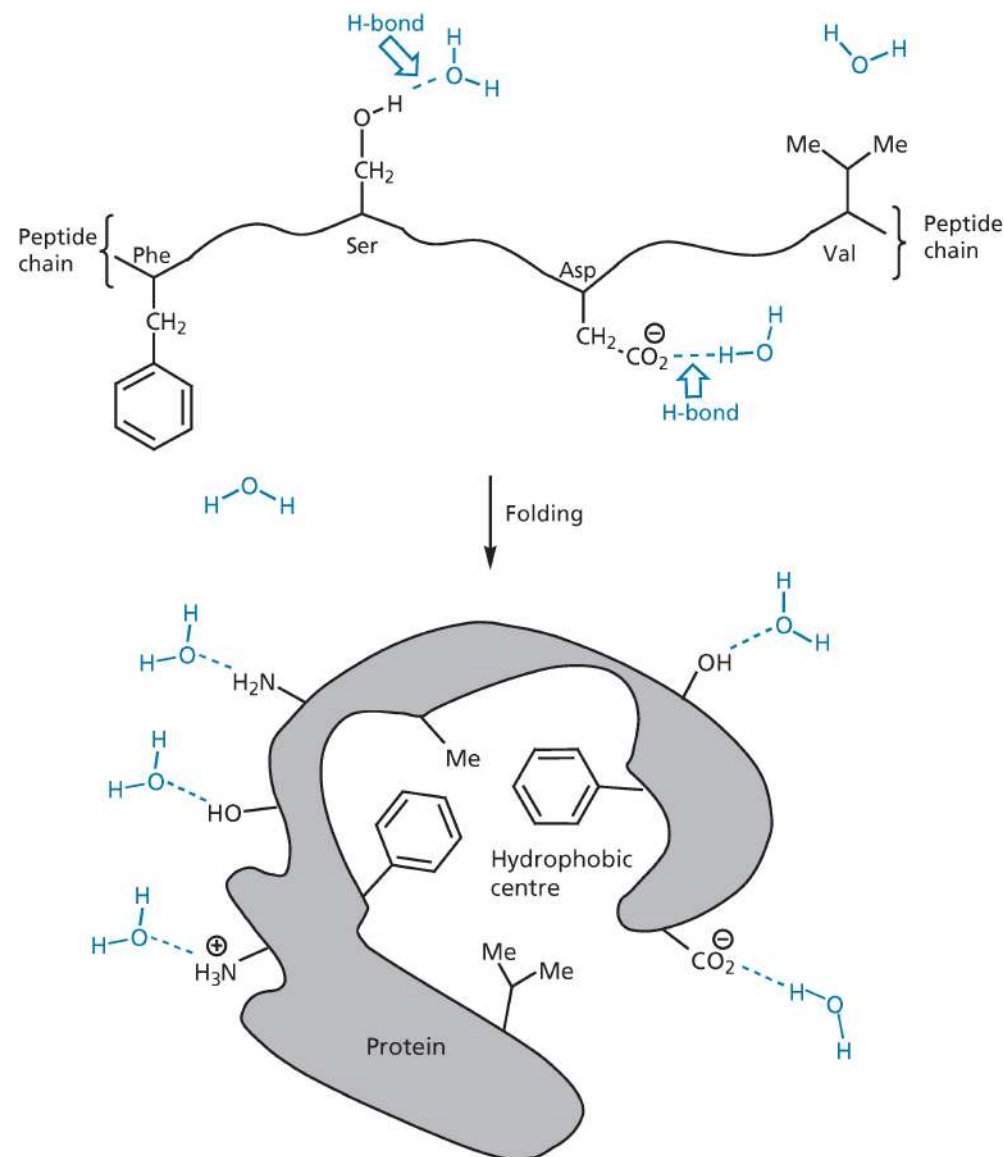
## 2.3 Τριτοταγής δομή

Στο υδάτινο περιβάλλον, η αναδίπλωση των πρωτεϊνών ωθείται από την τάση των υδρόφοβων αμινοξέων να απομακρύνονται από το νερό

