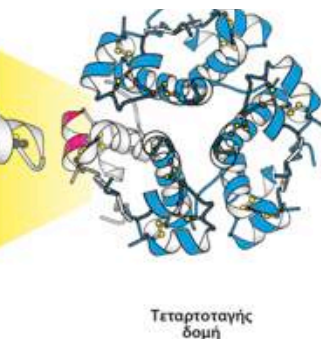


# Βιοχημεία I

## Κεφάλαιο 2

### Δομή και λειτουργία των πρωτεϊνών

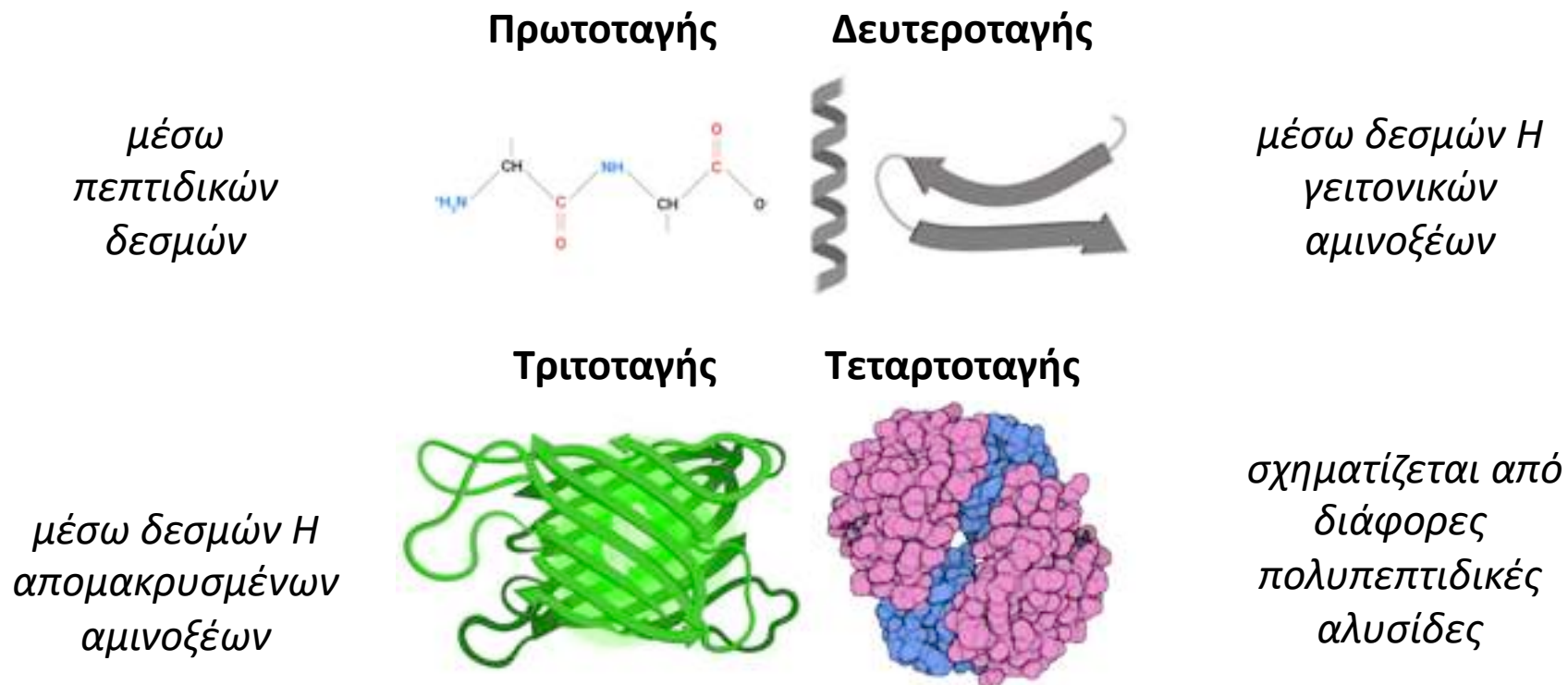


Οι πρωτεΐνες είναι τα πιο πολυδύναμα μακρομόρια στους ζώντες οργανισμούς και εξυπηρετούν βασικές λειτουργίες σε όλες σχεδόν τις βιολογικές διεργασίες.

- καταλύτες
- μεταφέρουν και αποθηκεύουν άλλα μόρια όπως το  $O_2$
- παρέχουν μηχανική στήριξη και ανοσοπροστασία
- δημιουργούν κίνηση
- διαβιβάζουν νευρικές ώσεις
- ρυθμίζουν την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση.

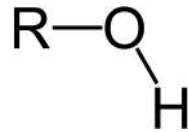
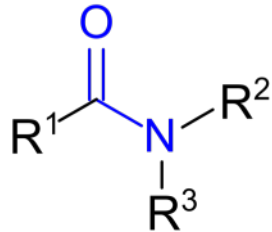
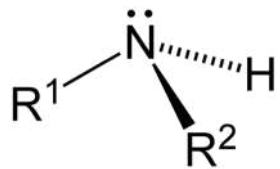
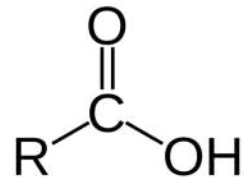
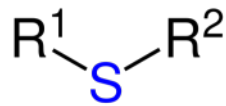
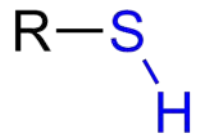
Διάφορες βασικές ιδιότητες επιτρέπουν στις πρωτεΐνες να συμμετέχουν σε ένα τόσο ευρύ φάσμα λειτουργιών:

1. Οι πρωτεΐνες είναι γραμμικά πολυμερή δομούμενα από μονομερή που ονομάζονται αμινοξέα



Διάφορες βασικές ιδιότητες επιτρέπουν στις πρωτεΐνες να συμμετέχουν σε ένα τόσο ευρύ φάσμα λειτουργιών:

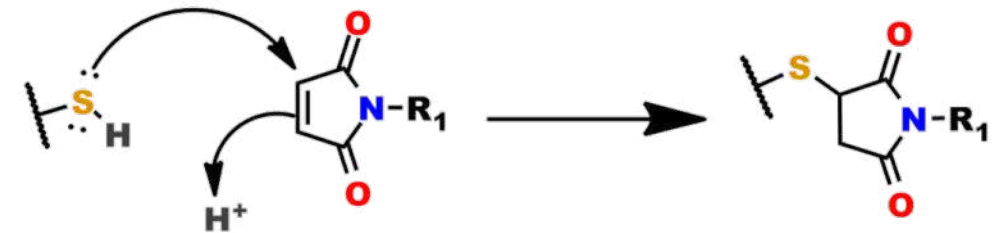
2. Οι πρωτεΐνες περιέχουν μια μεγάλη σειρά λειτουργικών ομάδων



Οι λειτουργικές αυτές ομάδες ερμηνεύουν το φάσμα των λειτουργιών των πρωτεϊνών!

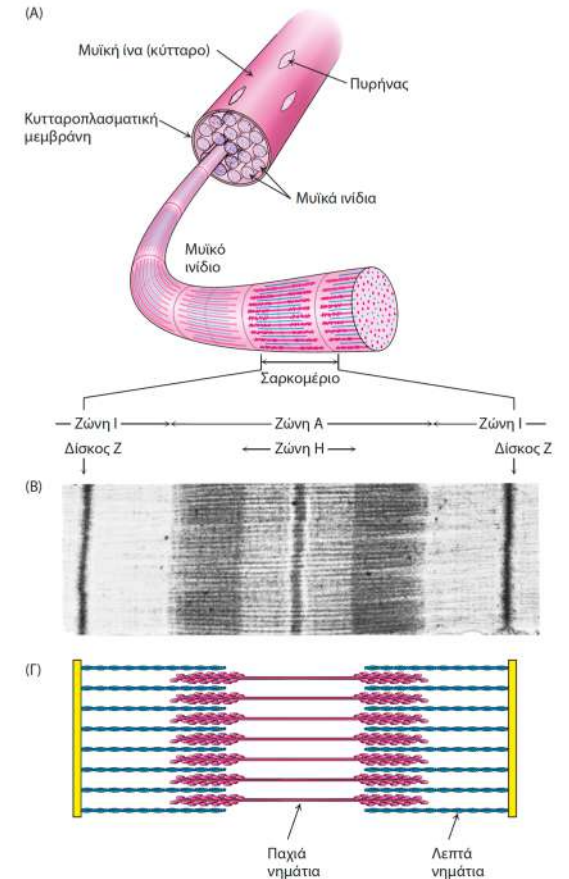
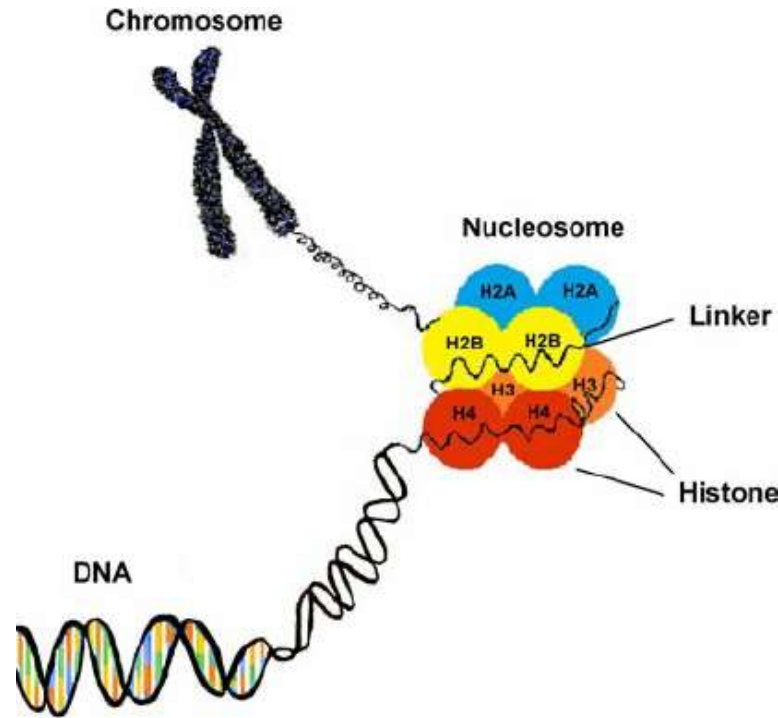
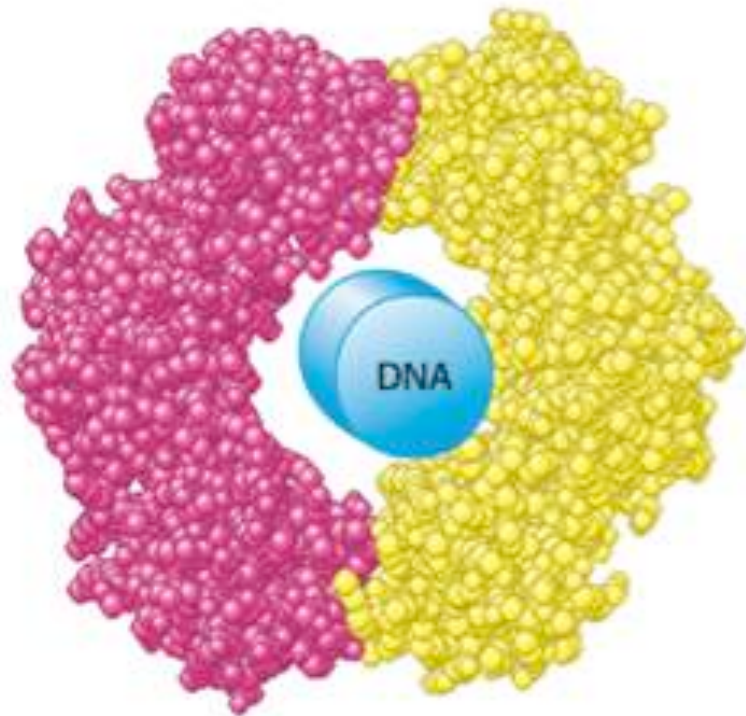
Επίσης...

π.χ.



Διάφορες βασικές ιδιότητες επιτρέπουν στις πρωτεΐνες να συμμετέχουν σε ένα τόσο ευρύ φάσμα λειτουργιών:

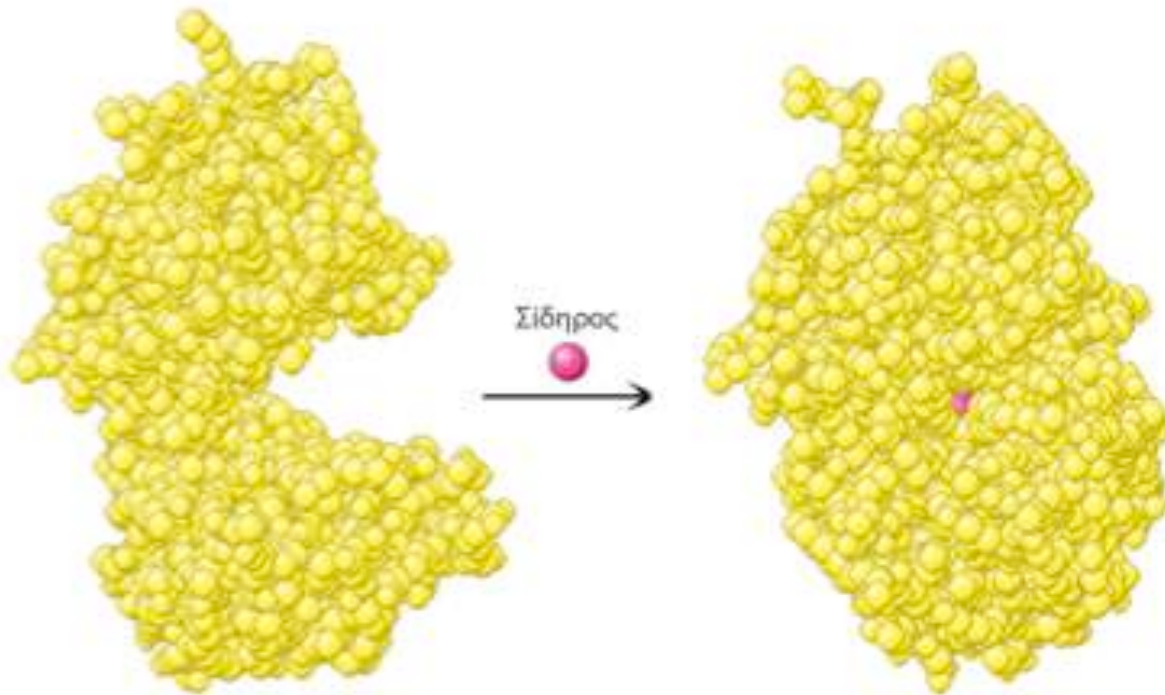
3. Οι πρωτεΐνες μπορούν να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους και με άλλα βιολογικά μακρομόρια, για να δημιουργήσουν πολύπλοκα συγκροτήματα



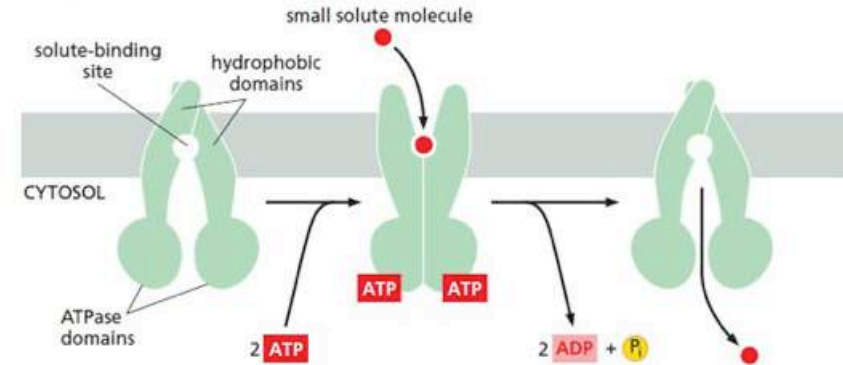


Διάφορες βασικές ιδιότητες επιτρέπουν στις πρωτεΐνες να συμμετέχουν σε ένα τόσο ευρύ φάσμα λειτουργιών:

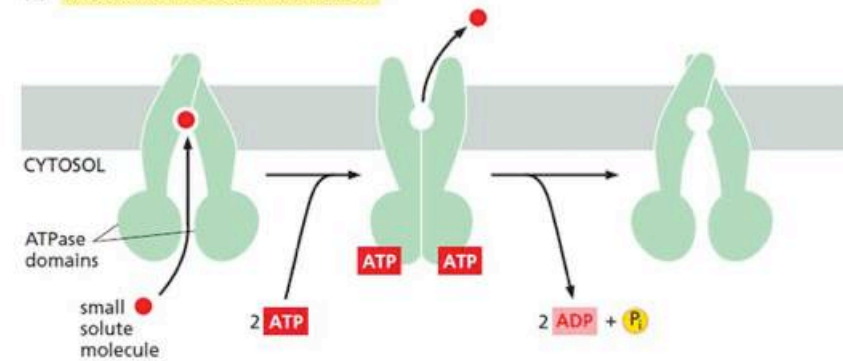
4. Μερικές πρωτεΐνες είναι σχεδόν άκαμπτες, ενώ άλλες εμφανίζουν αξιοσημείωτη ευκαμψία



(A) A BACTERIAL ABC TRANSPORTER



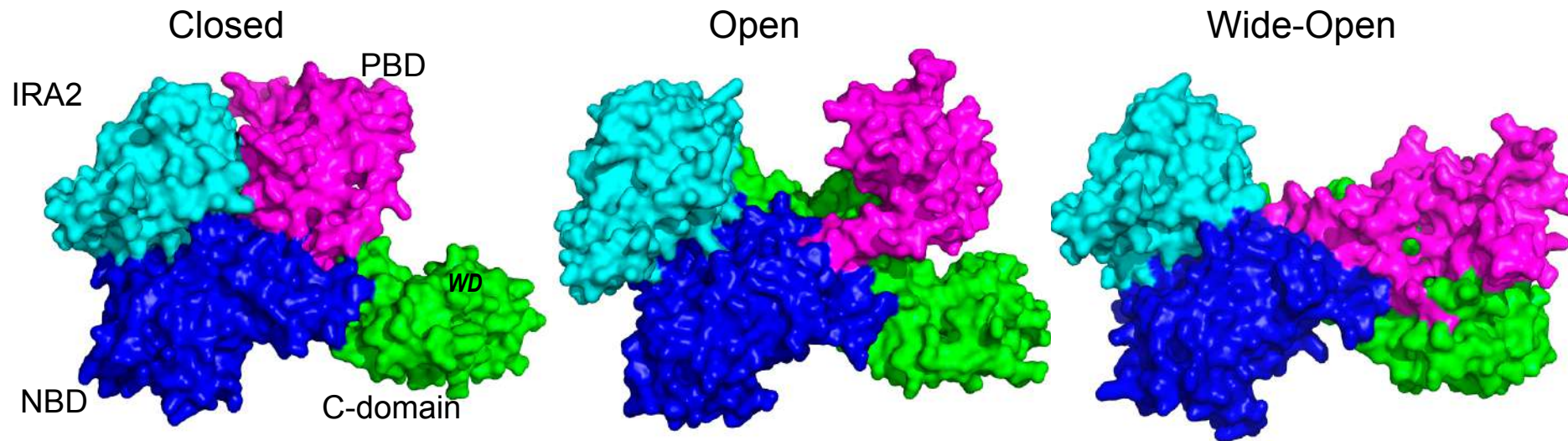
(B) A EUKARYOTIC ABC TRANSPORTER

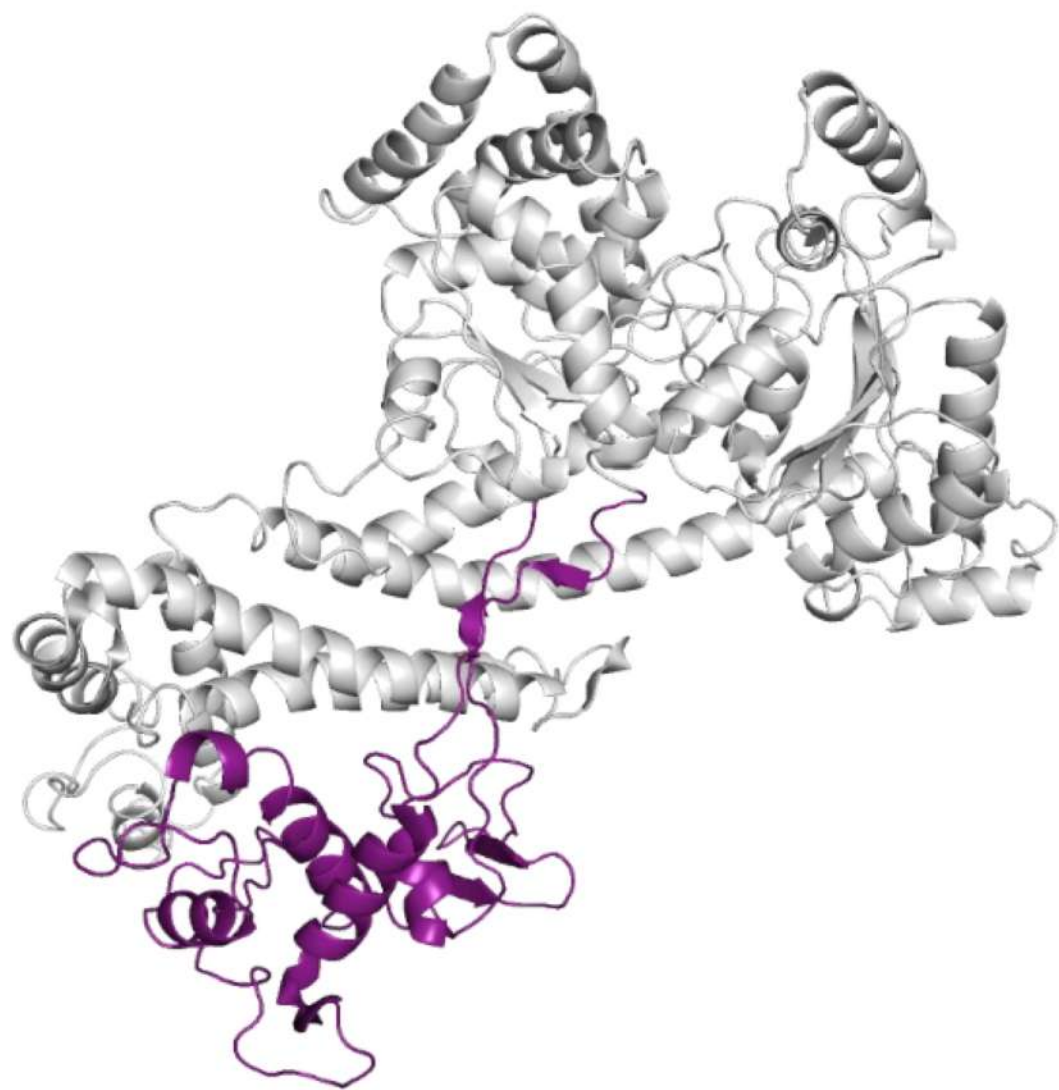


Διάφορες βασικές ιδιότητες επιτρέπουν στις πρωτεΐνες να συμμετέχουν σε ένα τόσο ευρύ φάσμα λειτουργιών:

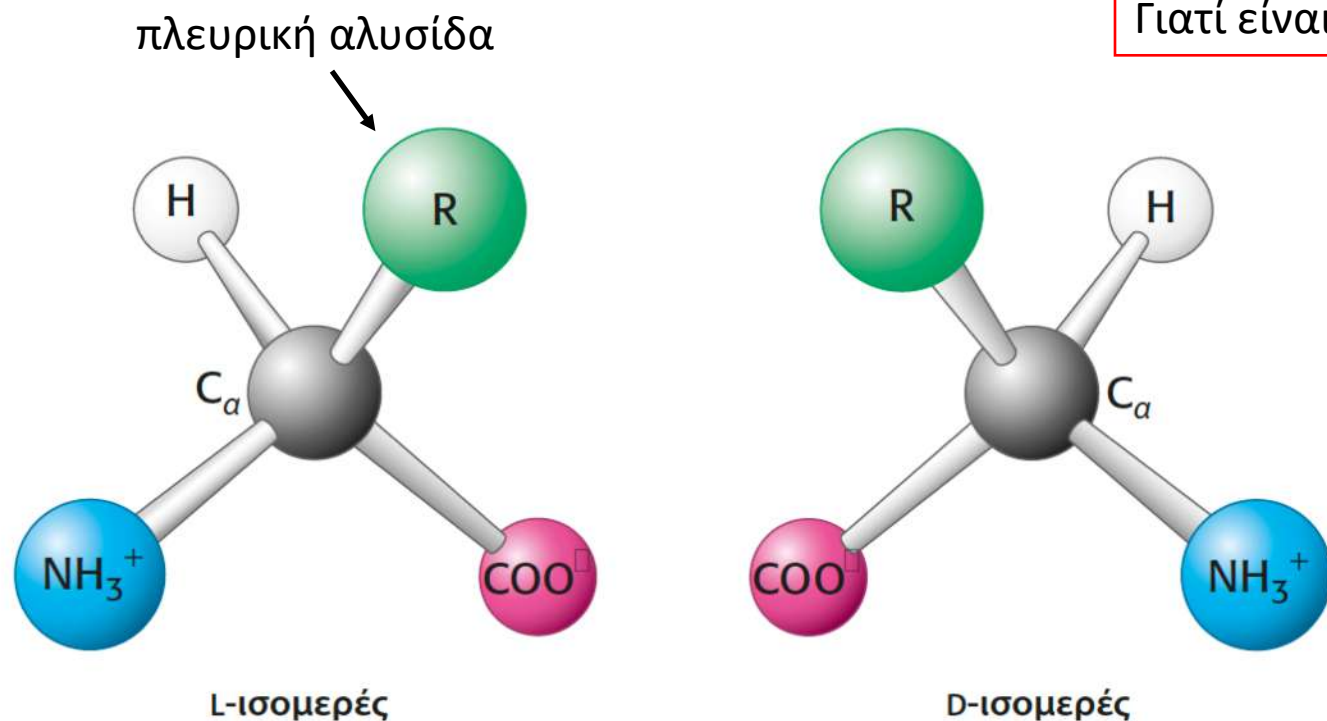
Πως το ξέρουμε;

π.χ. Η πρωτεΐνη SecA



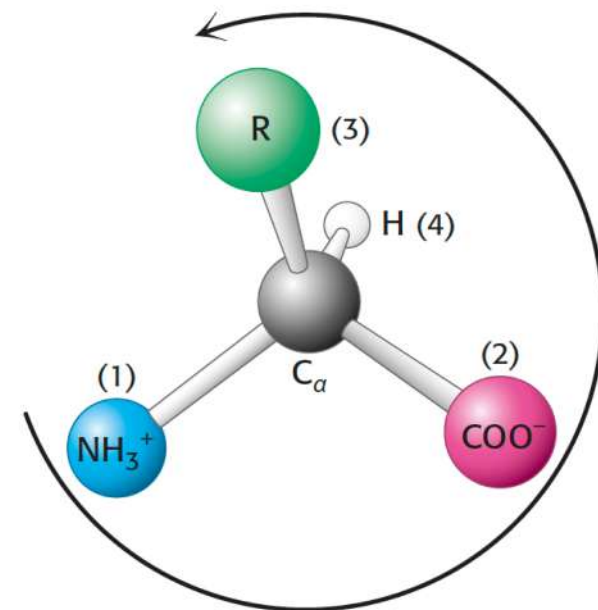


## 2.1 Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων



Γιατί είναι χειρόμορφα;

Γιατί μόνο L-αμινοξέα;



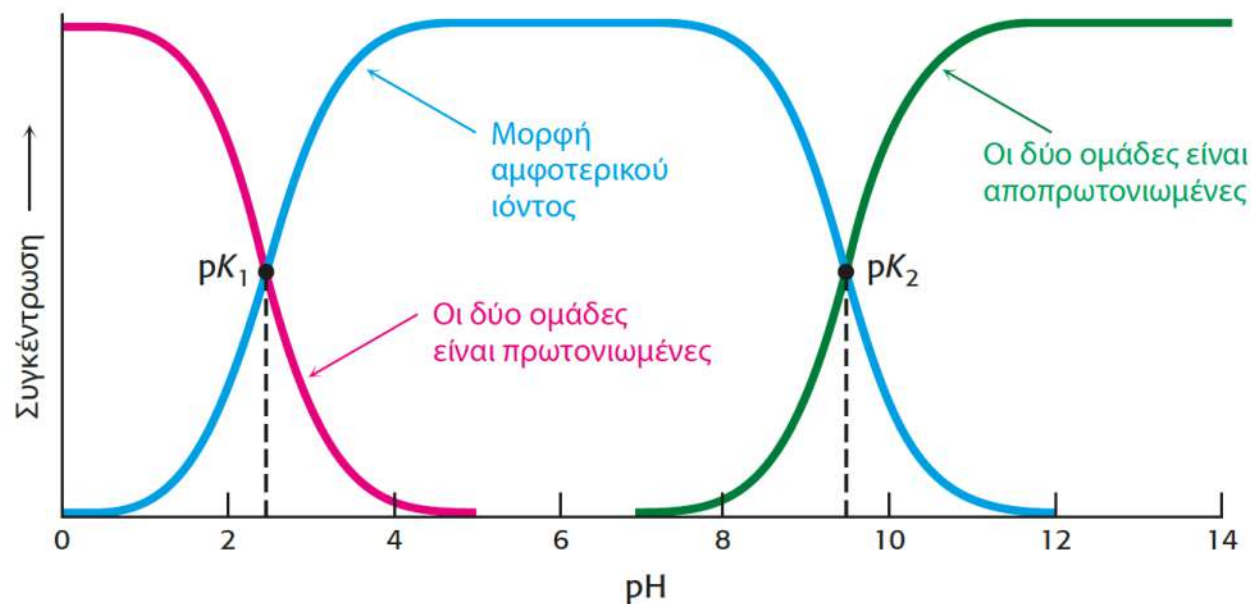
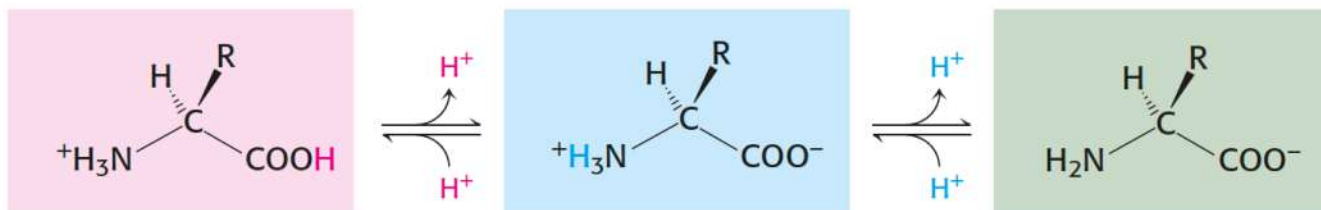
απόλυτη διαμόρφωση S και όχι R

Μόνο τα L-αμινοξέα απαντούν στις πρωτεΐνες



## 2.1 Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

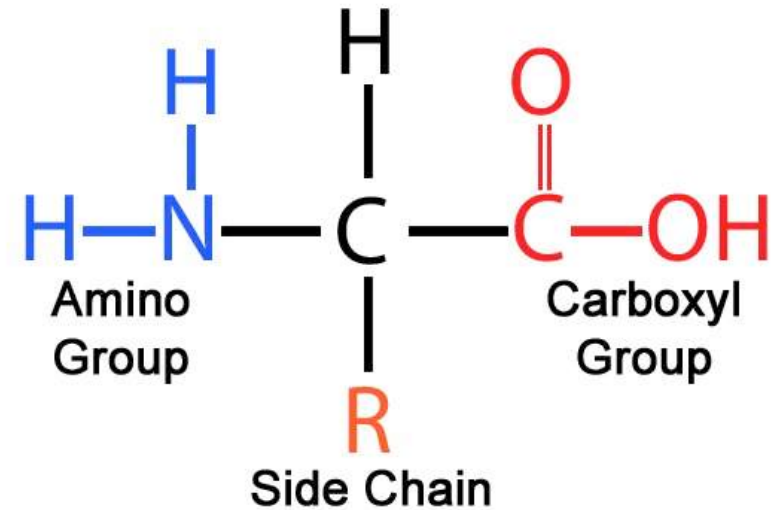
Τα αμινοξέα σε διάλυμα ουδέτερου pH υπάρχουν κυρίως ως διπολικά ιόντα (ή αμφοτερικά ιόντα, *zwitterions*)



## 2.1 Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

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





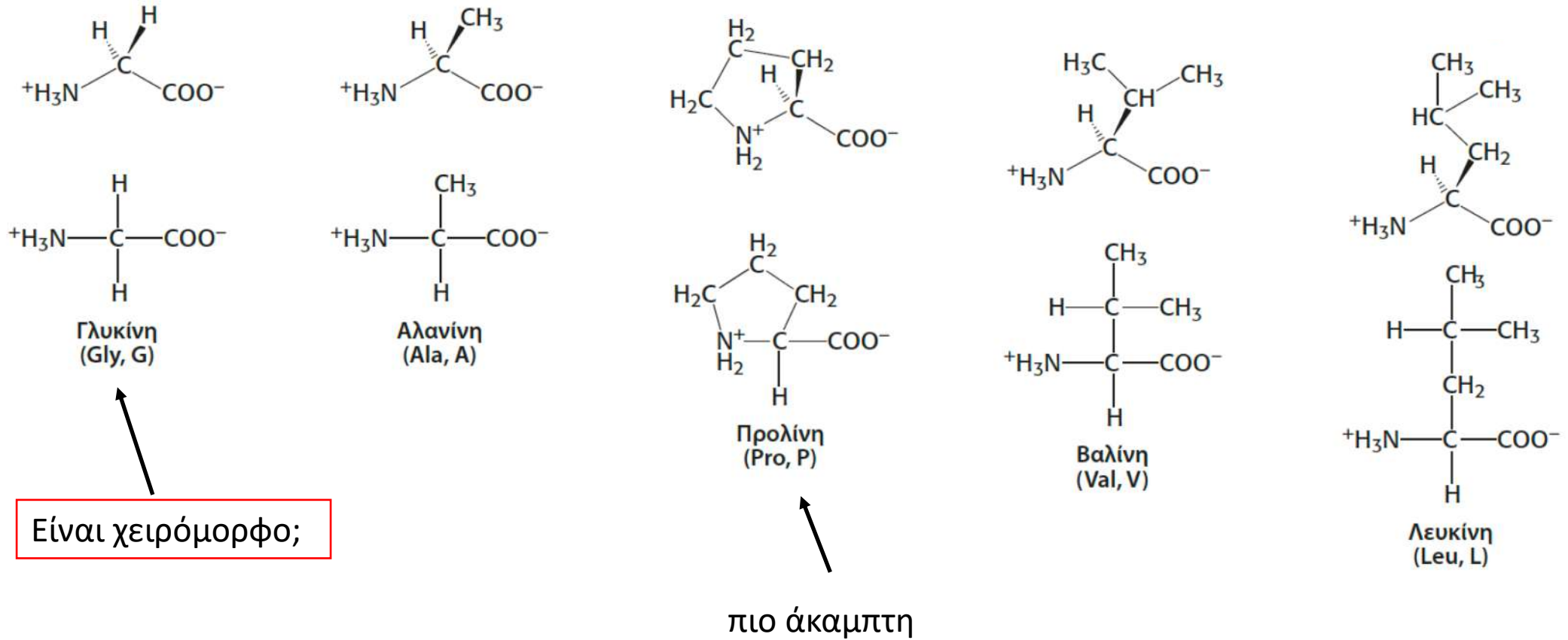
## 2.1 Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

Παρόλο που υπάρχουν πολλοί τρόποι να κατηγοριοποιήσουμε τα αμινοξέα, θα τα ταξινομήσουμε σε τέσσερις ομάδες, με βάση τα γενικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των πλευρικών τους ομάδων (ή αλυσίδων) R:

1. Υδρόφοβα αμινοξέα με μη πολικές ομάδες R
2. Πολικά αμινοξέα με ουδέτερες ομάδες R, όπου όμως το ηλεκτρικό φορτίο δεν είναι ομοιόμορφα κατανεμημένο
3. Θετικά φορτισμένα αμινοξέα με ομάδες R που έχουν θετικό φορτίο σε φυσιολογικό pH
4. Αρνητικά φορτισμένα αμινοξέα με ομάδες R που έχουν αρνητικό φορτίο σε φυσιολογικό pH

## 2.1 Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

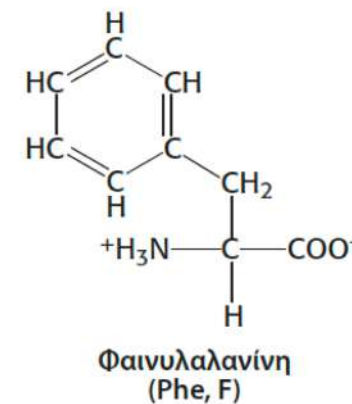
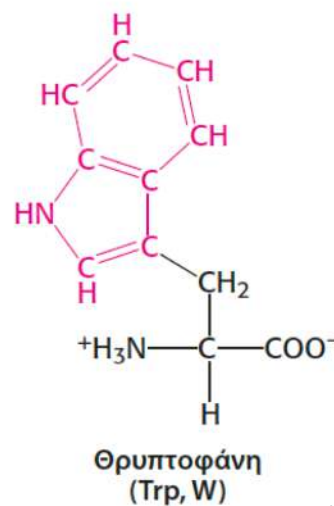
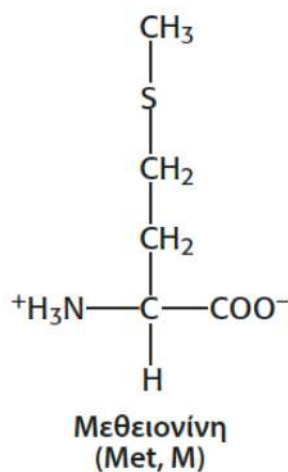
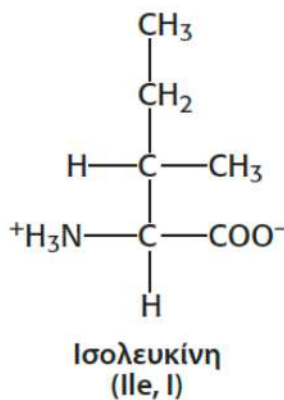
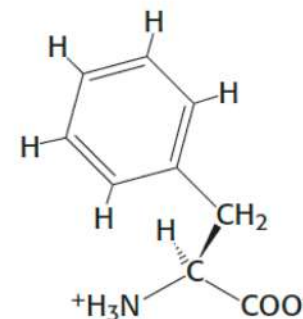
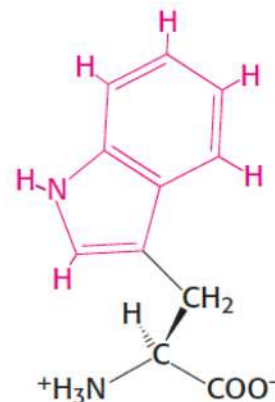
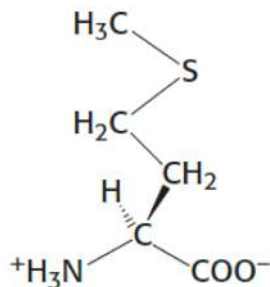
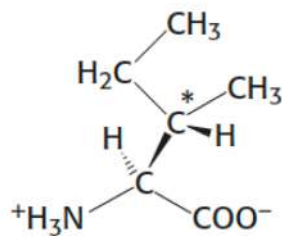
### Υδρόφοβα αμινοξέα





## 2.1 Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

### Υδρόφοβα αμινοξέα



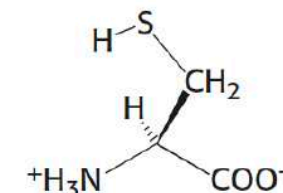
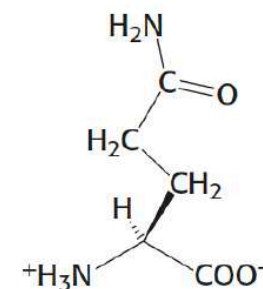
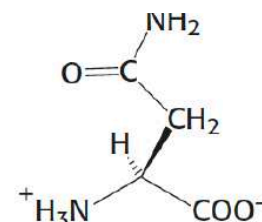
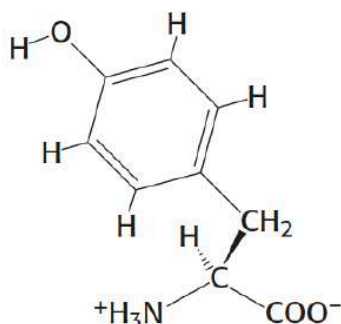
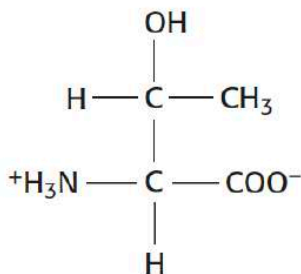
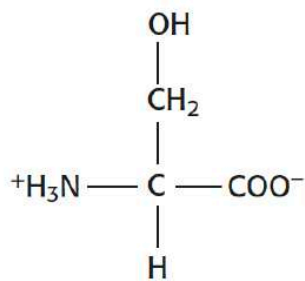
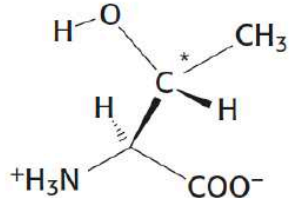
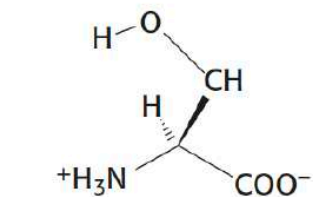
ένα ακόμη χειρόμορφο κέντρο

αρωματικές ομάδες



## 2.1 Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

### Πολικά αμινοξέα



Σερίνη  
(Ser, S)

Θρεονίνη  
(Thr, T)

Τυροσίνη  
(Tyr, Y)

Ασπαραγίνη  
(Asn, N)

Γλουταμίνη  
(Gln, Q)

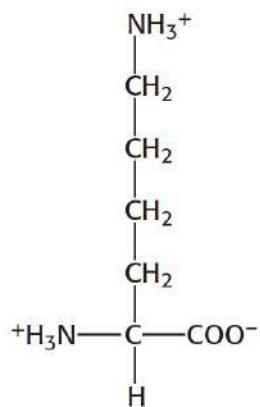
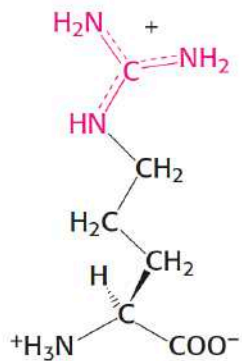
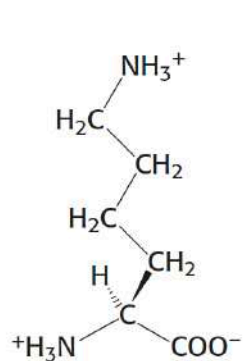
Κυστεΐνη  
(Cys, C)