Σχηματίζουν κοιλότητες

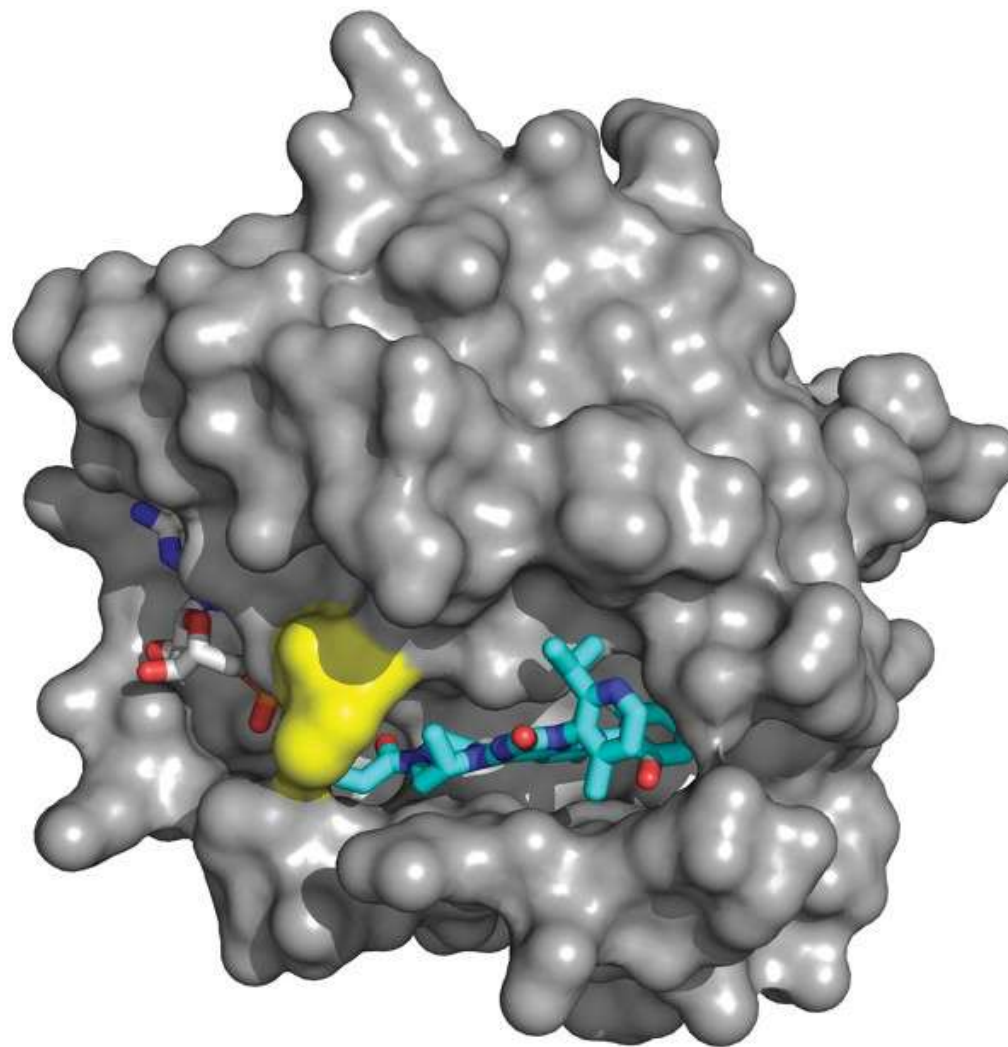
Στα ένζυμα: **ενεργό κέντρο**

Στις άλλες πρωτεΐνες: **θέσεις πρόσδεσης**



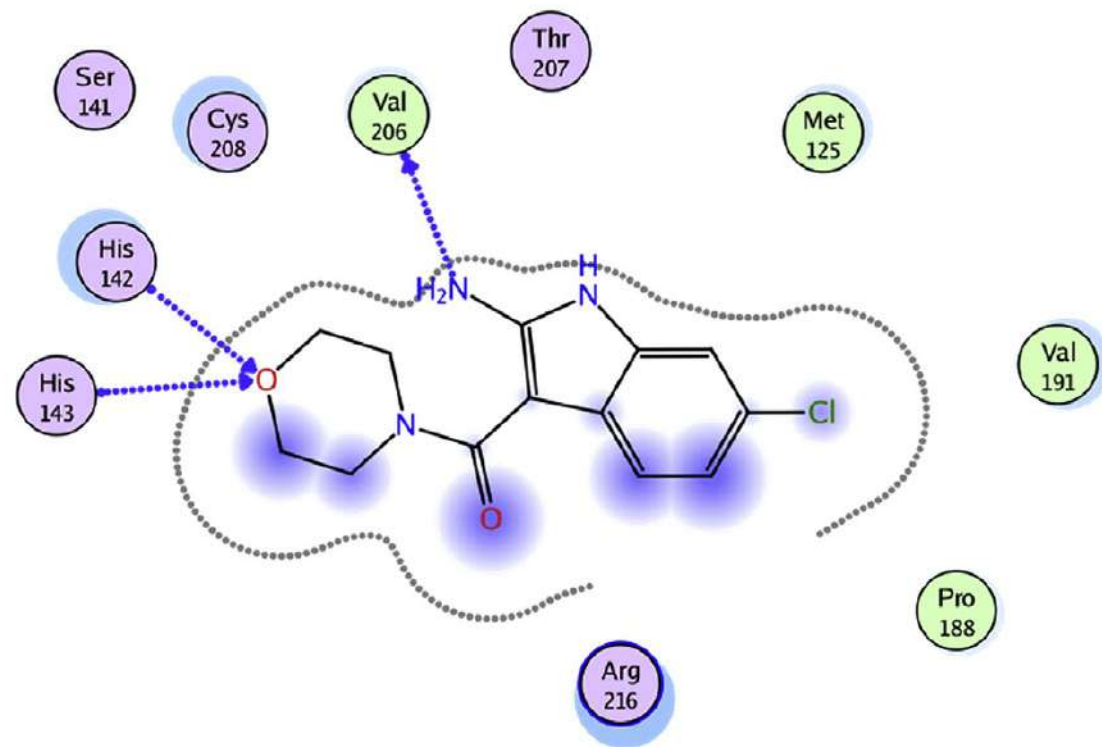
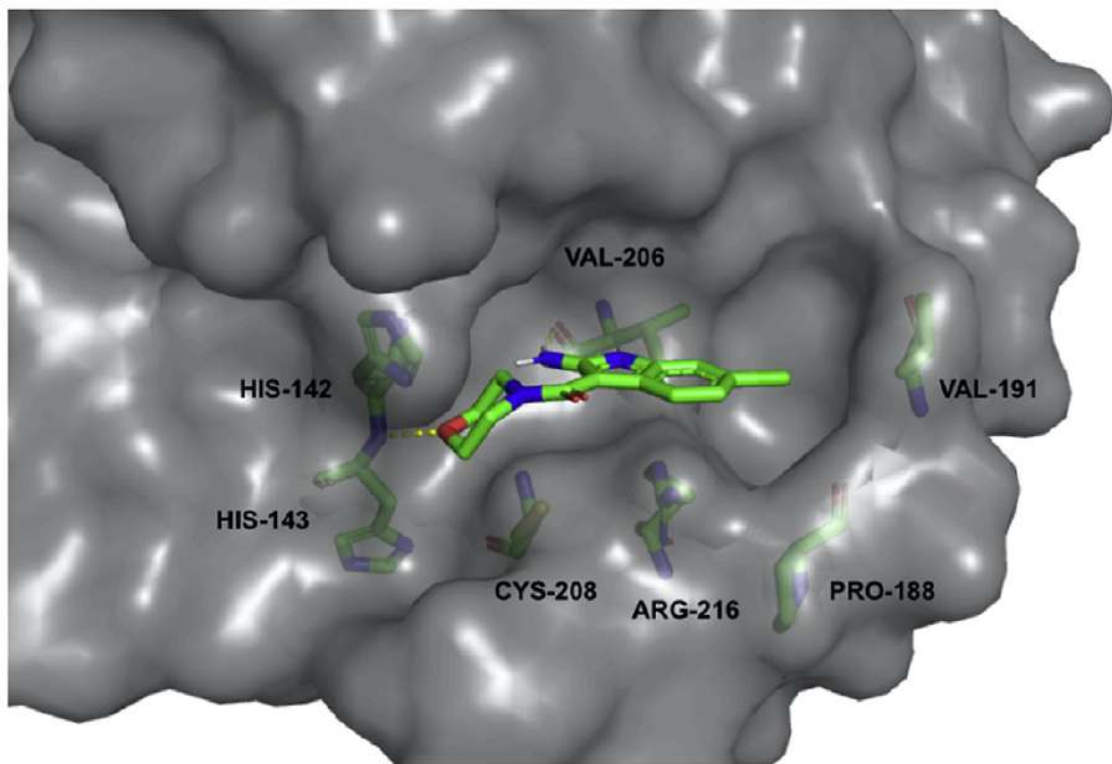
## 2.3 Τριτοταγής δομή

Ενεργό κέντρο/ θέση πρόσδεσης



## 2.3 Τριτοταγής δομή

Ενεργό κέντρο/ θέση πρόσδεσης

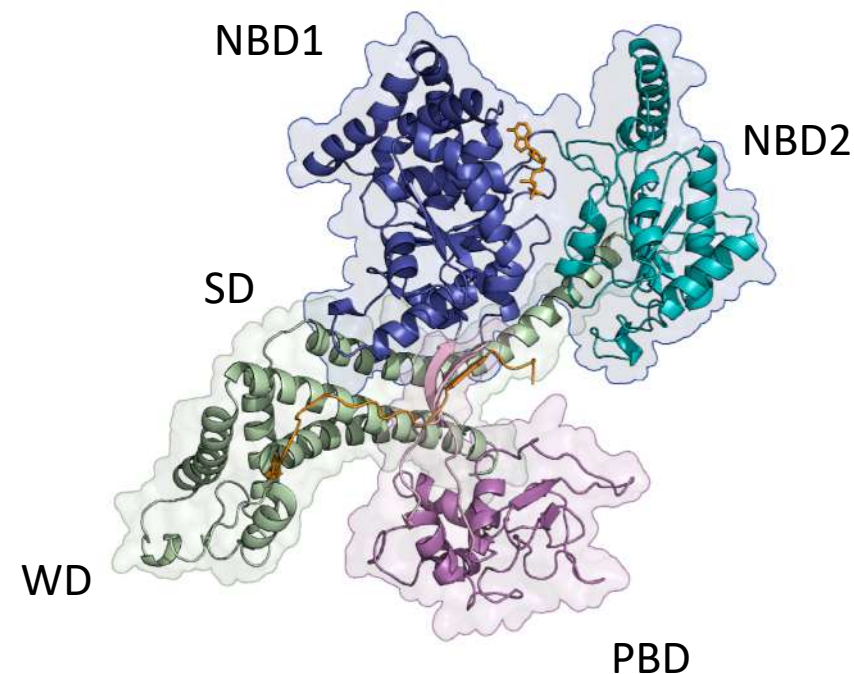
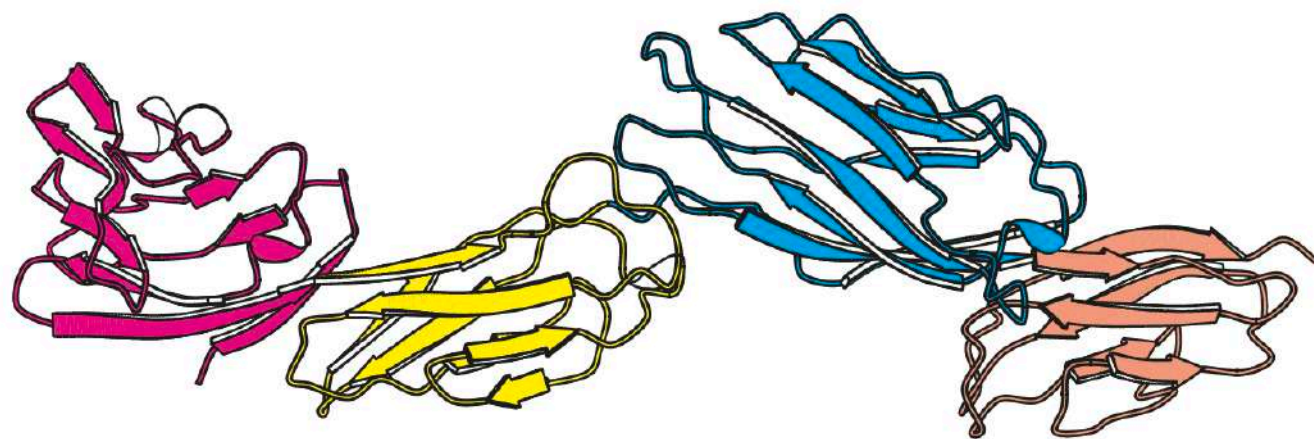


## 2.3 Τριτοταγής δομή

### Επικράτειες (domains)

Μερικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες αναδιπλώνονται σε δύο ή περισσότερες συμπαγείς περιοχές οι οποίες ενώνονται μεταξύ τους με εύκαμπα τμήματα πολυπεπτιδικής αλυσίδας

30 έως 400 αμινοξέα

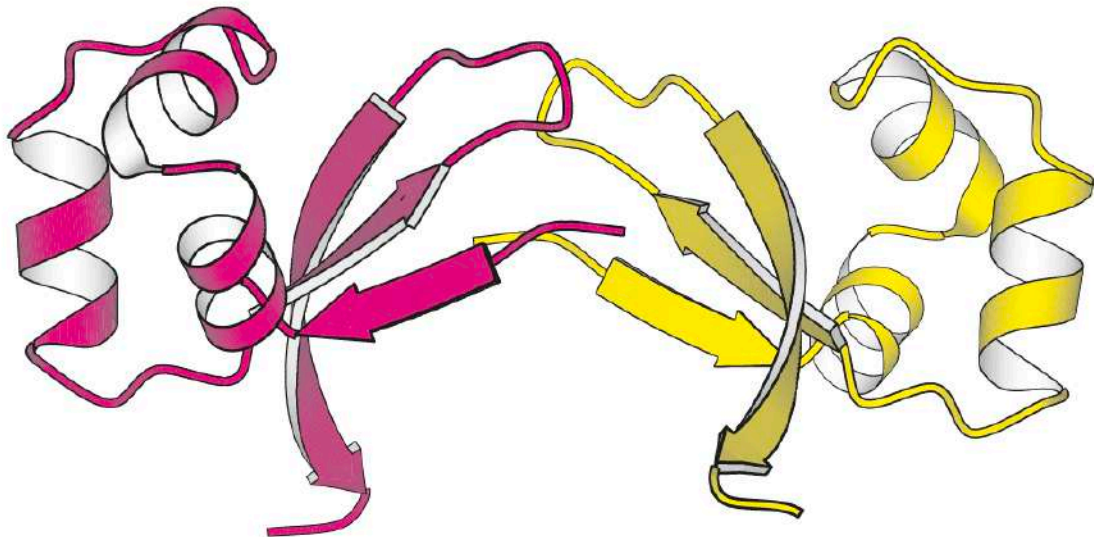




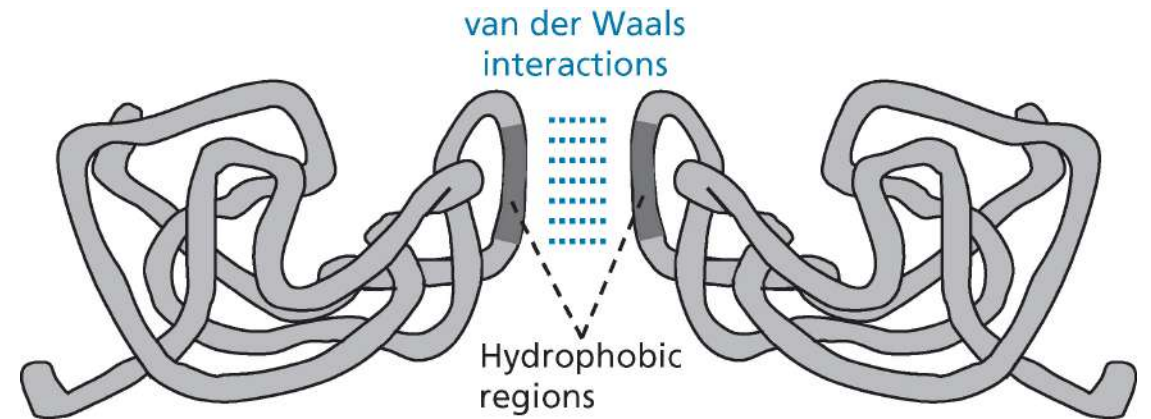
## 2.4 Τεταρτοταγής δομή

Οργάνωση πρωτεϊνικών υπομονάδων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους

Πρωτεΐνες που έχουν περισσότερες από μία πολυπεπτιδικές αλυσίδες

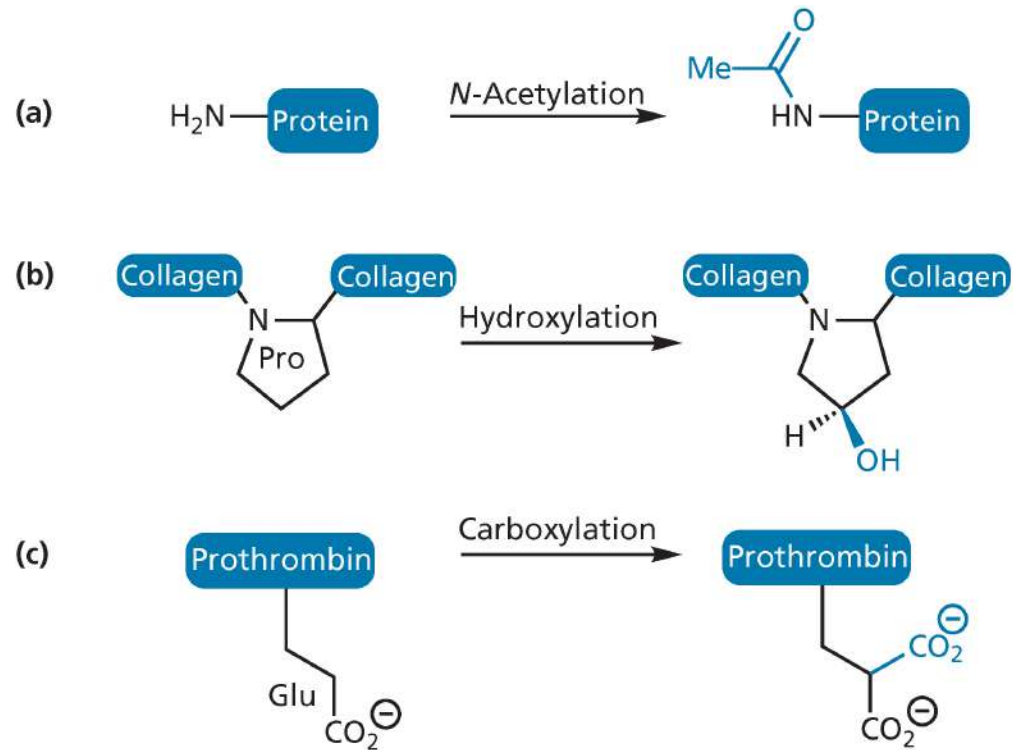


Διμερές  
αποτελείται από δύο ίδιες υπομονάδες

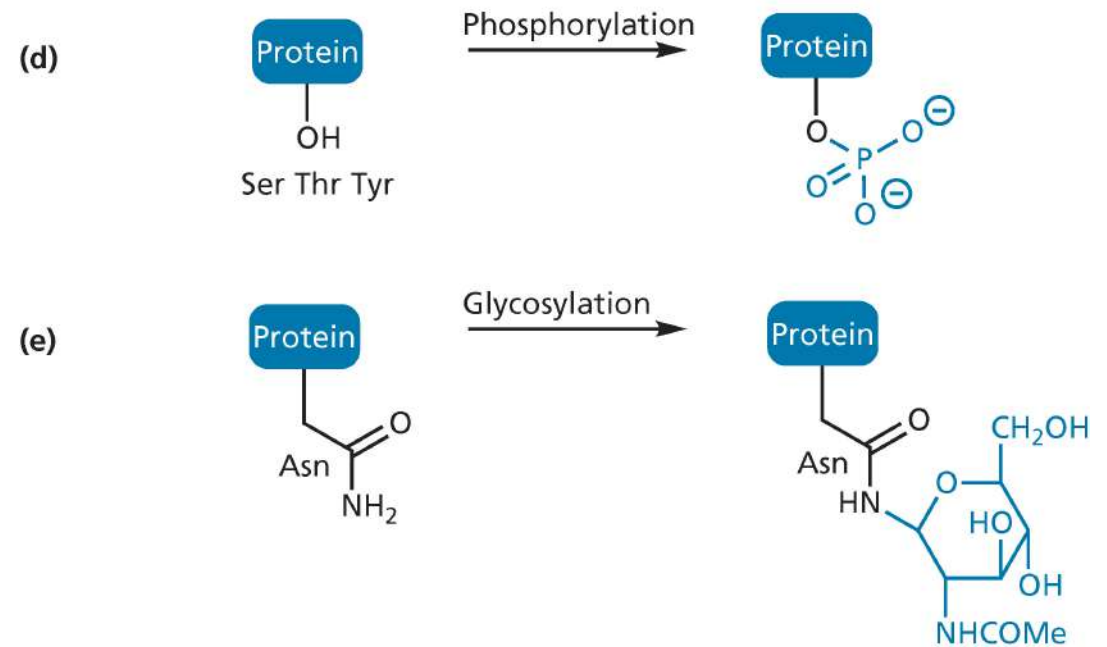


## 2.5 Μεταφραστικές τροποποιήσεις

Τροποποιήσεις των πρωτεϊνών μετά την μετάφραση



Τι είναι η μετάφραση και που γίνεται;



## 2.5 Μεταφραστικές τροποποιήσεις

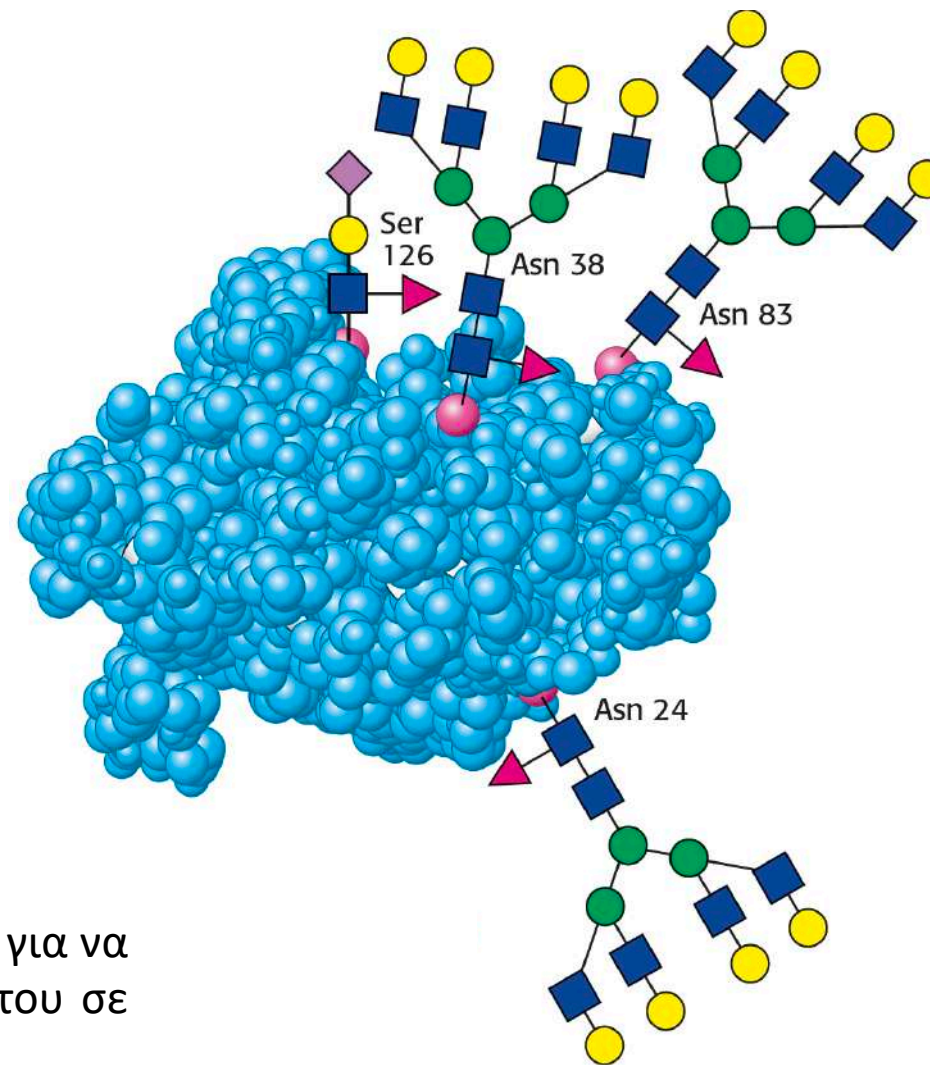
Η γλυκοπρωτεΐνη ερυθροποιητίνη (EPO) είναι μία ζωτική ορμόνη