Σας θυμίζουν κάτι;

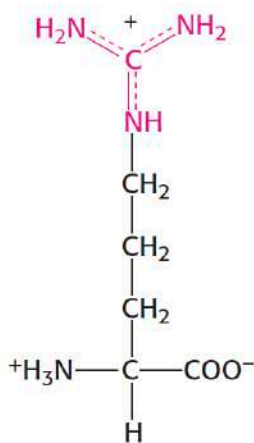
μπορεί να δώσει  
δισουλφιδικούς δεσμούς

## 2.1 Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

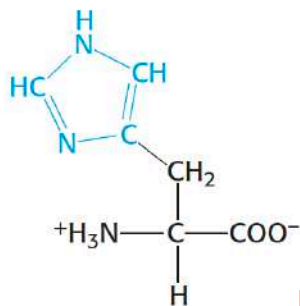
### Θετικά φορτισμένα αμινοξέα



Λυσίνη  
(Lys, K)

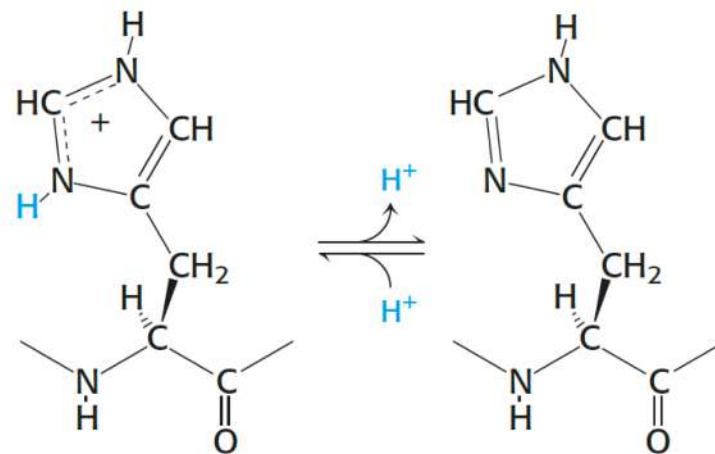


Αργινίνη  
(Arg, R)



Ιστιδίνη  
(His, H)

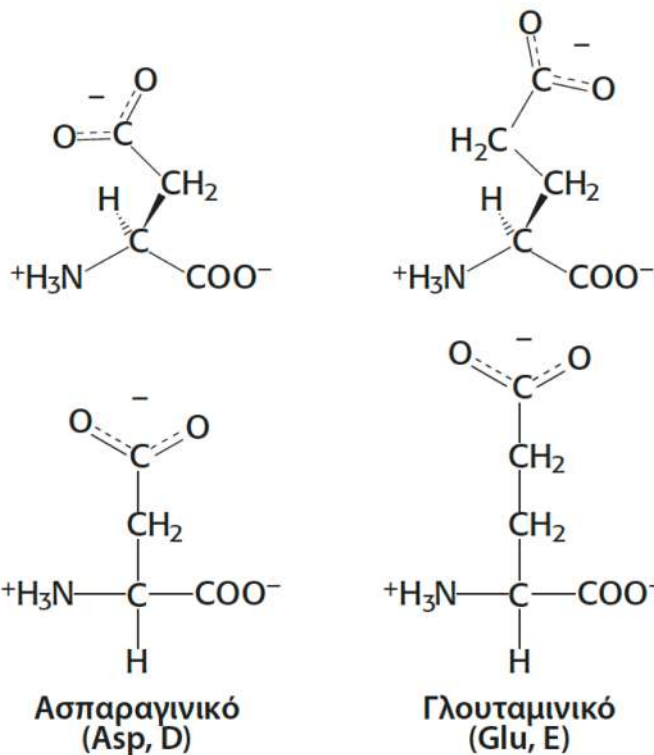
Είναι αρωματικός δακτύλιος;



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 Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

### Αρνητικά φορτισμένα αμινοξέα





## 2.1 Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1** Τυπικές τιμές  $pK_a$  ιοντιζόμενων ομάδων στις πρωτεΐνες

Ομάδα	Οξύ	$\rightleftharpoons$	Βάση	Τυπικό $pK_a^*$
Τελική $\alpha$ -καρβοξυλομάδα		$\rightleftharpoons$		3,1
Ασπαραγινικό οξύ Γλουταμινικό οξύ		$\rightleftharpoons$		4,1
Ιστιδίνη		$\rightleftharpoons$		6,0
Τελική $\alpha$ -αμινομάδα		$\rightleftharpoons$		8,0
Κυστεΐνη		$\rightleftharpoons$		8,3
Τυροσίνη		$\rightleftharpoons$		10,0
Λυσίνη		$\rightleftharpoons$		10,4
Αργινίνη		$\rightleftharpoons$		12,5

## 2.1 Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

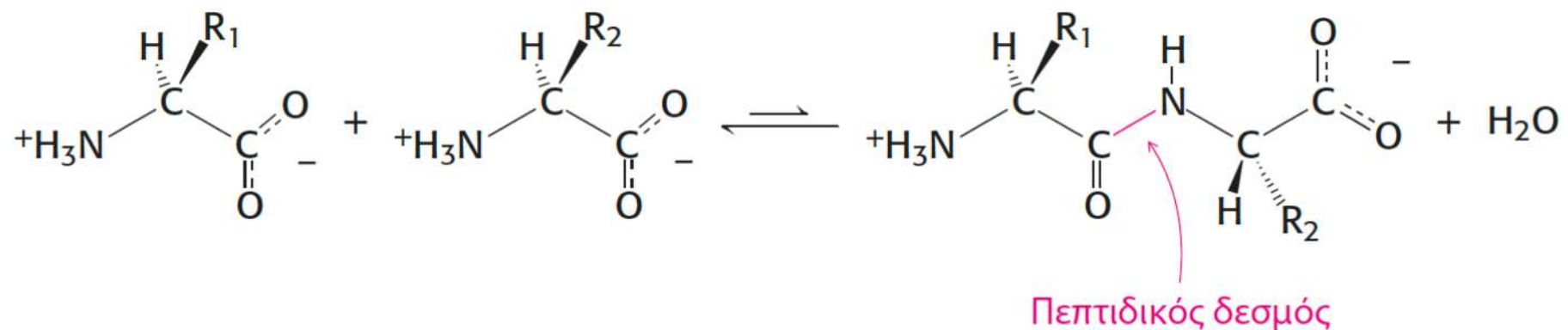
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2 Συντομογραφίες για αμινοξέα

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			

## 2.2 Πρωτοταγής δομή

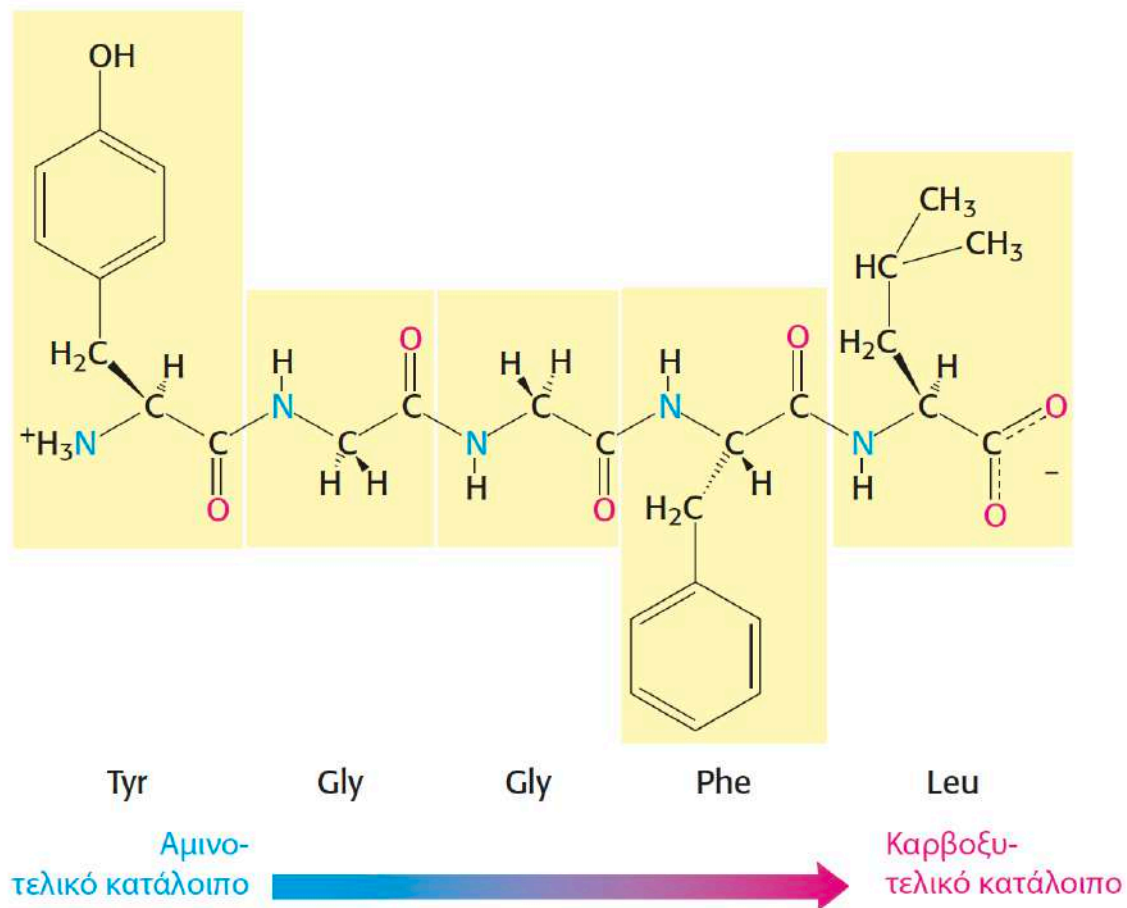
Οι πρωτεΐνες είναι γραμμικά πολυμερή

- Η βιοσύνθεση του πεπτιδικού δεσμού χρειάζεται την προσθήκη ελεύθερης ενέργειας.
- Οι πεπτιδικοί δεσμοί είναι αρκετά σταθεροί κινητικά επειδή η ταχύτητα υδρόλυσής τους είναι πάρα πολύ αργή
- Η διάρκεια ζωής ενός πεπτιδικού δεσμού σε υδατικό διάλυμα, όταν δεν υπάρχει καταλύτης, πλησιάζει τα χίλια χρόνια.



## 2.2 Πρωτοταγής δομή

Η αλληλουχία αμινοξέων διαβάζεται προς μία μόνον κατεύθυνση



κάθε μονάδα αμινοξέος στο πολυπεπτίδιο ονομάζεται κατάλοιπο

Tyr—Gly—Gly—Phe—Leu (YGGFL)

ενδογενές οπίσθιό που τροποποιεί την αντίληψη του πόνου από τον εγκέφαλο

Leu—Phe—Gly—Gly—Tyr (LFGGY) ?

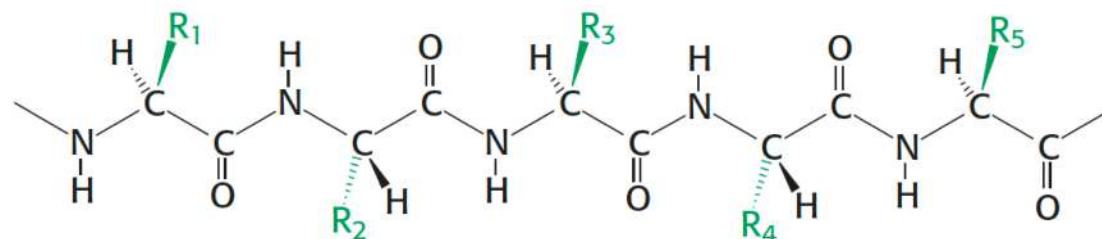


## 2.2 Πρωτοταγής δομή

Οι συνιστώσες της πολυπεπτιδικής αλυσίδας

ένα σταθερά επαναλαμβανόμενο τμήμα, το οποίο ονομάζεται κύρια αλυσίδα ή κορμός

ένα μεταβλητό τμήμα, που αποτελείται από διάφορες πλευρικές αλυσίδες (R)



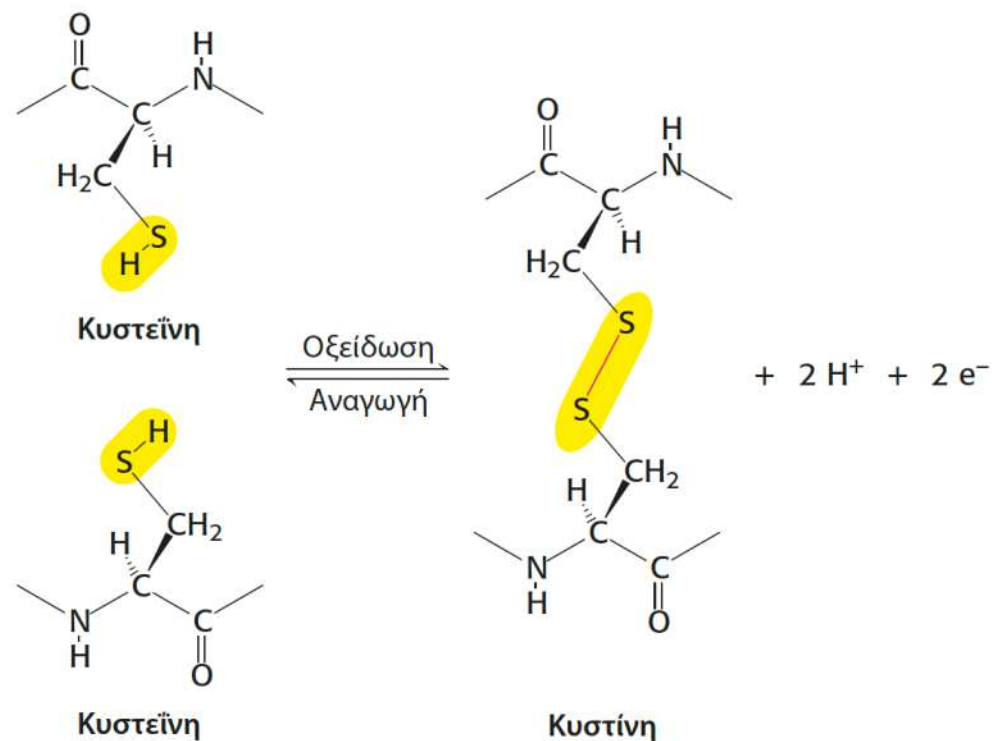
HBA	?
HBD	

## 2.2 Πρωτοταγής δομή

50 έως 2.000 κατάλοιπα αμινοξέων και συνήθως ονομάζονται πρωτεΐνες.

Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες που έχουν μικρό αριθμό αμινοξέων ονομάζονται ολιγοπεπτίδια ή απλώς πεπτίδια.

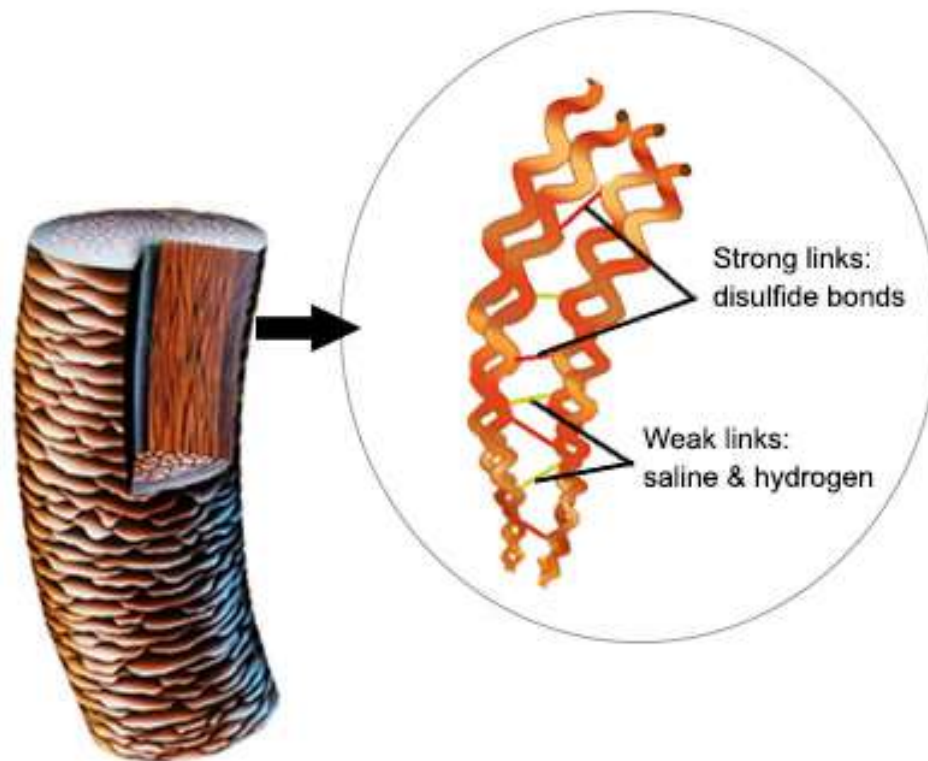
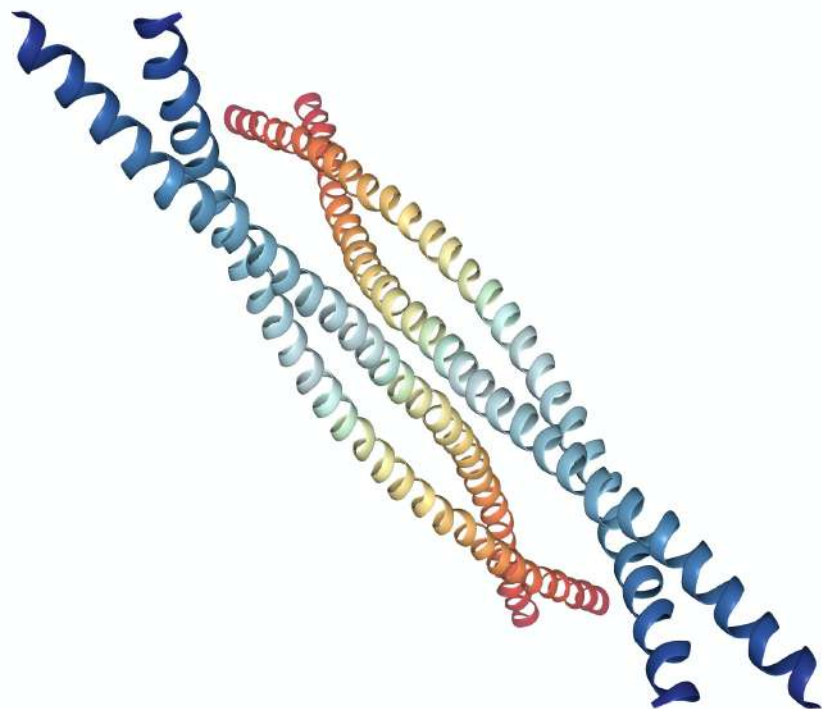
διασυνδέσεις στη γραμμική πολυπεπτιδική αλυσίδα



## 2.2 Πρωτοταγής δομή

Κερατίνη

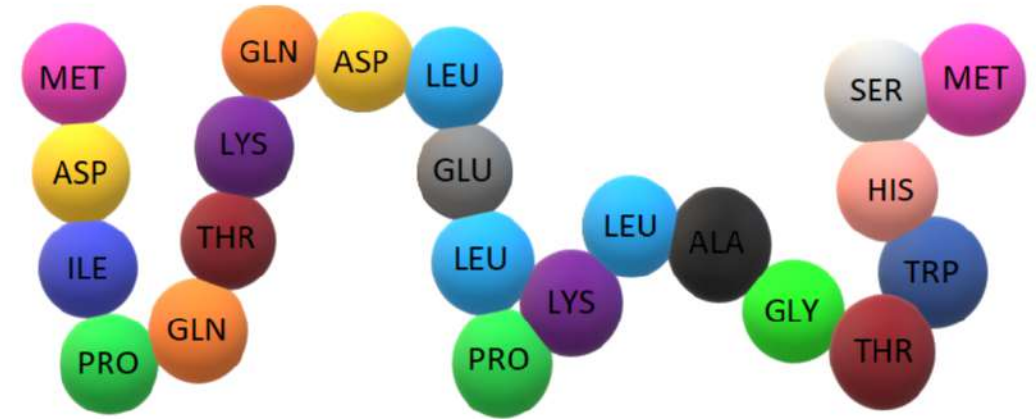
Hair structure, strong links and weak links



## 2.2 Πρωτοταγής δομή – Άσκηση

Ποια είναι διαφορά ανάμεσα στην σύσταση αμινοξέων και την αλληλουχία αμινοξέων;

- Η σύσταση αμινοξέων αφορά απλά τα αμινοξέα που απαρτίζουν την πρωτεΐνη. Δεν καθορίζεται η αλληλουχία τους.
- Η αλληλουχία αμινοξέων είναι το ίδιο πράγμα με την πρωτοταγή δομή, είναι η διάταξη των αμινοξέων από το πρώτο στο τελευταίο αρχίζοντας από το αμινοτελικό άκρο και καταλήγοντας στο καρβοξυτελικό άκρο της πρωτεΐνης.
- Διαφορετικές πρωτεΐνες μπορούν να έχουν την ίδια σύσταση αμινοξέων;



Ναι, άλλα η αλληλουχία των αμινοξέων ορίζει την κάθε πρωτεΐνη.