Παράγεται από τους νεφρούς και διεγείρει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων

Δυνατότητα ανασυνδυασμένης EPO

Θεραπεία στην αναιμία

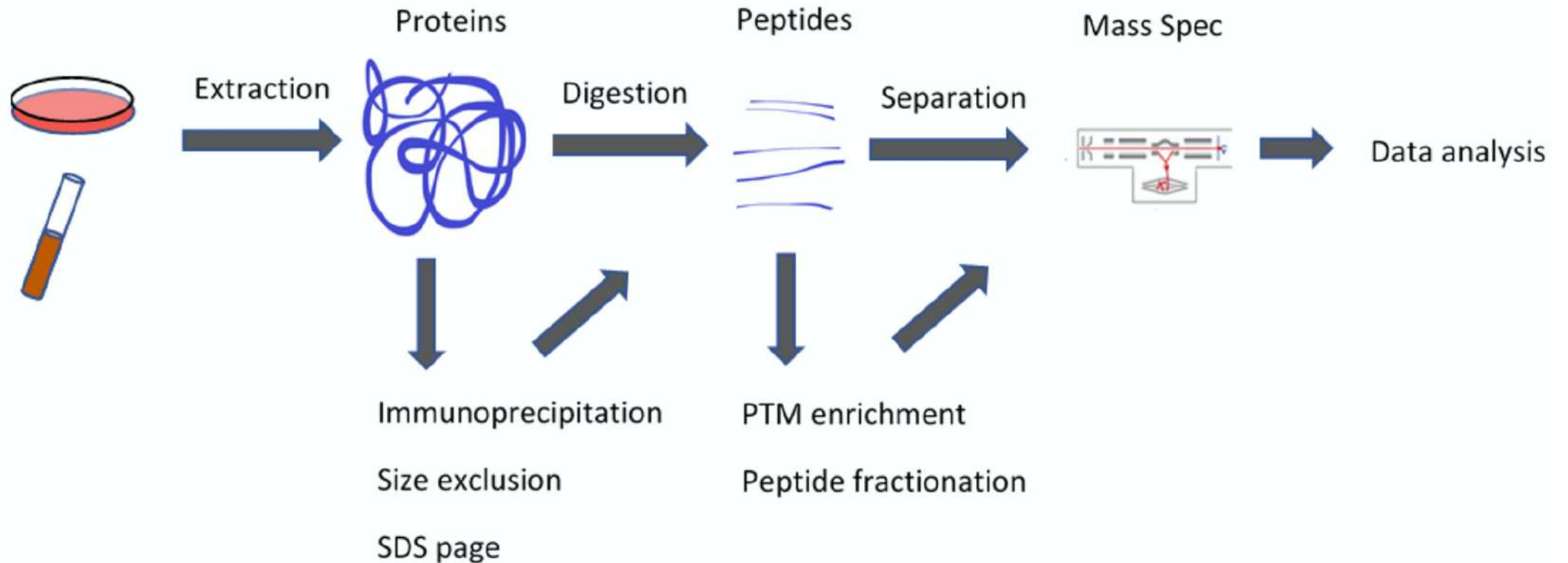
Μερικοί αθλητές αγωνισμάτων αντοχής έχουν χρησιμοποιήσει EPO για να αυξήσουν τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ως εκ τούτου σε αύξηση μεταφοράς  $O_2$  (ντόπινγκ)