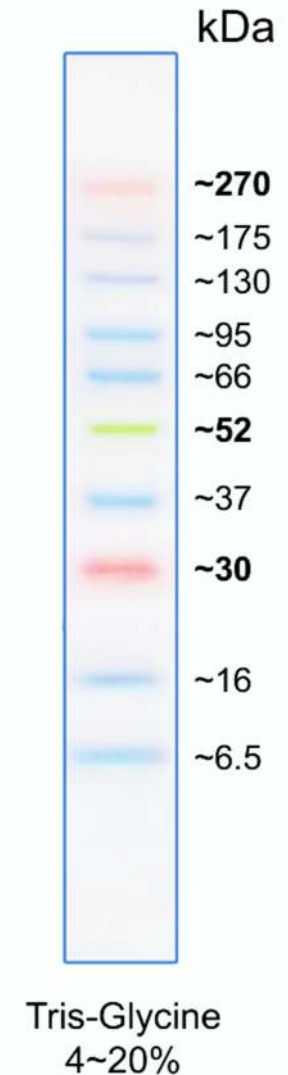
## 2.2 Πρωτοταγής δομή

Το μέσο MW ενός καταλοίπου αμινοξέος είναι  $\sim 110 \text{ g mol}^{-1}$

MW των περισσότερων πρωτεϊνών είναι μεταξύ 5.500 και 220.000  $\text{g mol}^{-1}$ .

Μπορούμε να αναφερθούμε επίσης στη μάζα μιας πρωτεΐνης, που εκφράζεται σε μονάδες dalton, όπου ένα dalton ισούται με τη μονάδα ατομικής μάζας.

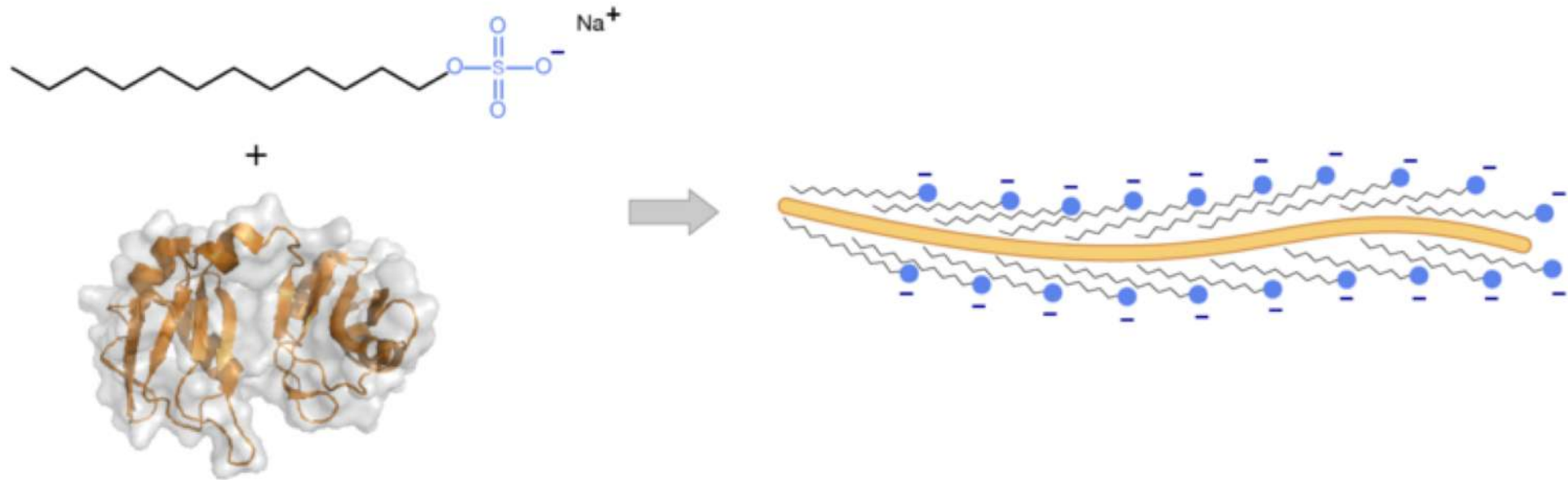
Πρωτεΐνη με MW  $50.000 \text{ g mol}^{-1}$  έχει μάζα 50.000 dalton ή 50 kDa





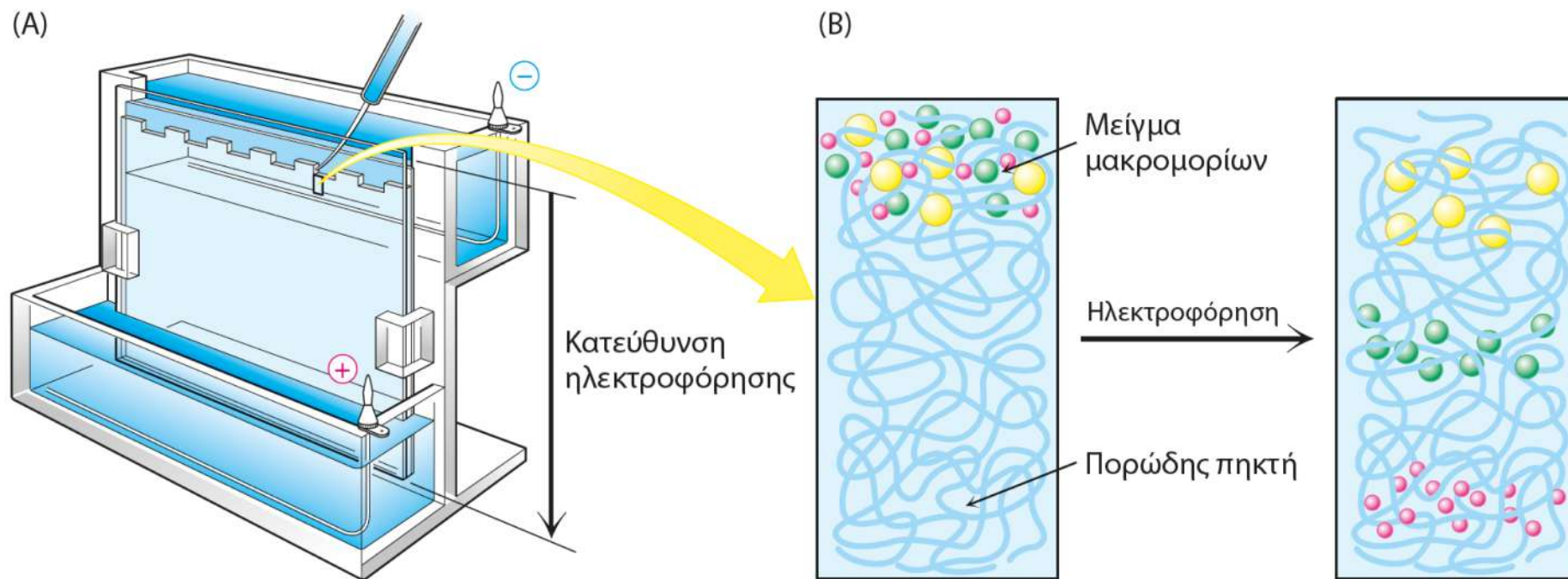
## 2.2 Πρωτοταγής δομή

Ηλεκτροφόρηση σε πηκτή πολυακρυλαμίδιου



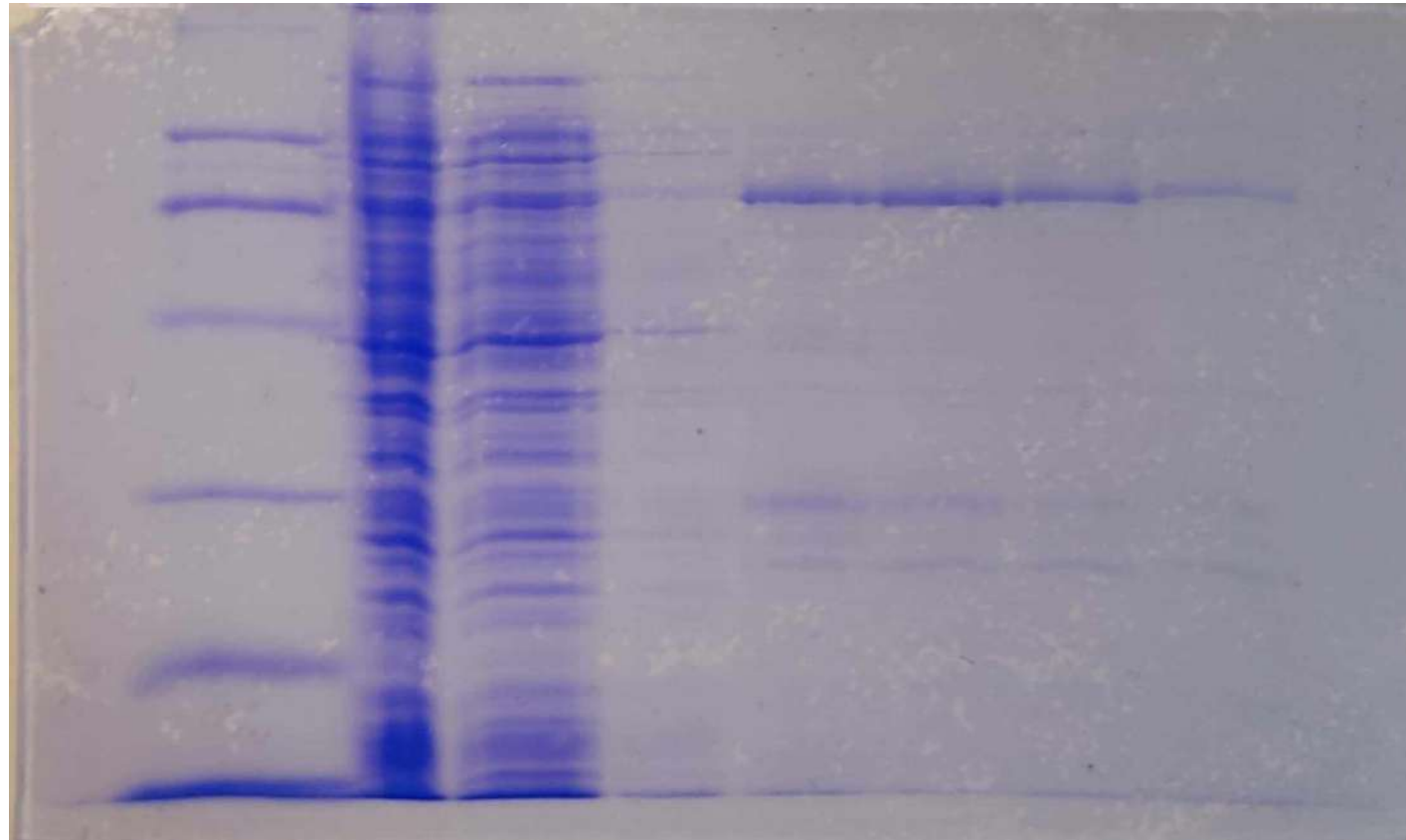
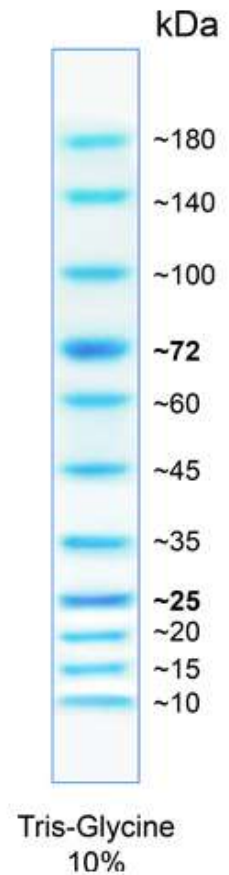
## 2.2 Πρωτοταγής δομή

### Ηλεκτροφόρηση σε πηκτή πολυακρυλαμίδιου



## 2.2 Πρωτοταγής δομή

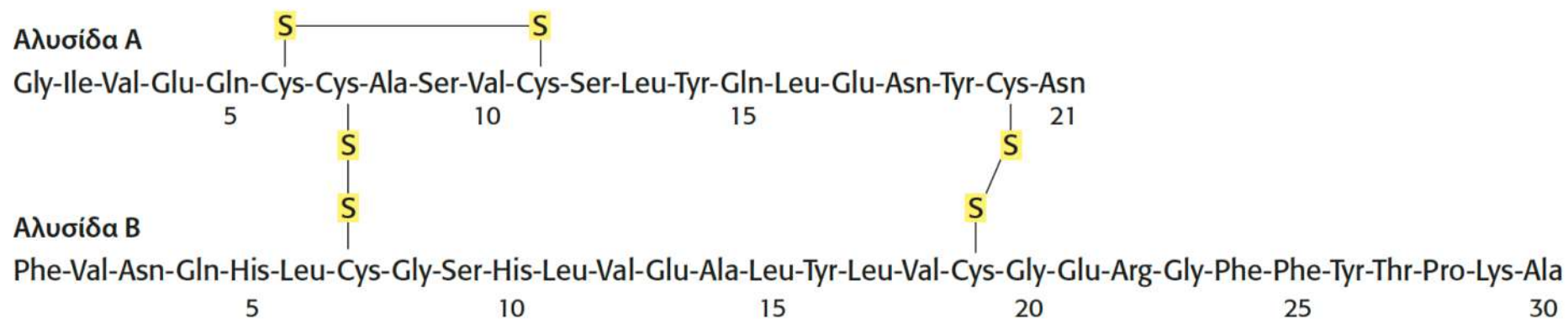
Καθαρισμός πρωτεΐνης με MW 75 kDa



## 2.2 Πρωτοταγής δομή

Το 1953 ο Frederick Sanger προσδιόρισε την αλληλουχία αμινοξέων της ινσουλίνης, μιας πρωτεϊνικής ορμόνης.

Η εργασία αυτή αποτελεί ορόσημο για τη Βιοχημεία διότι απέδειξε για πρώτη φορά ότι μια πρωτεΐνη έχει μια απόλυτα καθορισμένη αλληλουχία αμινοξέων.



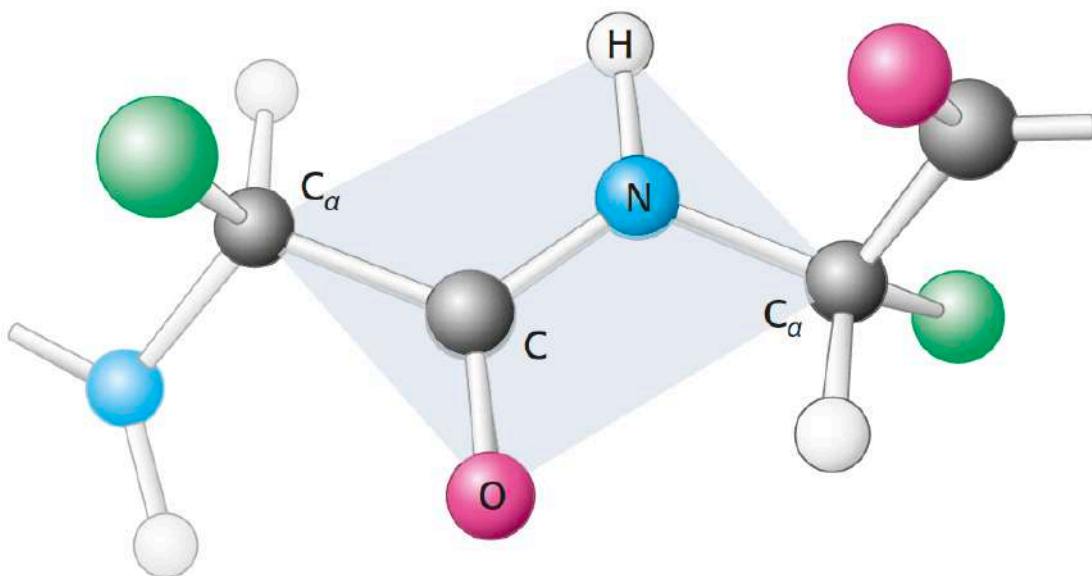


## 2.2 Πρωτοταγής δομή

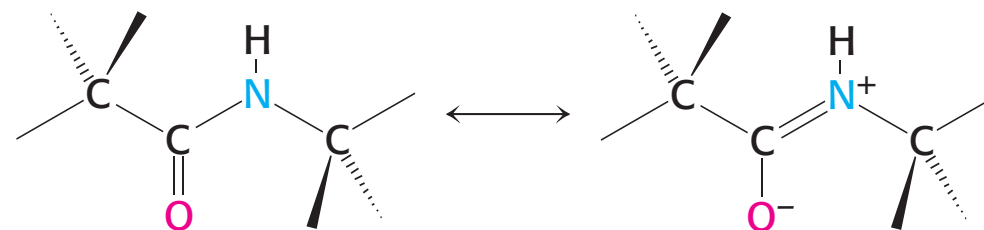
1. Η γνώση της αλληλουχίας μιας πρωτεΐνης είναι συνήθως απαραίτητη για την κατανόηση του μηχανισμού δράσης της
2. Οι αλληλουχίες των αμινοξέων καθορίζουν τις τρισδιάστατες δομές των πρωτεϊνών
3. Τροποποιήσεις στην αλληλουχία των αμινοξέων μιας πρωτεΐνης μπορεί να οδηγήσουν σε μη φυσιολογική λειτουργία της και πρόκληση νόσου
4. Η αλληλουχία μιας πρωτεΐνης αποκαλύπτει πολλά για την εξελικτική ιστορία της

## 2.2 Πρωτοταγής δομή

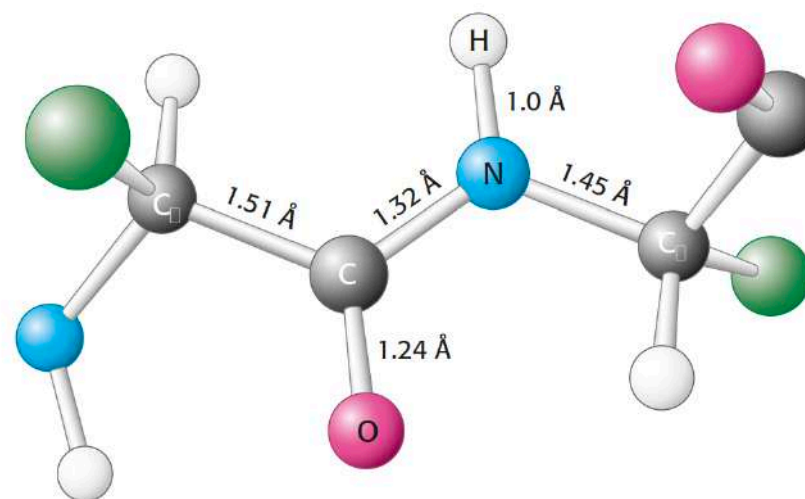
Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι εύκαμπτες, αλλά έχουν καθορισμένη στερεοδιάταξη