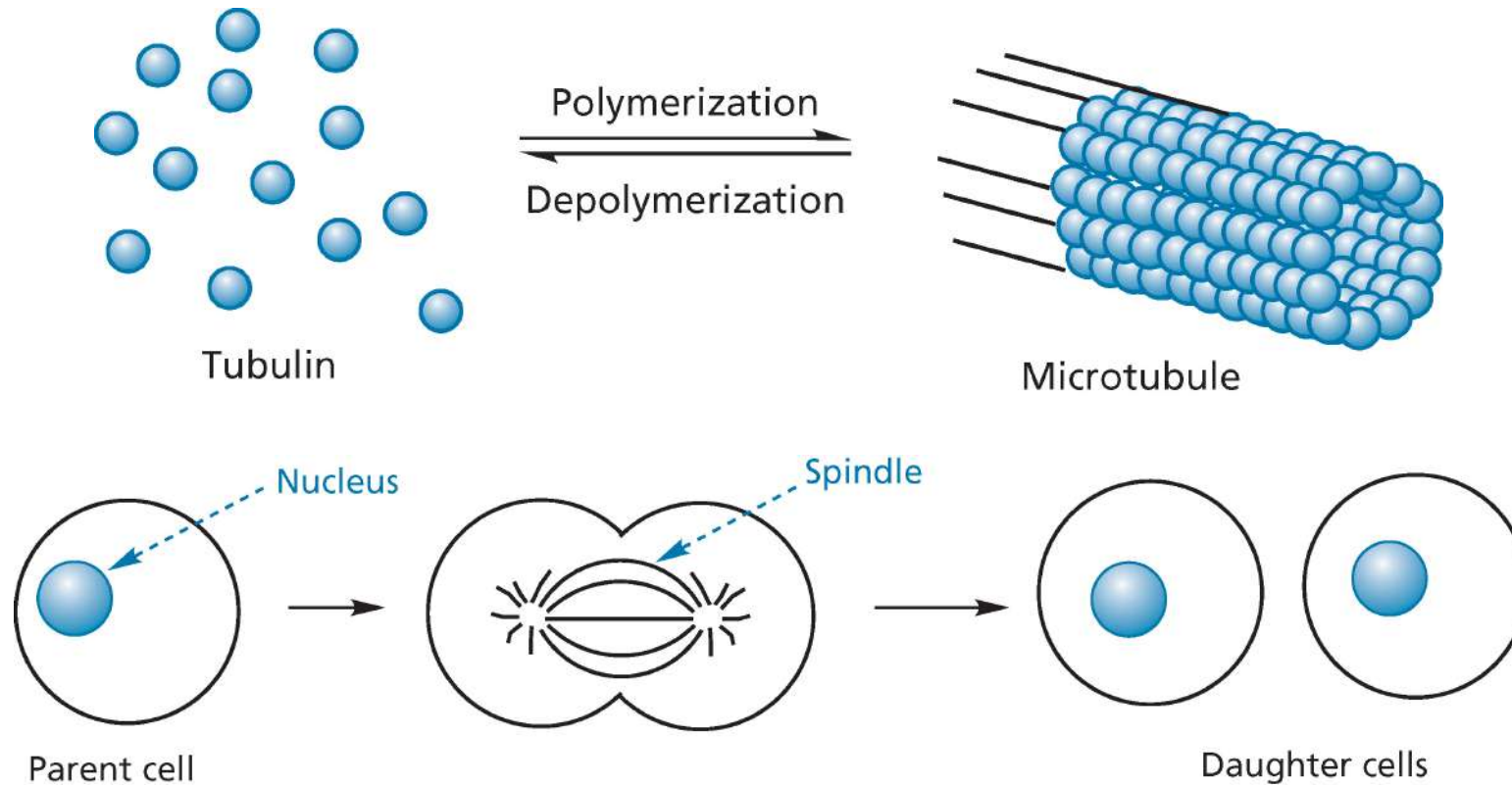
## 2.6 Πρωτεομική

Ταυτοποίηση των πρωτεϊνών που βρίσκονται σε κάθε κύτταρο του σώματος και κυρίως στο τρόπο που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους



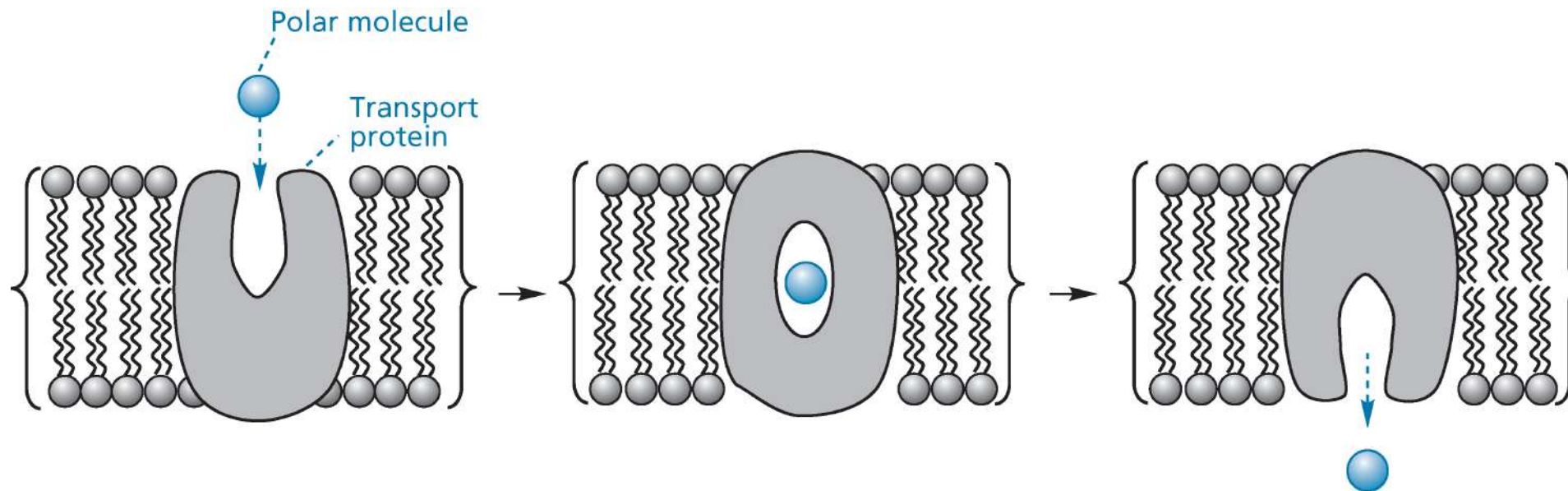
## 2.7 Πρωτεϊνική λειτουργία

- Δομικές πρωτεΐνες - Τουμπουλίνη



## 2.7 Πρωτεϊνική λειτουργία

- Πρωτεΐνες μεταφοράς



- Ένζυμα και υποδοχείς
- Διάφορες πρωτεΐνες και αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών

Μελετώντας της πρωτεΐνες

Γενικές πληροφορίες

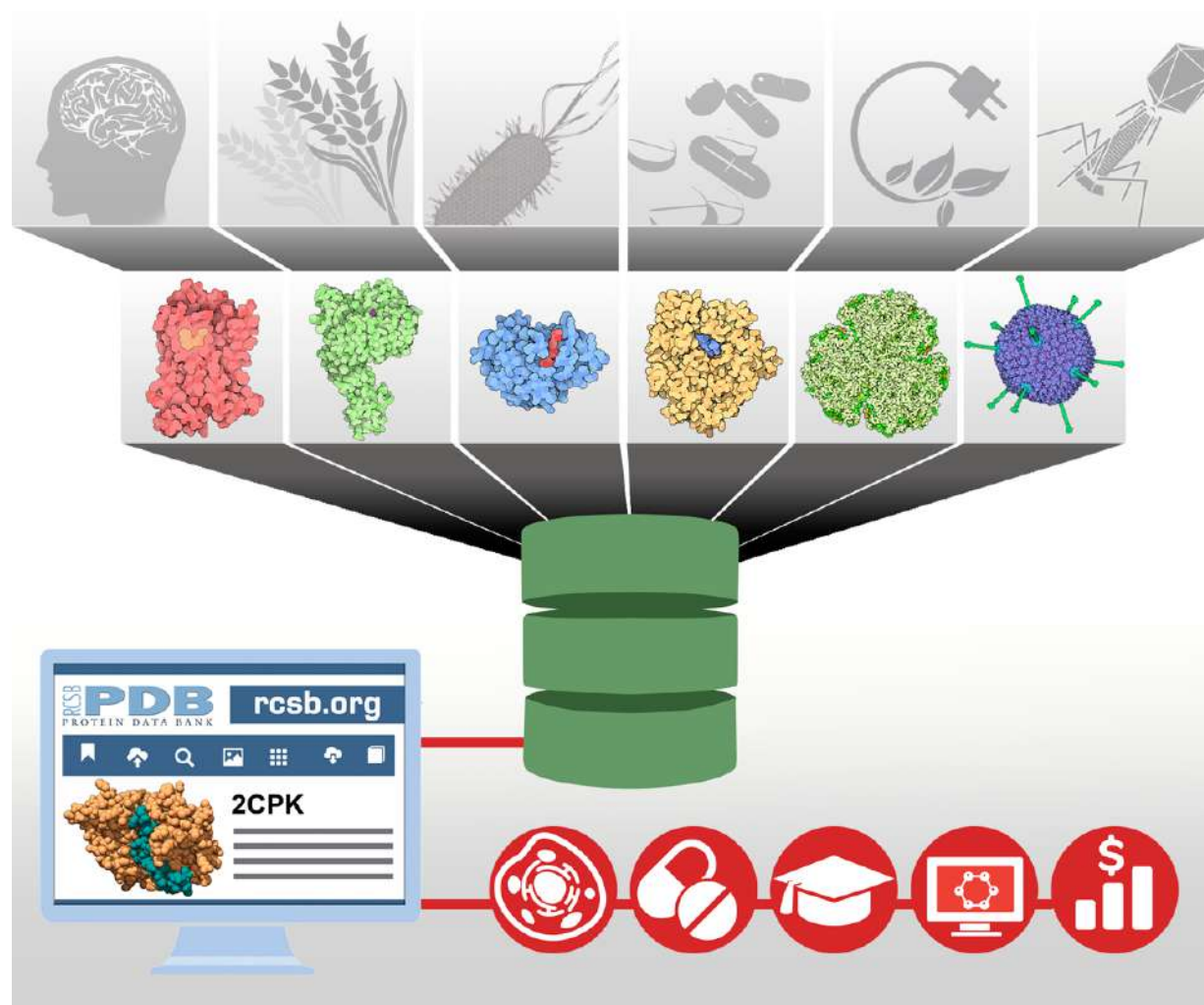


THE HUMAN PROTEIN ATLAS 

# Μελετώντας της πρωτεΐνες

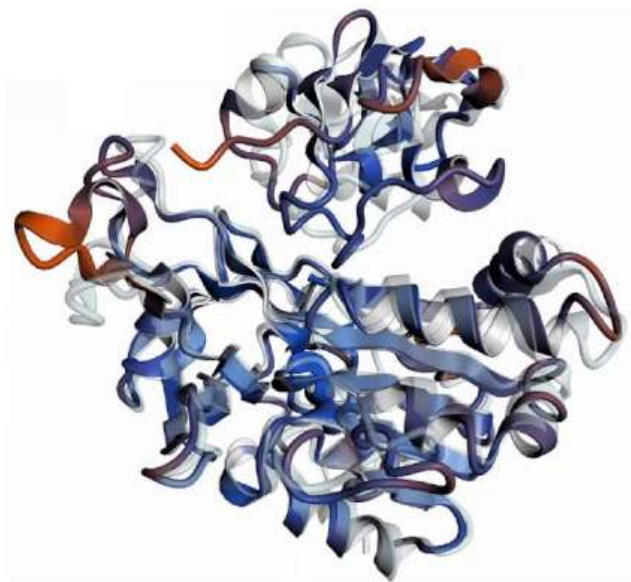
Δομή – X-ray

RCSB **PDB**  
PROTEIN DATA BANK



## Μελετώντας της πρωτεΐνες

Δομή – Πρόβλεψη δομής πρωτεϊνών και ομόλογα μοντέλα



## **SWISS-MODEL**

HOMOLOGY MODELLING OF PROTEIN STRUCTURES AND COMPLEXES





## Μελετώντας της πρωτεΐνες

Δομή – Πρόβλεψη δομής πρωτεϊνών

# AlphaFold Protein Structure Database

Developed by DeepMind and EMBL-EBI

Search for protein, gene, UniProt accession or organism BETA Search

Examples: [Free fatty acid receptor 2](#) [At1g58602](#) [Q5VSL9](#) [E. coli](#) Help: [AlphaFold DB search help](#)

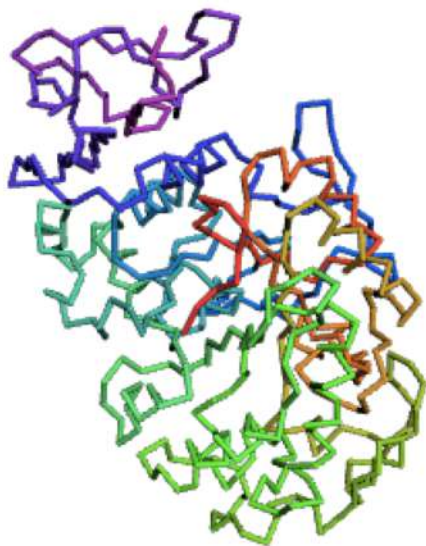
Feedback on structure: [Contact DeepMind](#)



## Μελετώντας της πρωτεΐνες

Πρωτεϊνική δυναμική – Online tools

# PDBflex



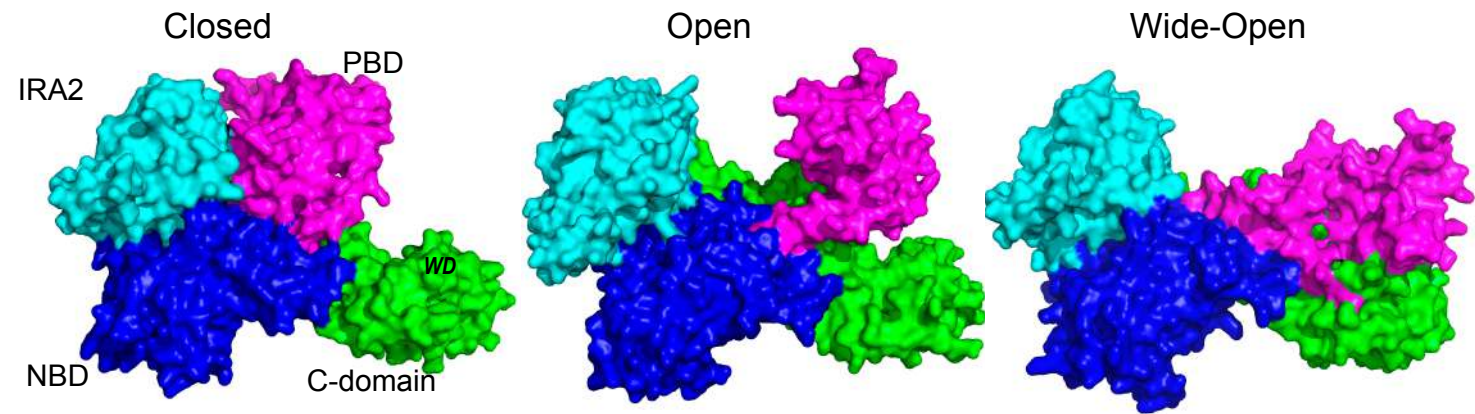
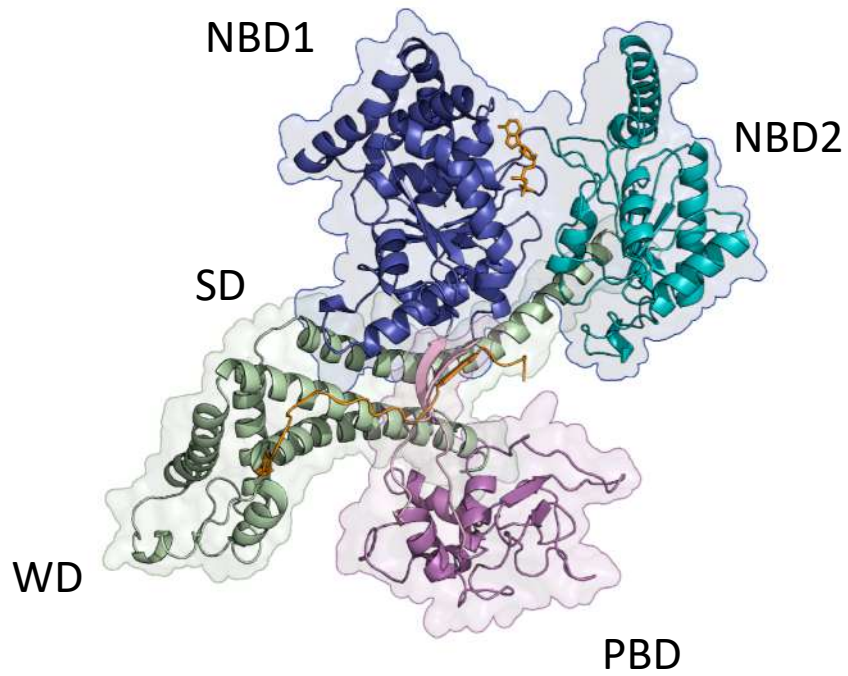
Search