Οι πεπτιδικοί δεσμοί είναι επίπεδοι  
6 άτομα στο ίδιο επίπεδο



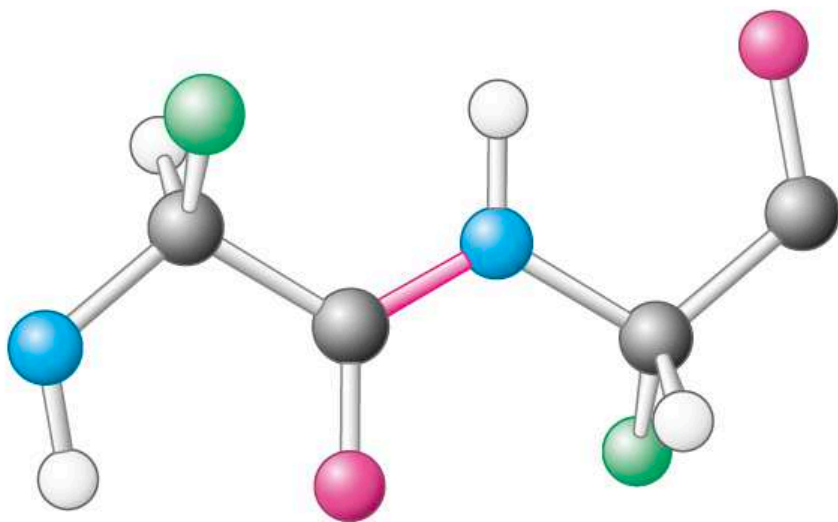
Δομές συντονισμού του πεπτιδικού δεσμού



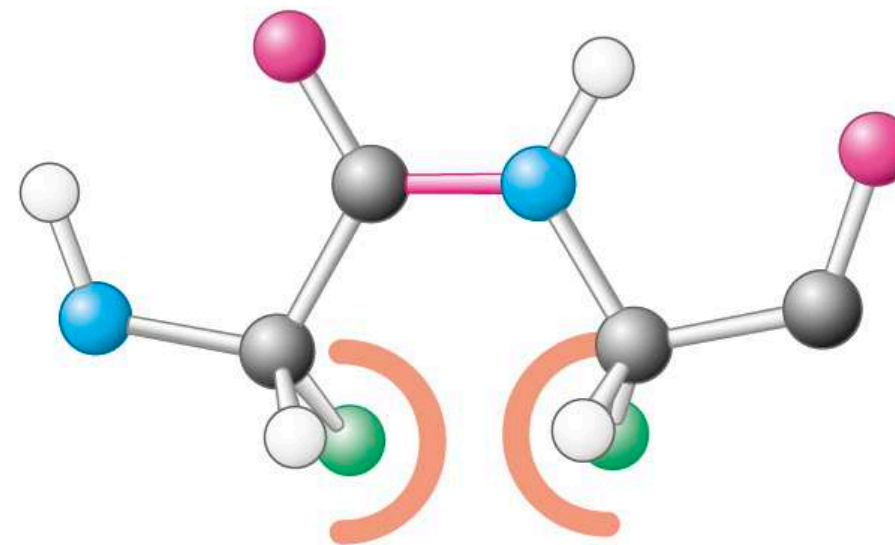


## 2.2 Πρωτοταγής δομή

Όλοι σχεδόν οι πεπτιδικοί δεσμοί των πρωτεϊνών είναι trans



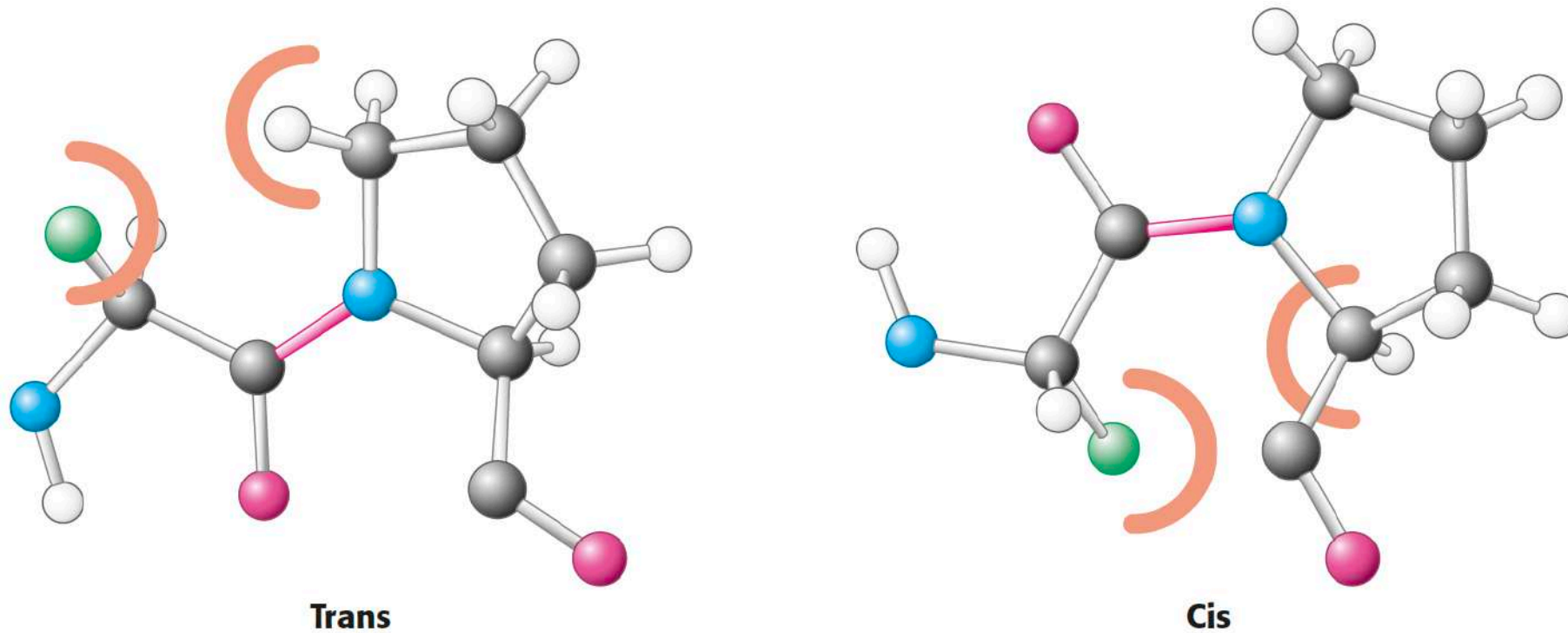
**Trans**



**Cis**

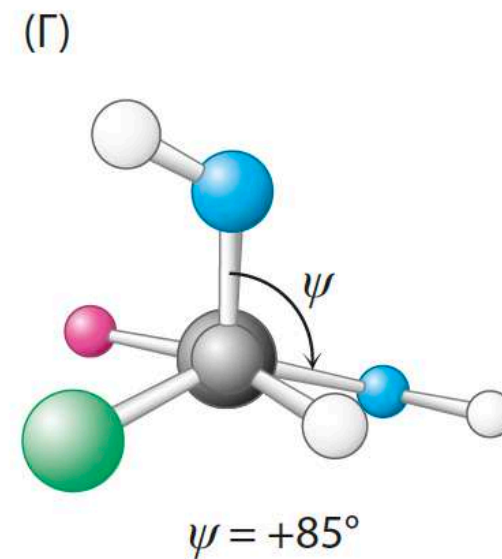
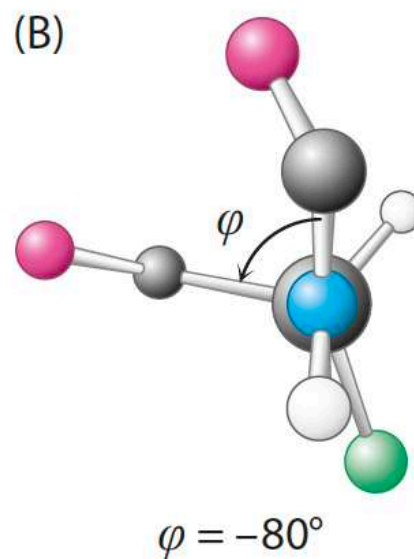
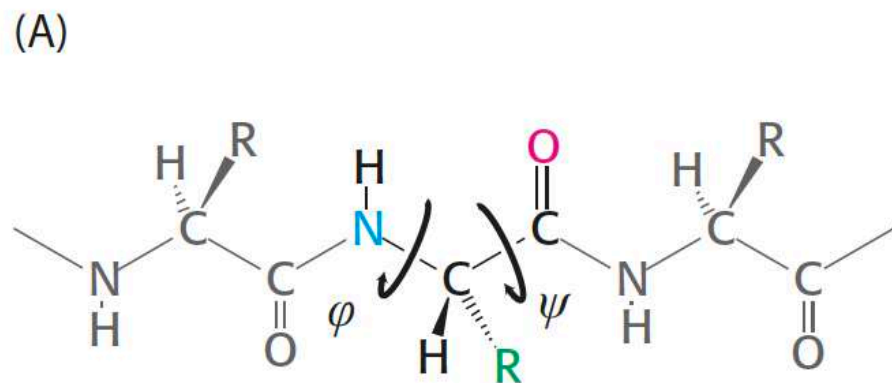
## 2.2 Πρωτοταγής δομή

Δεσμοί Χ-προλίνης trans και cis



## 2.2 Πρωτοταγής δομή

Η ελευθερία περιστροφής κάθε αμινοξέος γύρω από τους δύο δεσμούς επιτρέπει στις πρωτεΐνες να αναδιπλωθούν με πολλούς και διάφορους τρόπους



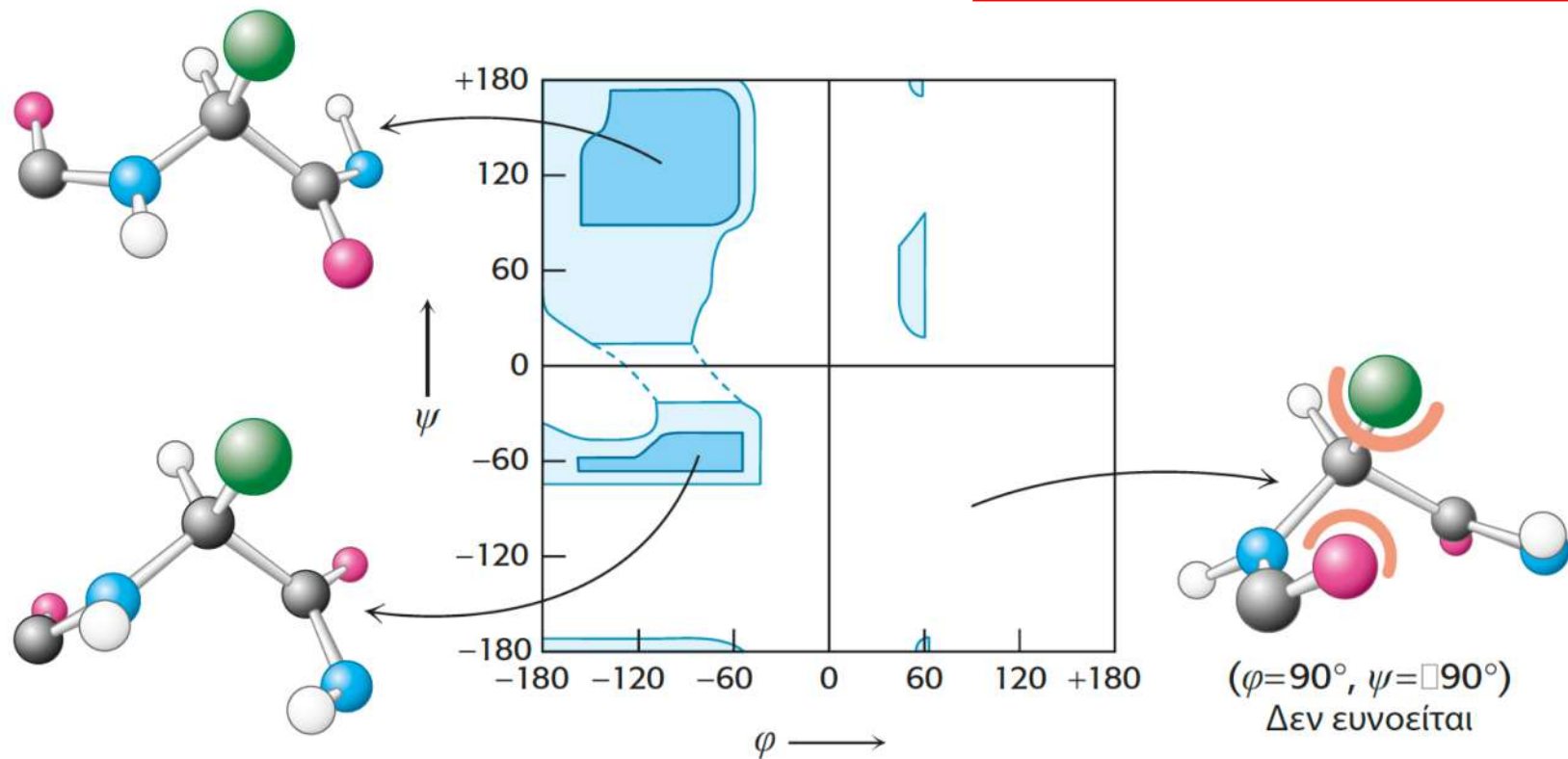
δίδρες γωνίες

## 2.2 Πρωτοταγής δομή

Ποιοι συνδυασμοί είναι, όμως, δυνατοί για τις γωνίες  $\phi$  και  $\psi$ ;

Μας ενδιαφέρει να προβλέψουμε την σωστή αναδίπλωση;

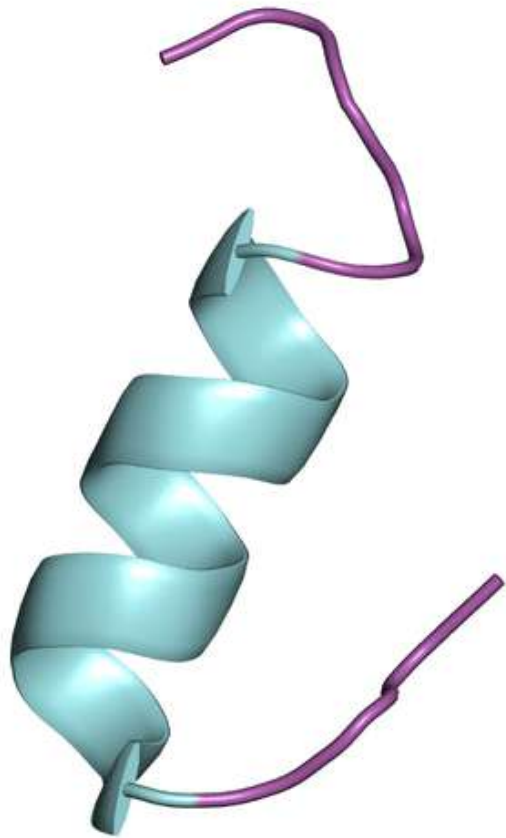
διάγραμμα Ramachandran



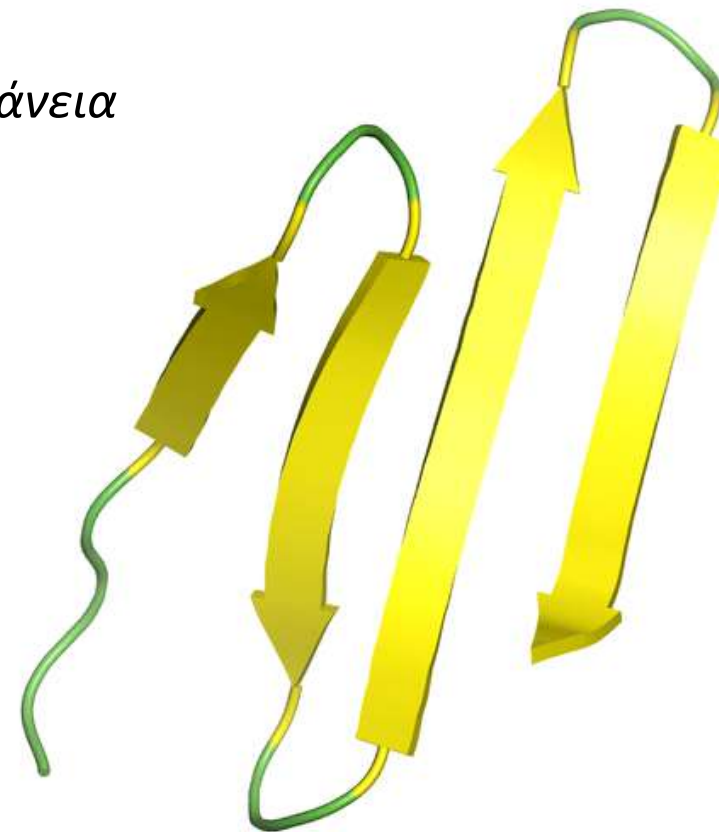
Σημαντικό ρόλο στο περιορισμό δομών για την αναδίπλωση της πρωτεΐνης

## 2.3 Δευτεροταγής δομή

$\alpha$ -έλικα



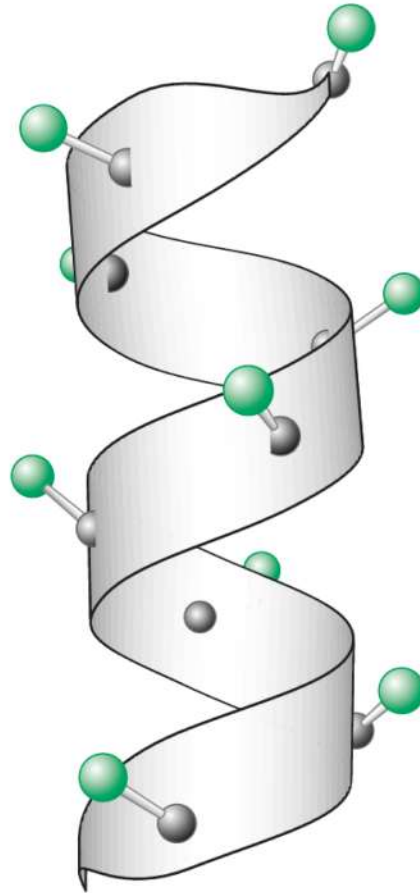
$\beta$ -πτυχωτή επιφάνεια



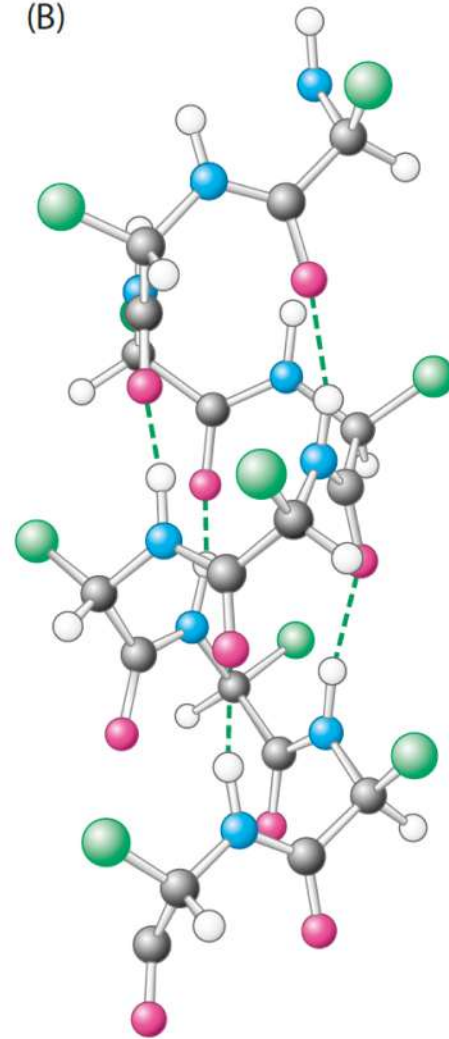
## 2.3 Δευτεροταγής δομή

Όλες οι ομάδες CO και NH του πολυπεπτιδικού κορμού συνδέονται με δεσμούς υδρογόνου

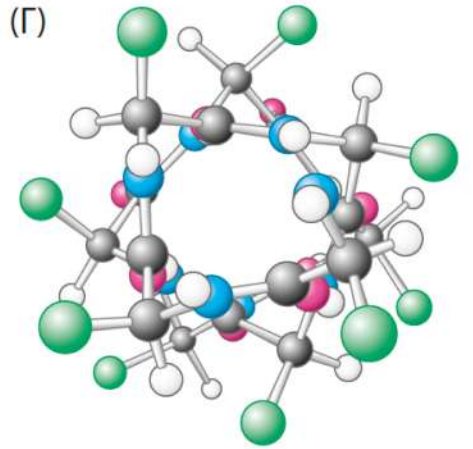
(Α)



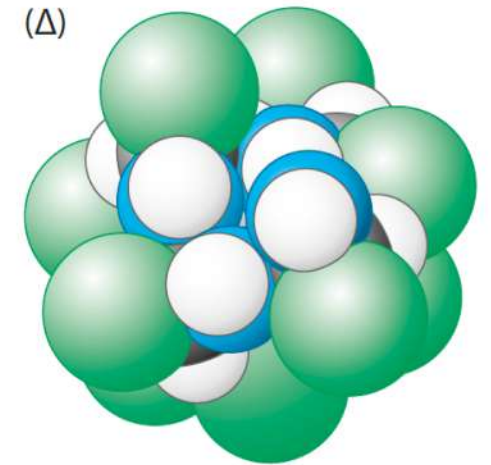
(Β)



(Γ)



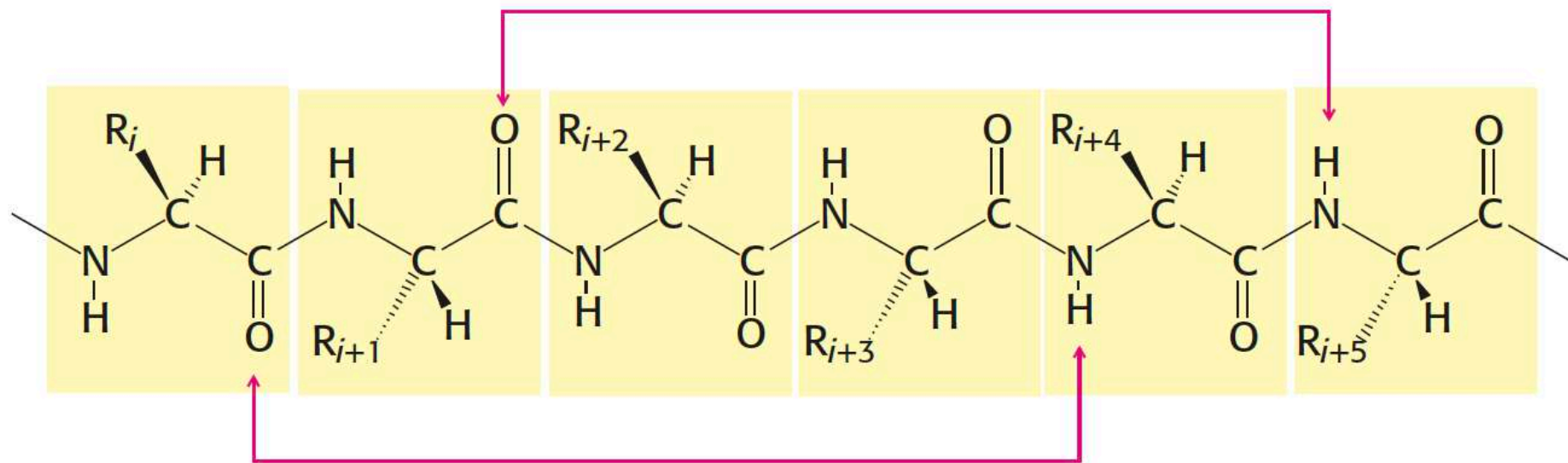
(Δ)