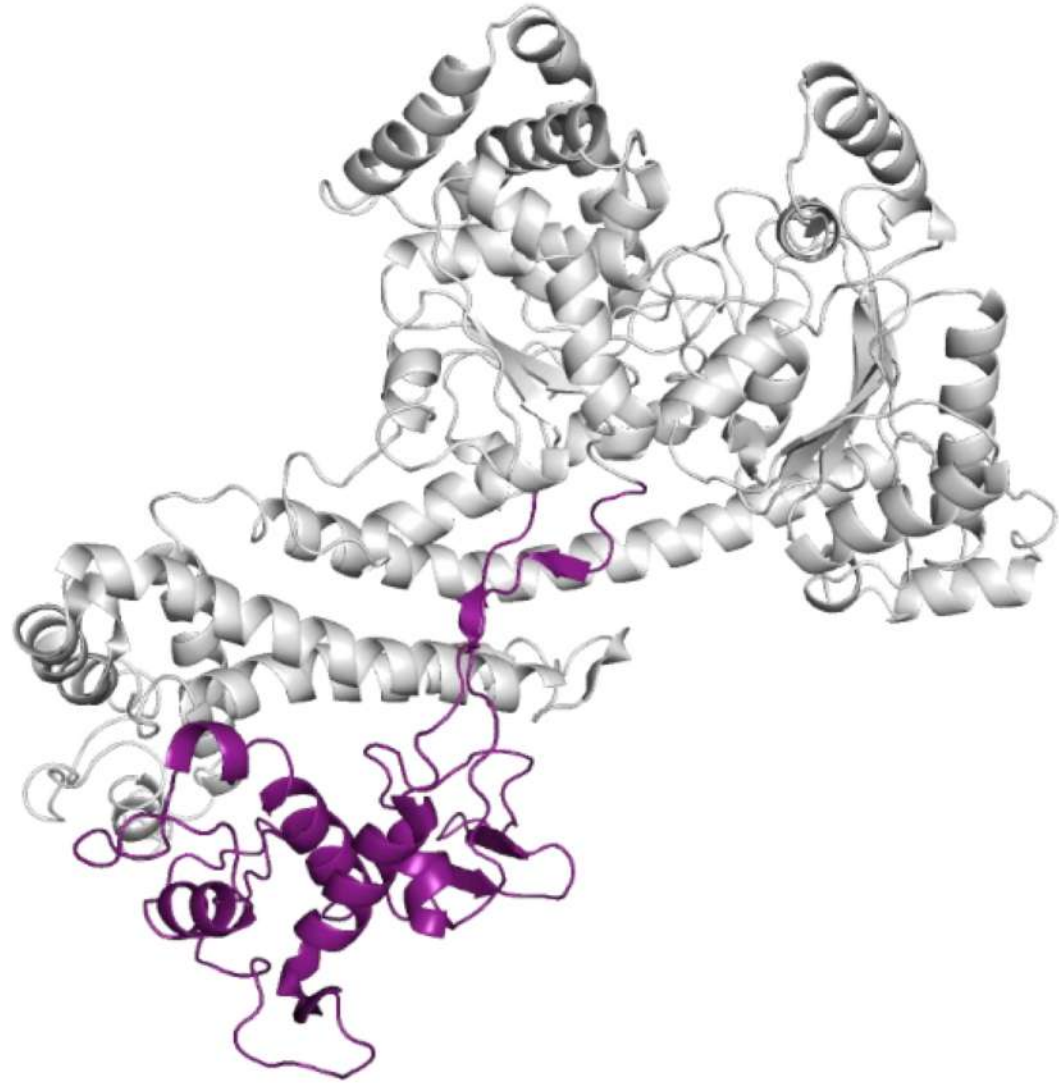
Enter PDB&Chain (1a50A), a [Fasta sequence](#) or a [Keyword](#)

Search by

# Μελετώντας της πρωτεΐνες

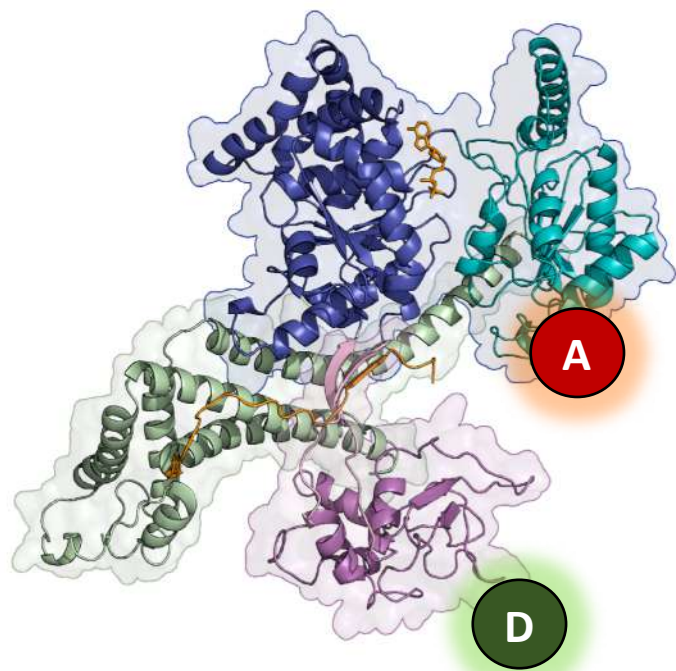
Πρωτεϊνική δυναμική – Υπολογιστικά μοντέλα



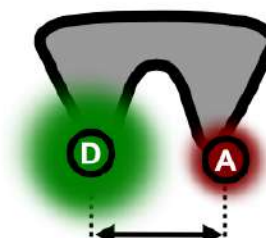


# Μελετώντας της πρωτεΐνες

Πρωτεϊνική δυναμική – Βιοφυσική (π.χ. smFRET)



low FRET



high FRET