## 2.3 Δευτεροταγής δομή

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

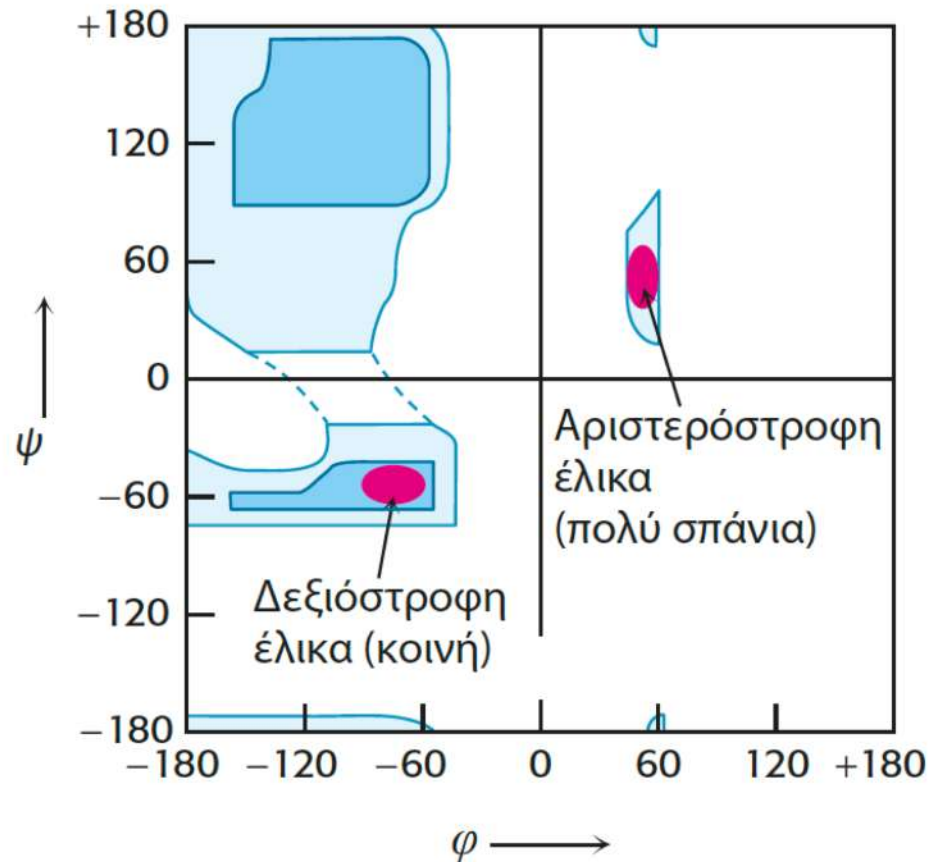


Κάθε κατάλοιπο:

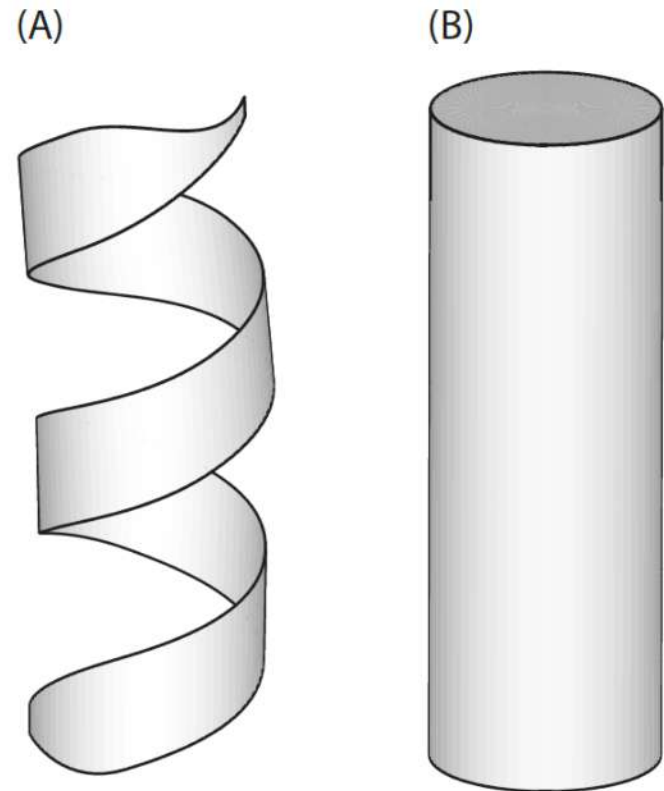
- μετατόπιση 1,5 Å στον άξονα της έλικας
- περιστροφή κατά  $100^\circ$
- δίνοντας έτσι 3,6 κατάλοιπα αμινοξέων ανά στροφή της έλικας.

## 2.3 Δευτεροταγής δομή

Όλες οι α-έλικες που απαντούν στις πρωτεΐνες είναι δεξιόστροφες

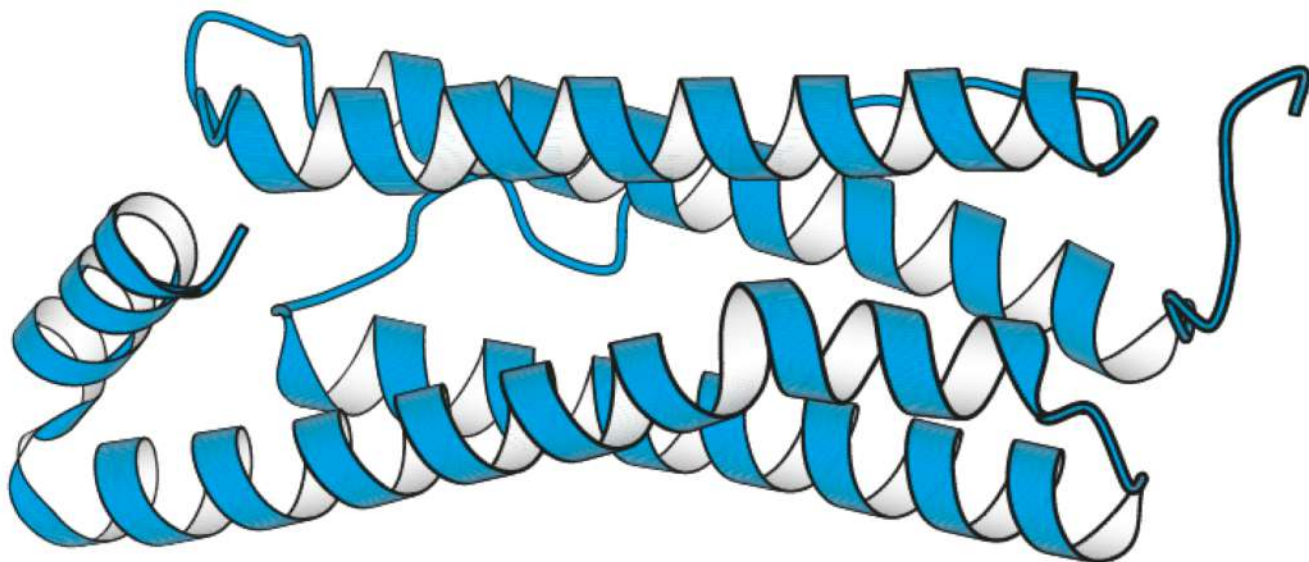


Μπορούν να συμμετέχουν όλα τα αμινοξέα σε α-έλικες;



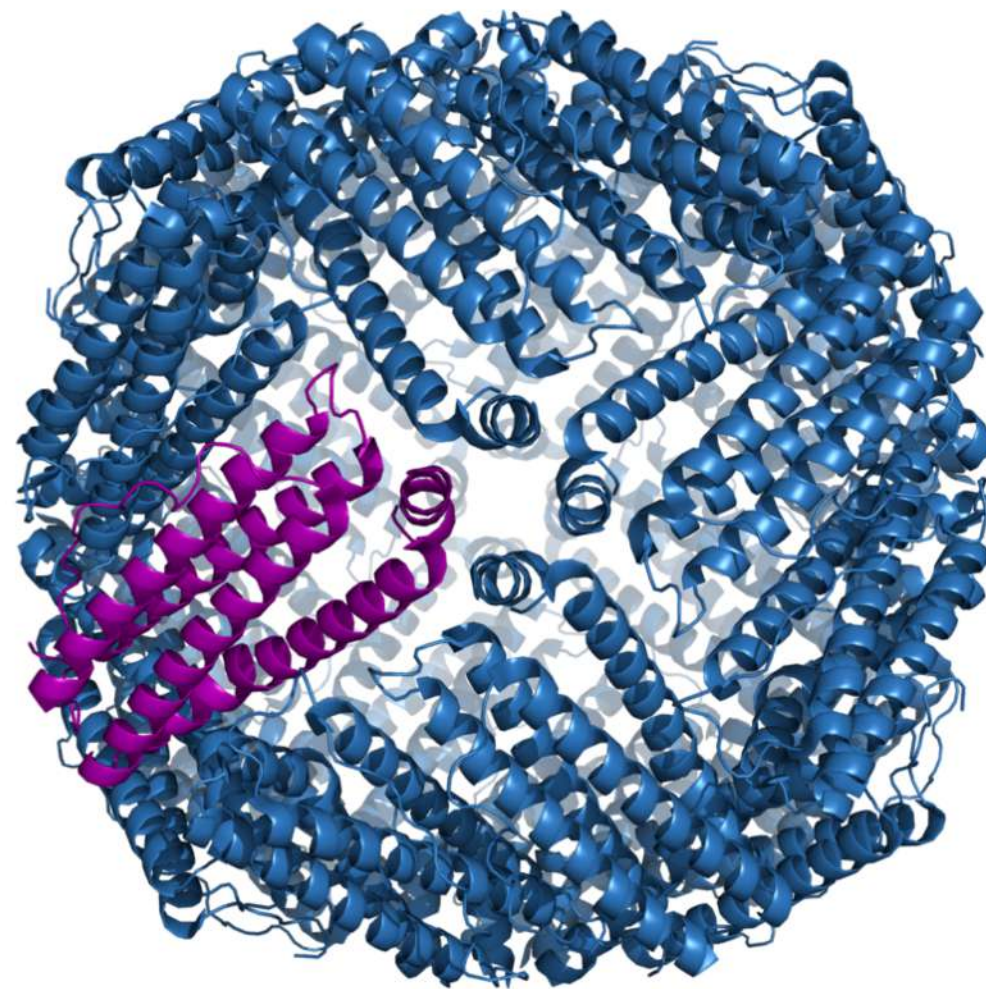
## 2.3 Δευτεροταγής δομή

Όλες οι  $\alpha$ -έλικες που απαντούν στις πρωτεΐνες είναι δεξιόστροφες



Φερριτίνη

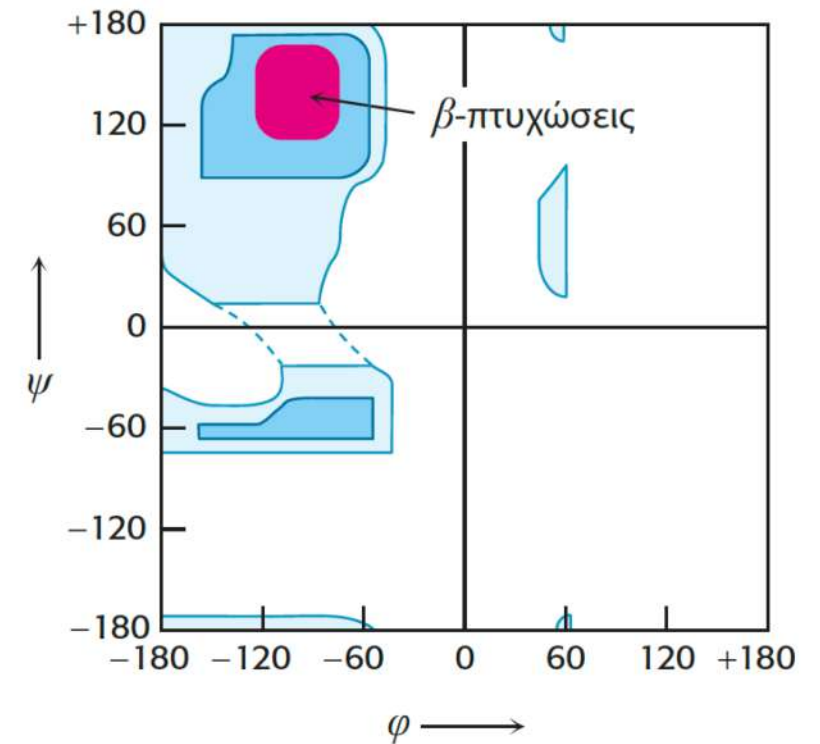
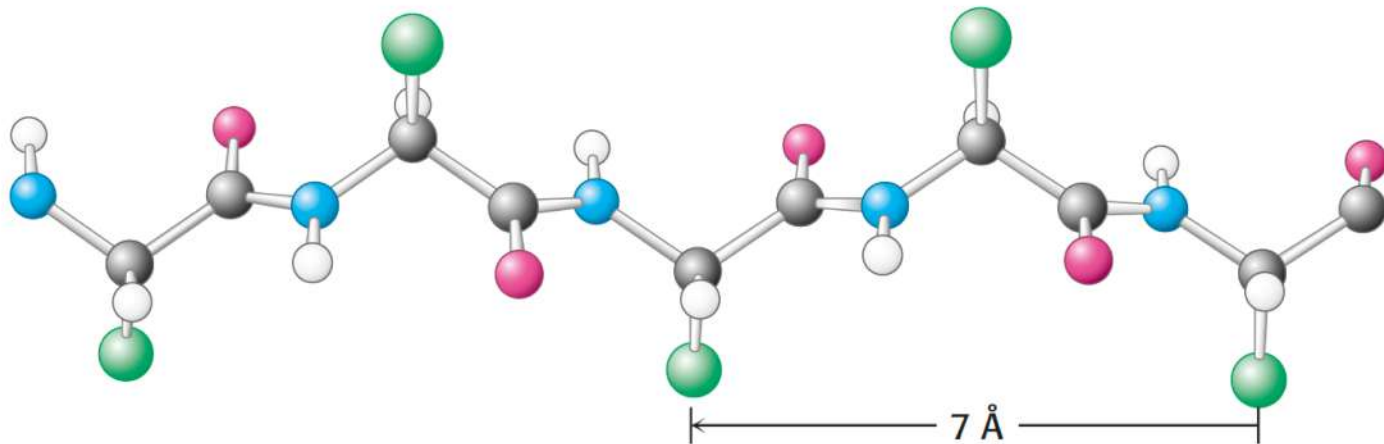
75%  $\alpha$ -έλικες



## 2.3 Δευτεροταγής δομή

Οι  $\beta$ -πτυχωτές επιφάνειες σταθεροποιούνται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των πολυπεπτιδικών αλυσίδων

Αποτελείται από δύο ή περισσότερες πολυπεπτιδικές αλυσίδες, που ονομάζονται  $\beta$ -πτυχώσεις

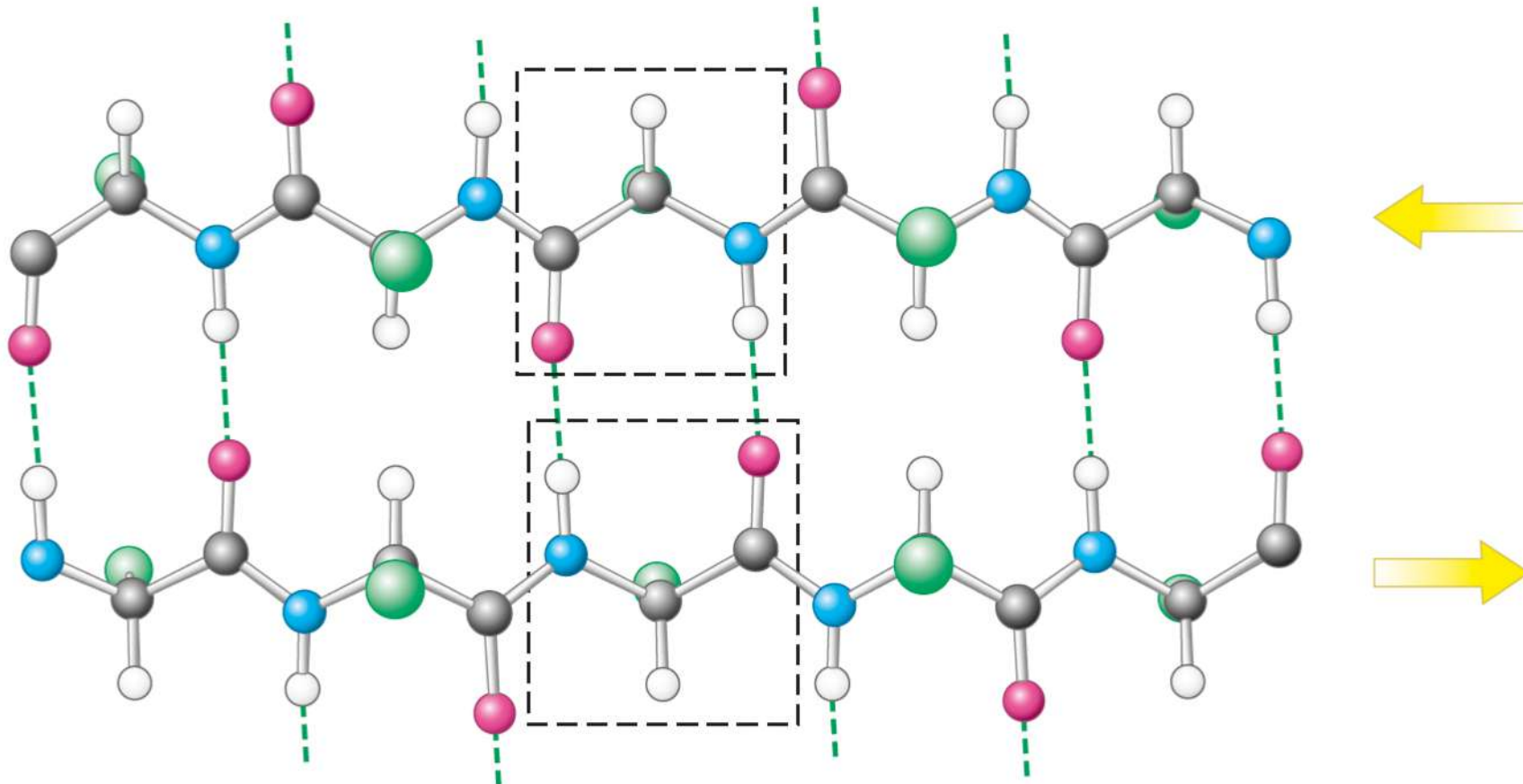




## 2.3 Δευτεροταγής δομή

Αντιπαράλληλη β-επιφάνεια

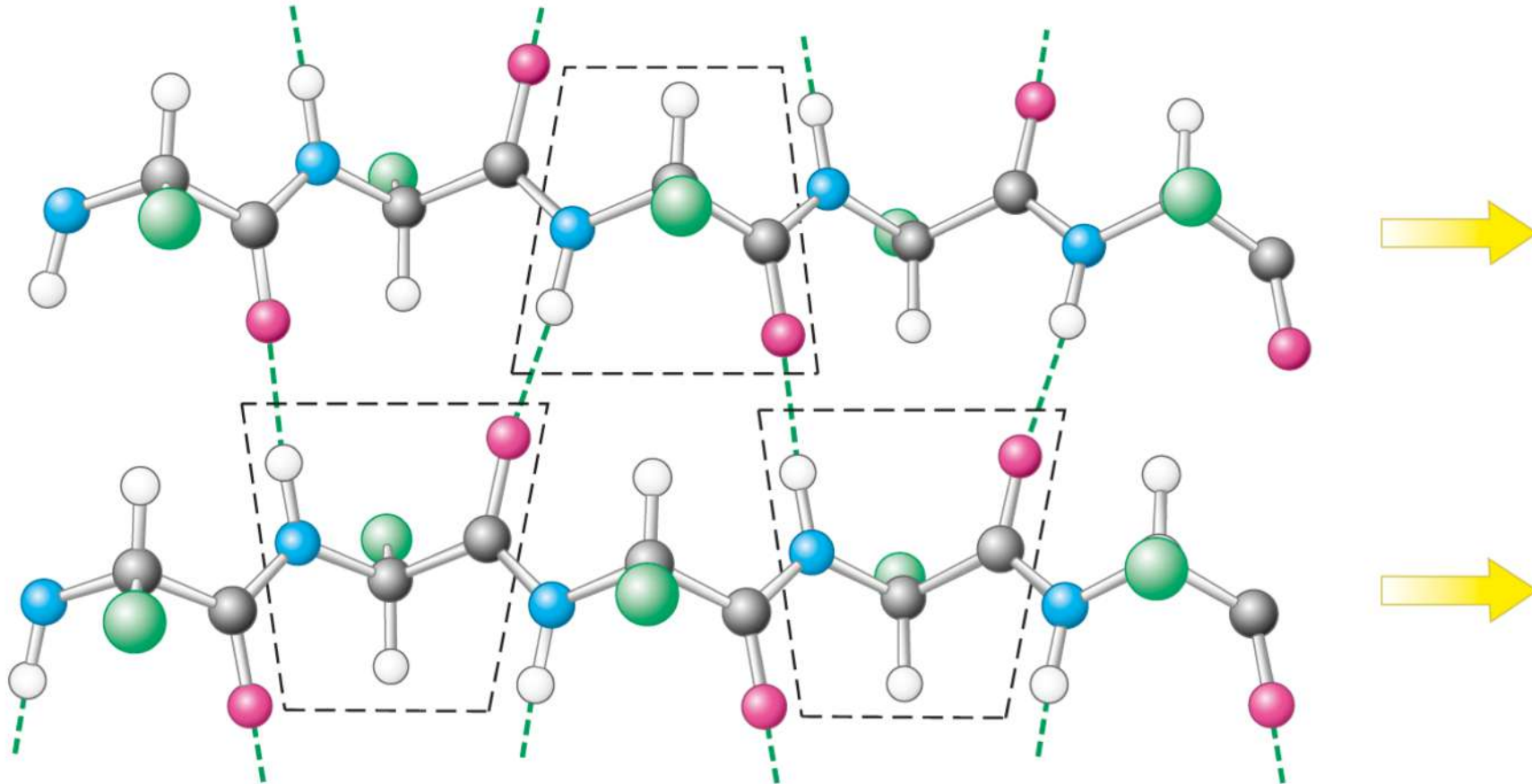
Πως συνδέονται;



## 2.3 Δευτεροταγής δομή

Παράλληλη β-επιφάνεια

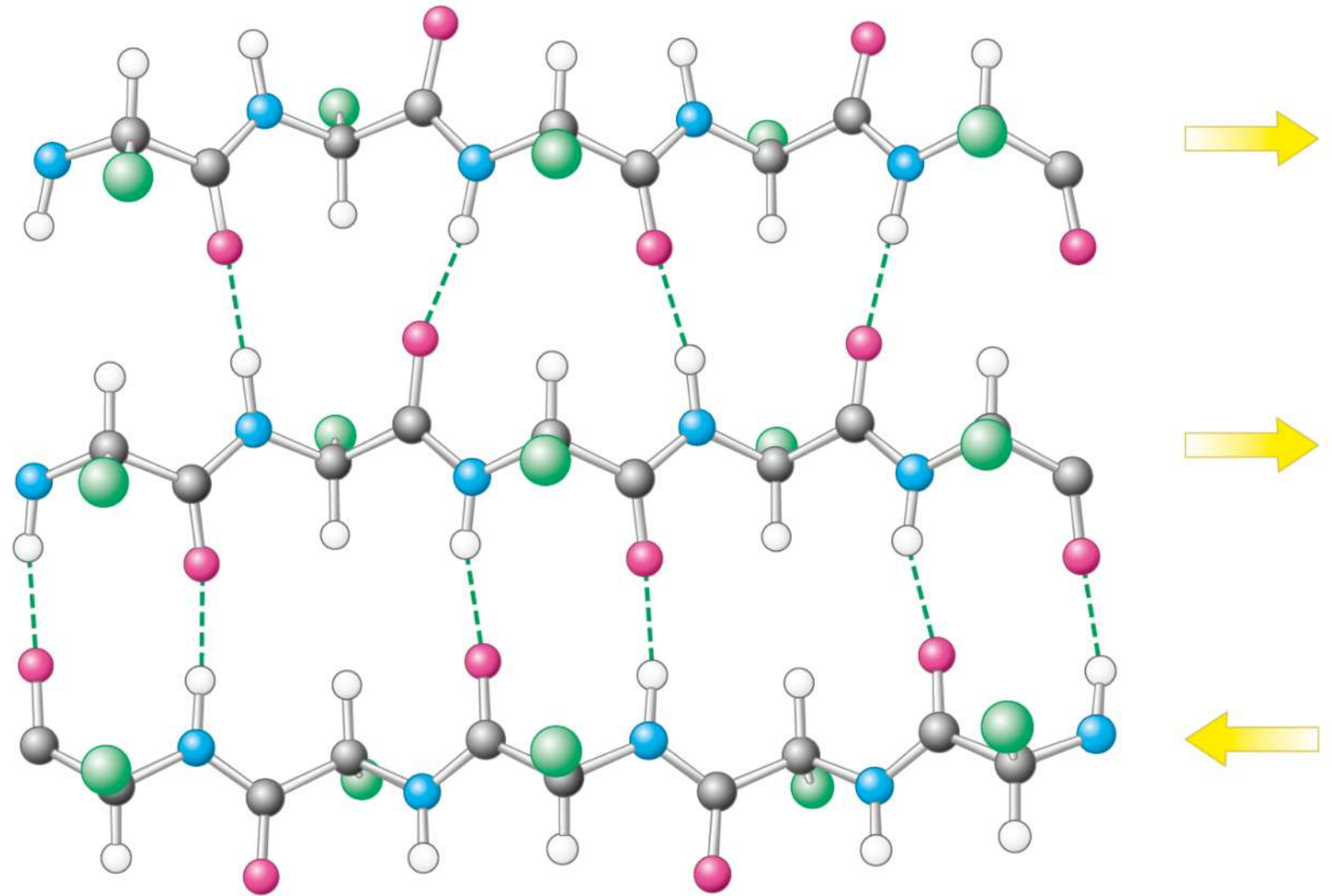
Πως συνδέονται;





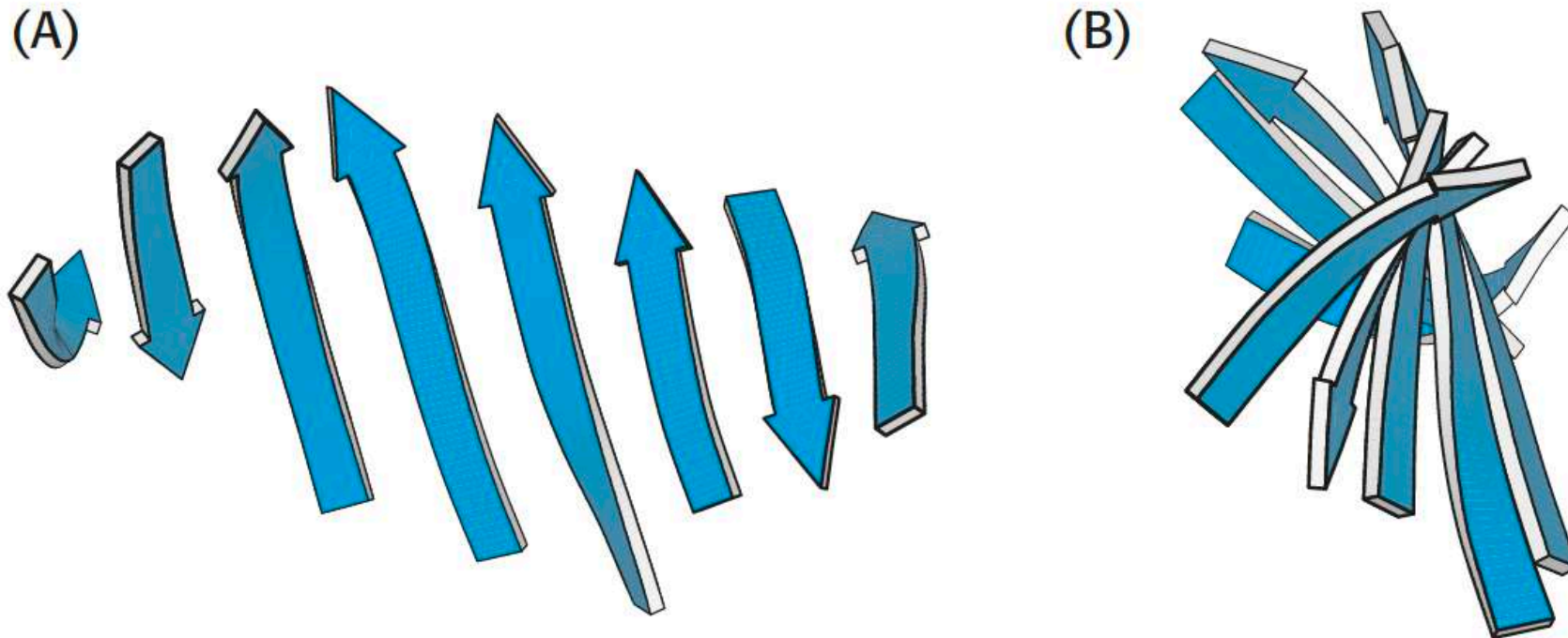
## 2.3 Δευτεροταγής δομή

Μεικτή β-πτυχωτής επιφάνειας



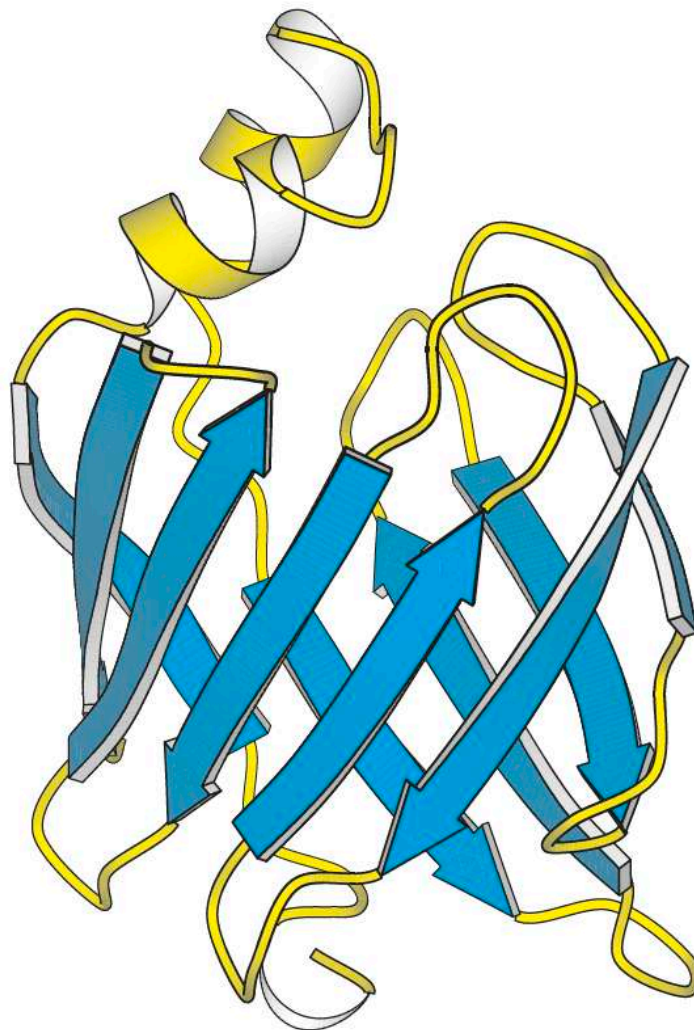
## 2.3 Δευτεροταγής δομή

Οι περισσότερες εμφανίζονται με την κάθε πτύχωση ελαφρά συνεστραμμένη



## 2.3 Δευτεροταγής δομή

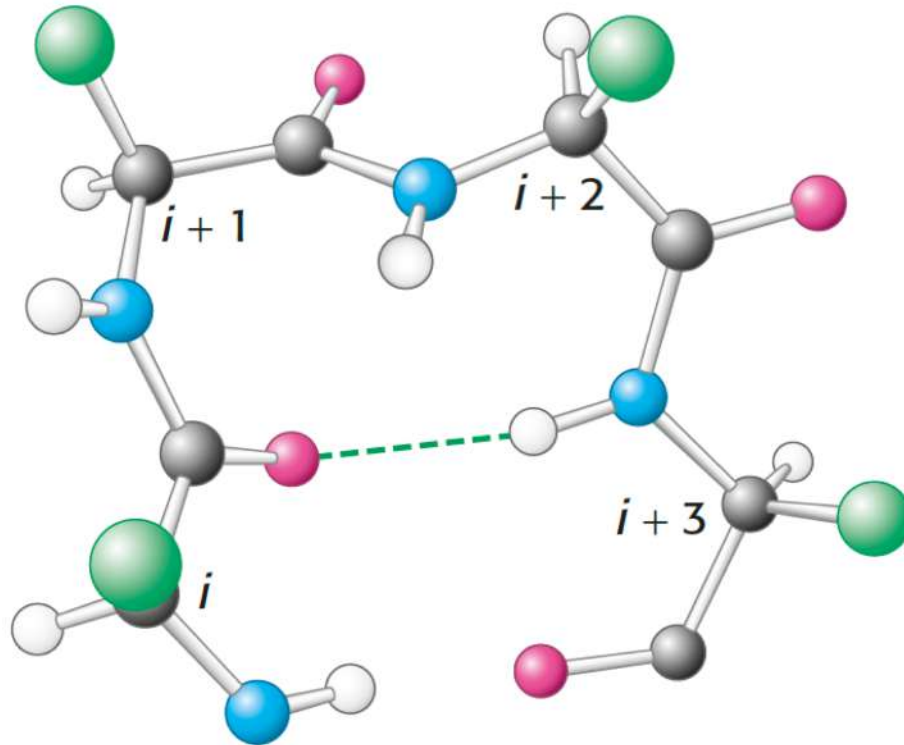
Οι περισσότερες εμφανίζονται με την κάθε πύκωση ελαφρά συνεστραμμένη



Η δομή της πρωτεΐνης που προσδένει λιπαρά οξέα

## 2.3 Δευτεροταγής δομή

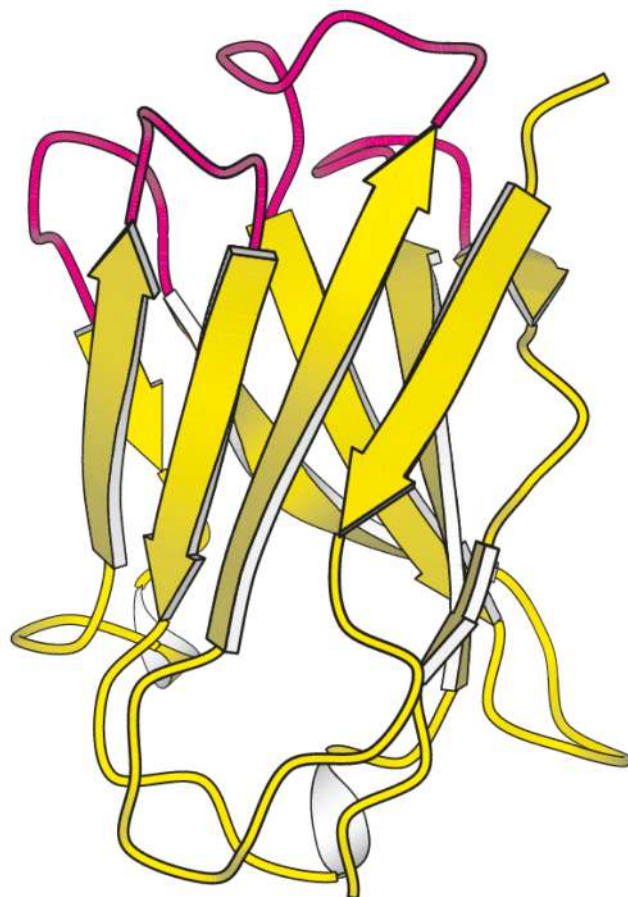
Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες μπορούν να αλλάξουν κατεύθυνση δημιουργώντας ανάστροφες στροφές και θηλιές



Δομή μιας ανάστροφης στροφής  
( $\beta$ -στροφή ή στροφή φουρκέτας)

## 2.3 Δευτεροταγής δομή

Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες μπορούν να αλλάξουν κατεύθυνση δημιουργώντας ανάστροφες στροφές και θηλιές



Θηλιές στην επιφάνεια μια πρωτεΐνης  
( $\Omega$ -θηλιές)

Συμμετέχουν σε αλληλεπιδράσεις με άλλα μόρια



## 2.4 Τριτοταγής δομή

Σχηματική απεικόνιση



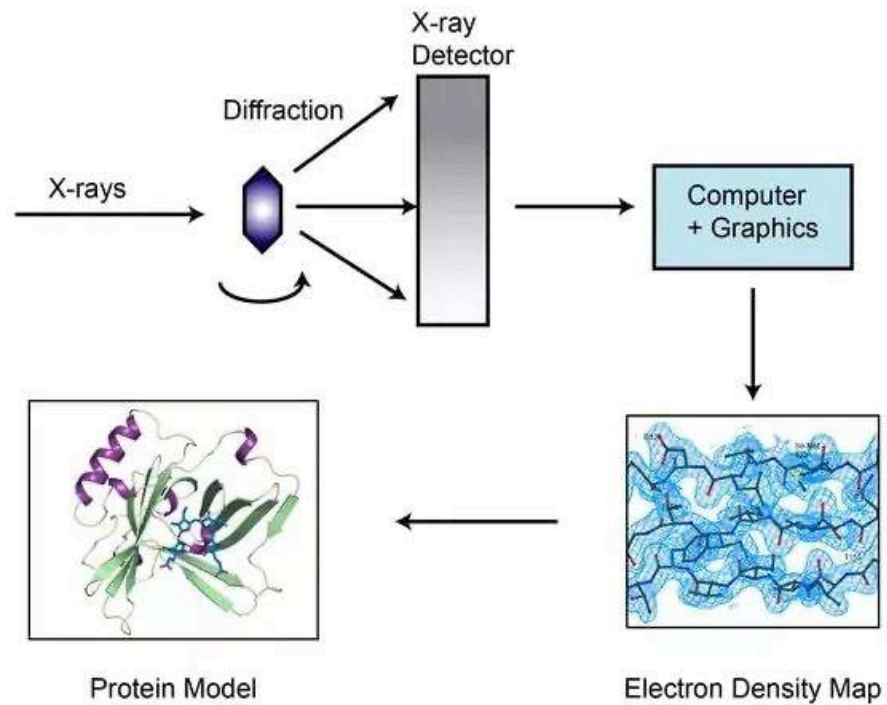
Τι αναγνωρίζεται;



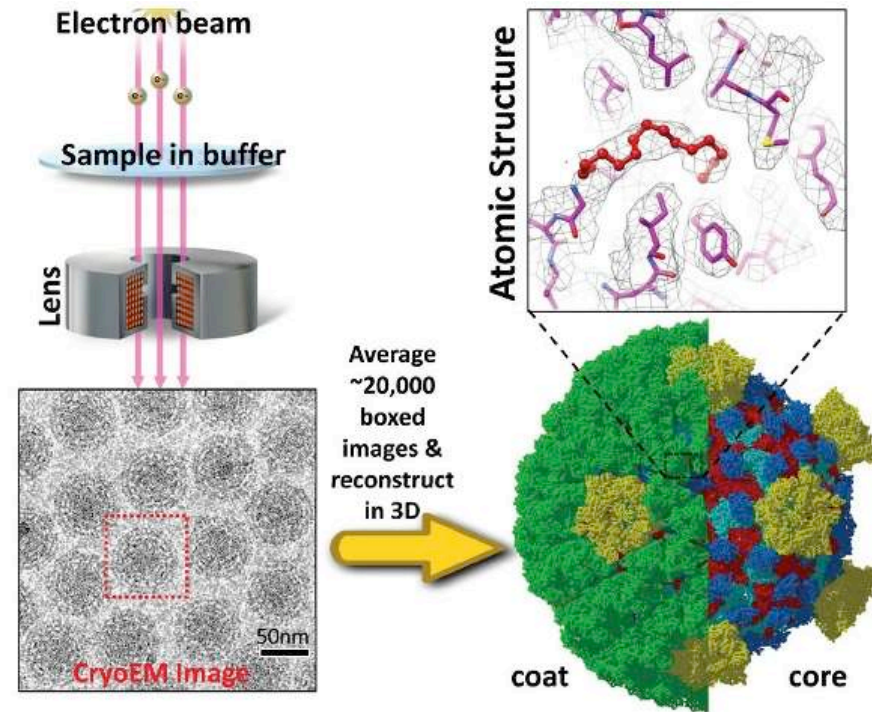


## 2.4 Τριτοταγής δομή

Οι πρωτεΐνες μπορούν να αναδιπλωθούν σε σφαιρικές ή ινώδεις δομές



κρυσταλλογραφία με ακτίνες X (**X-ray**)

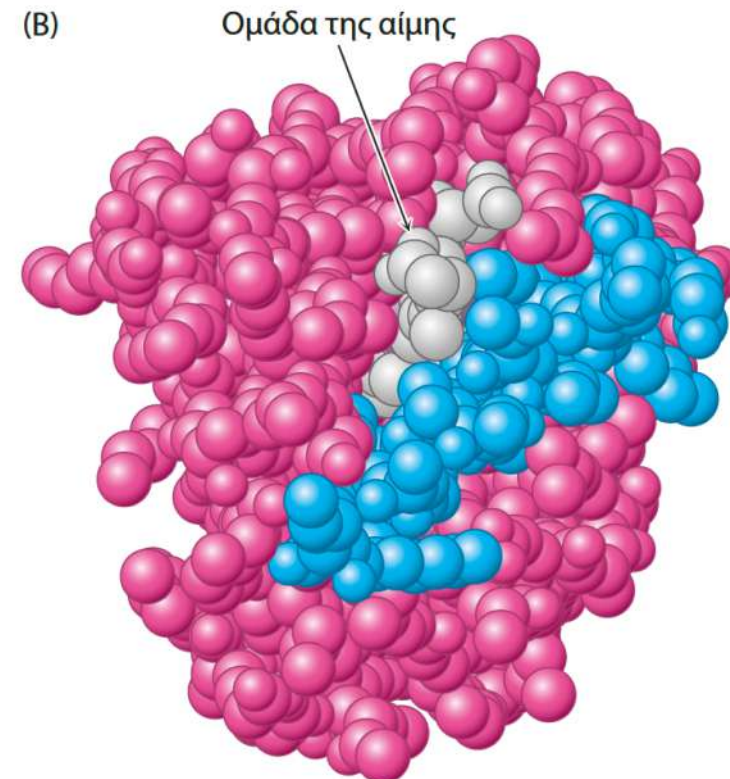
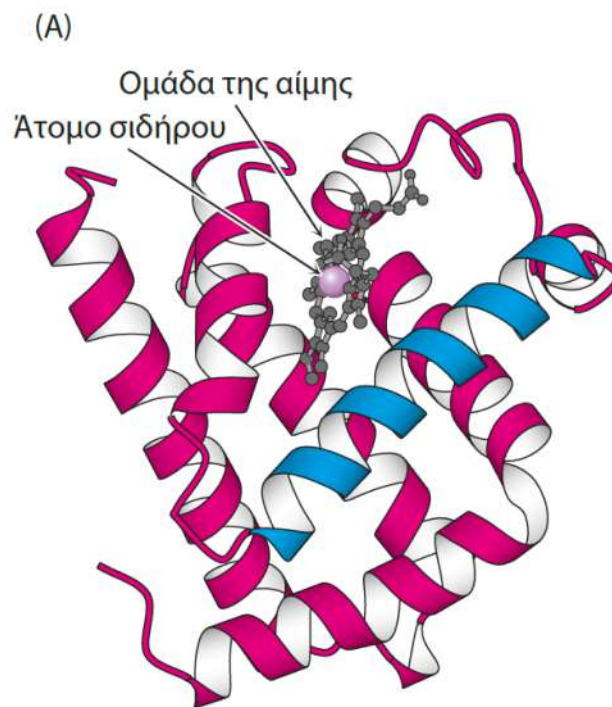
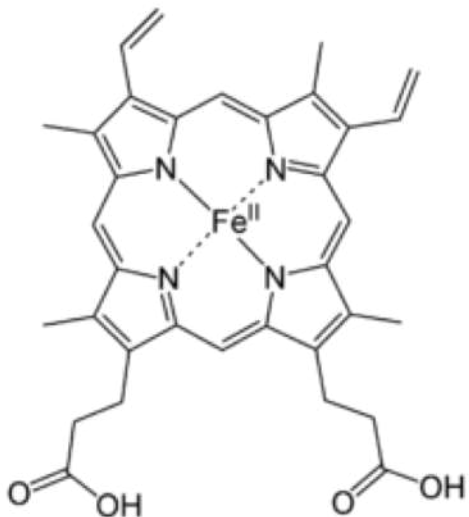


πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό και την κρυσταλλογραφία με ακτίνες X (**X-ray**)

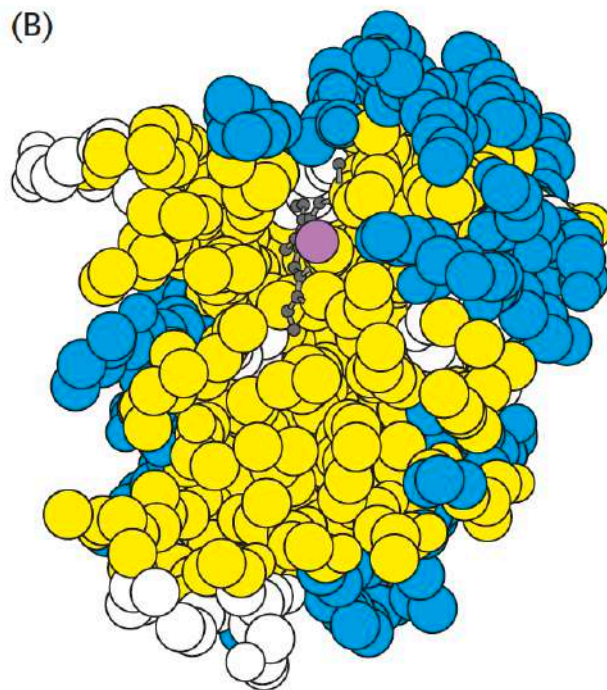
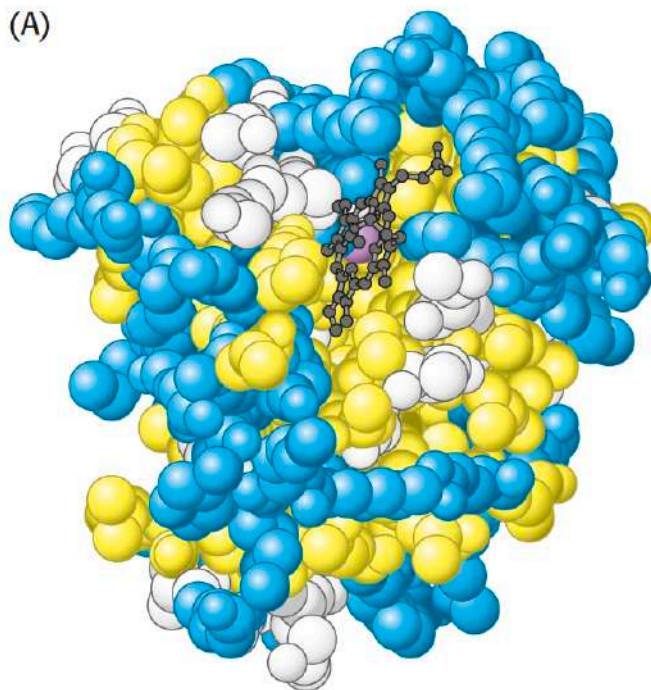
## 2.4 Τριτοταγής δομή




Η μυοσφαιρίνη, ο φορέας οξυγόνου στους μύς, είναι μια εξαιρετικά συμπαγής πρωτεΐνη

Η ικανότητά της να δεσμεύει  $O_2$  εξαρτάται από την παρουσία της **αίμης**, μιας **μη πολυπεπτιδικής** προσθετικής ομάδας που αποτελείται από πρωτοπορφυρίνη IX και από ένα κεντρικό άτομο σιδήρου.



## 2.4 Τριτοταγής δομή



-  φορτισμένα αμινοξέα
-  υδρόφοβα αμινοξέα
-  υπόλοιπα αμινοξέα

Τα μόνα φορτισμένα κατάλοιπα στο εσωτερικό της είναι δύο κατάλοιπα His που παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στη λειτουργία της δέσμευσης σιδήρου και οξυγόνου.

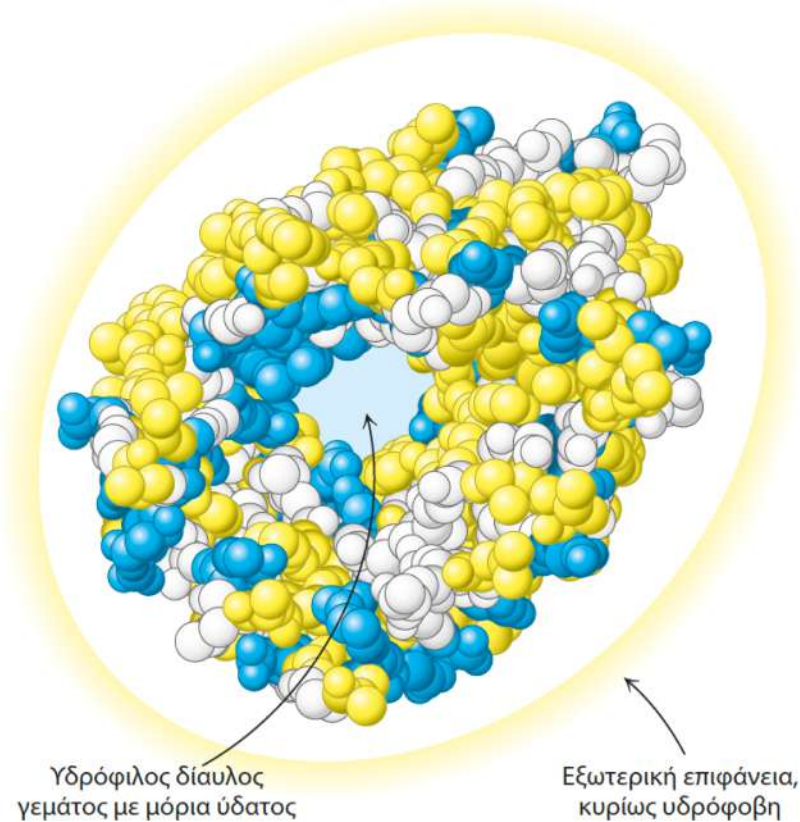
Το σφιχτό πακετάρισμα της μυοσφαιρίνης σε μια εξαιρετικά συμπαγή δομή, η απουσία συμμετρίας και η διαλυτότητά της στο νερό αποτελούν χαρακτηριστικά των σφαιρικών πρωτεϊνών.



## 2.4 Τριτοταγής δομή

- Αυτός ο διαχωρισμός πολικών και μη πολικών καταλοίπων αποκαλύπτει ένα βασικό χαρακτηριστικό της πρωτεϊνικής αρχιτεκτονικής
- Στο υδάτινο περιβάλλον, η αναδίπλωση των πρωτεϊνών ωθείται από την τάση των υδρόφοβων αμινοξέων να απομακρύνονται από το νερό
- Η πολυπεπτιδική αλυσίδα αναδιπλώνεται έτσι ώστε οι υδρόφοβες πλευρικές αλυσίδες να βυθίζονται στο εσωτερικό της, ενώ οι φορτισμένες πλευρικές αλυσίδες να βρίσκονται εκτεθειμένες στην επιφάνεια
- Πολλές  $\alpha$ -έλικες και  $\beta$ -πτυχώσεις είναι αμφιπαθείς, δηλαδή έχουν ένα υδρόφοβο τμήμα προς το εσωτερικό της πρωτεΐνης και ένα υδρόφιλο τμήμα προς την πλευρά του διαλύματος

## 2.4 Τριτοταγής δομή



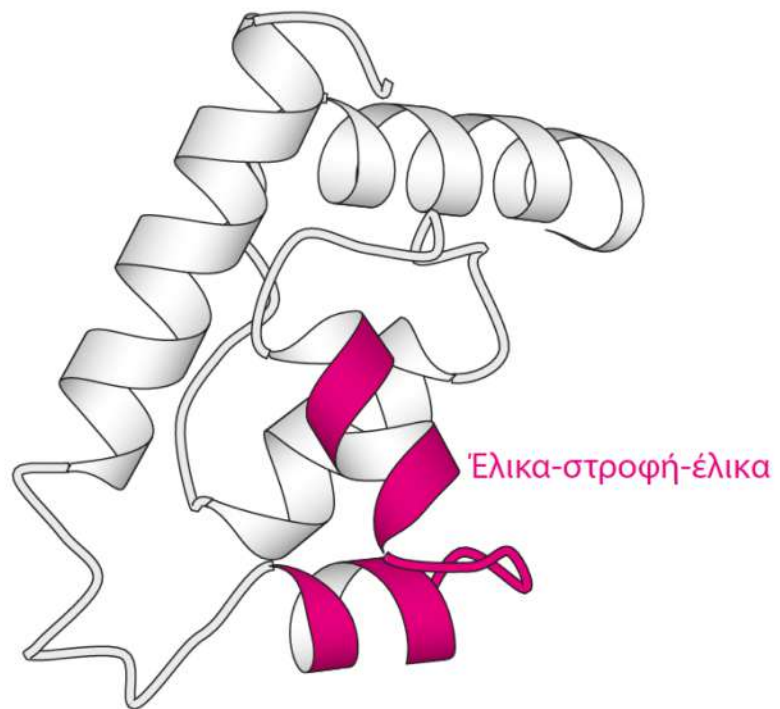
Γιατί;

- φορτισμένα αμινοξέα
- υδρόφοβα αμινοξέα
- υπόλοιπα αμινοξέα

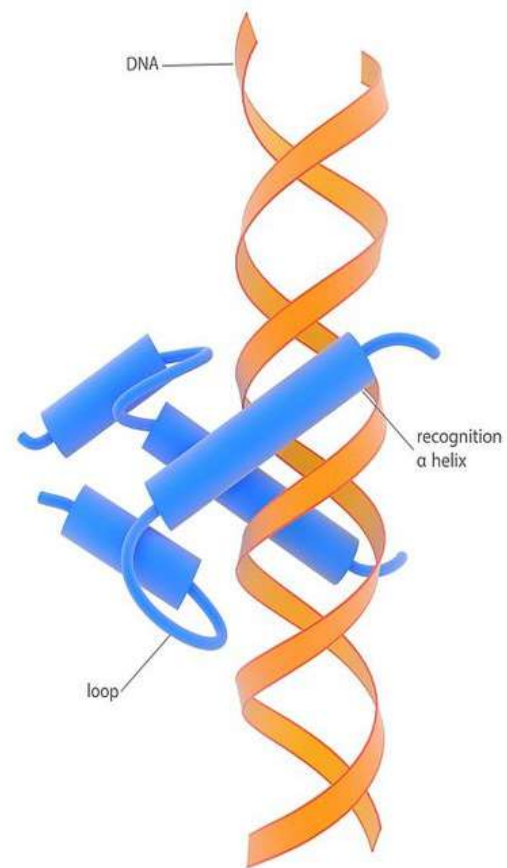
Ορισμένες πρωτεΐνες που διαπερνούν τις μεμβράνες επειδή έχουν αντίστροφη κατανομή των υδρόφοβων και υδρόφιλων αμινοξέων στην αναδιπλωμένη τους μορφή στον χώρο.

Π.χ. οι πορίνες, πρωτεΐνες που βρίσκονται στην εξωτερική μεμβράνη πολλών βακτηρίων

## 2.4 Τριτοταγής δομή



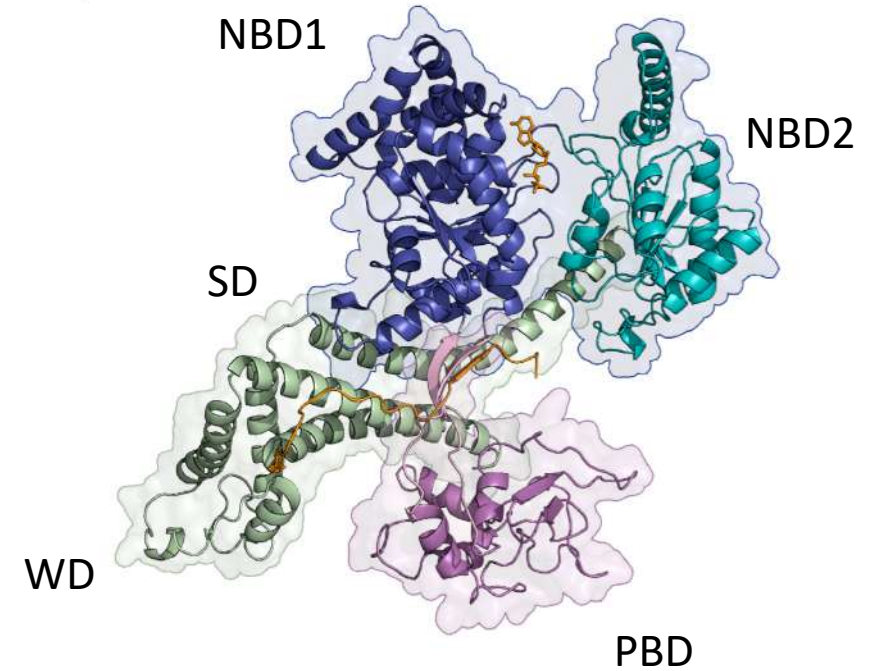
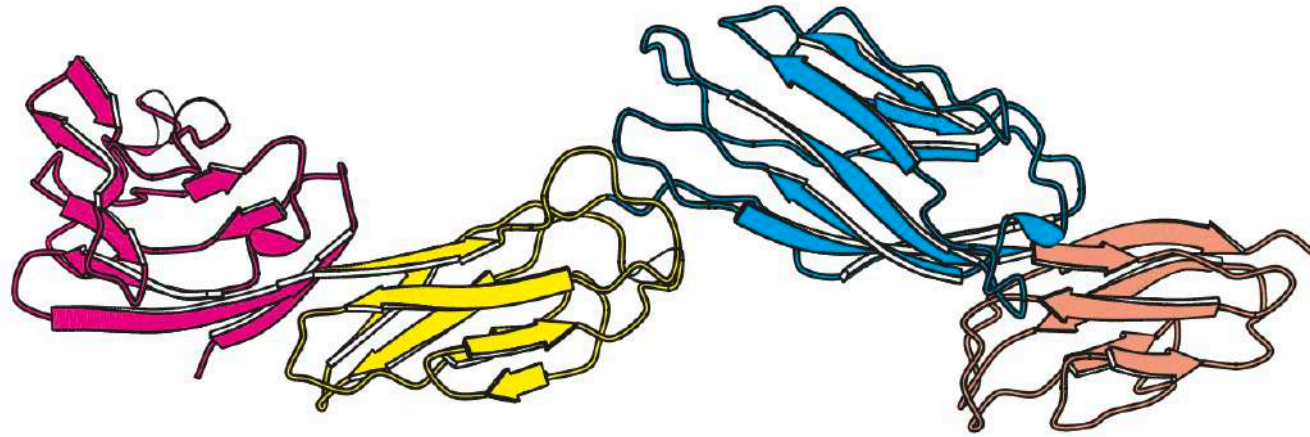
μοτίβα ή υπερδευτεροταγείς δομές



π.χ. έλικά-στροφή-έλικα: κοινό μοτίβο σε πολλές πρωτεΐνες που προσδέονται στο DNA



## 2.4 Τριτοταγής δομή



### Επικράτειες (domains)

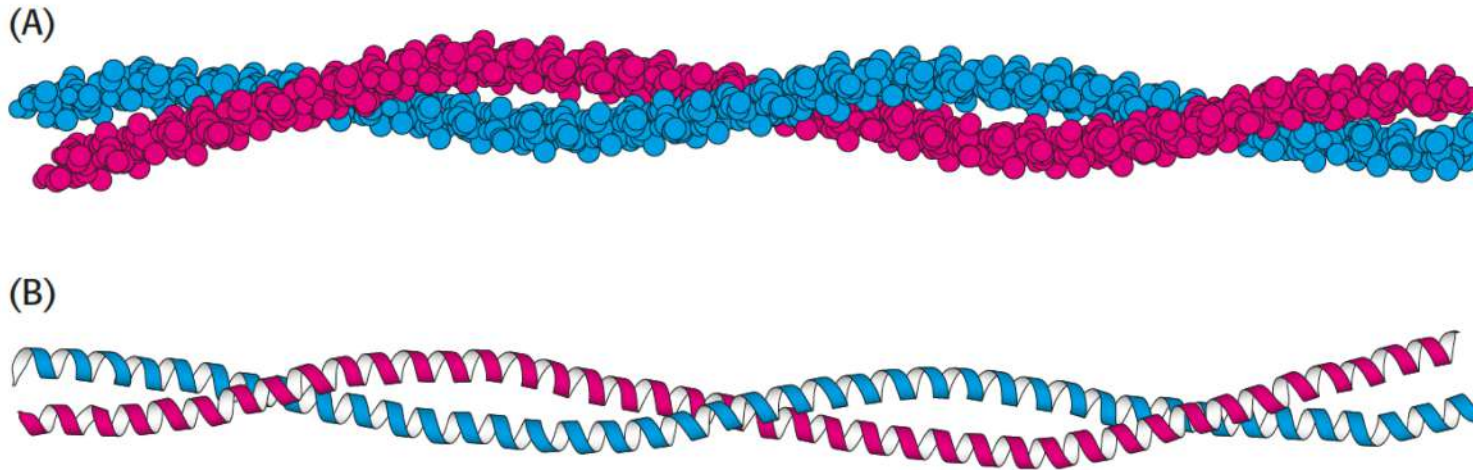
Μερικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες αναδιπλώνονται σε δύο ή περισσότερες συμπαγείς περιοχές οι οποίες ενώνονται μεταξύ τους με εύκαμπτα τμήματα πολυπεπτιδικής αλυσίδας

30 έως 400 αμινοξέα

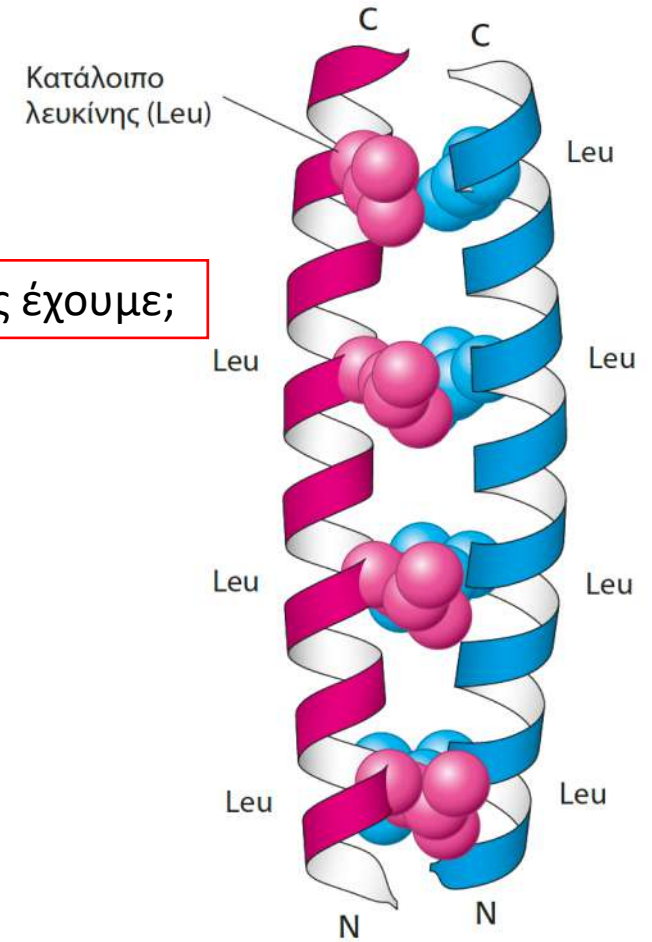
## 2.4 Τριτοταγής δομή

Οι ινώδεις πρωτεΐνες παρέχουν δομική στήριξη σε κύτταρα και ιστούς

Τι δεσμούς έχουμε;



πρωτεΐνες ελικοειδούς σπειράματος  
π.χ. α-κερατίνη



επαναληπτική επτάδα

## 2.5 Τεταρτοταγής δομή

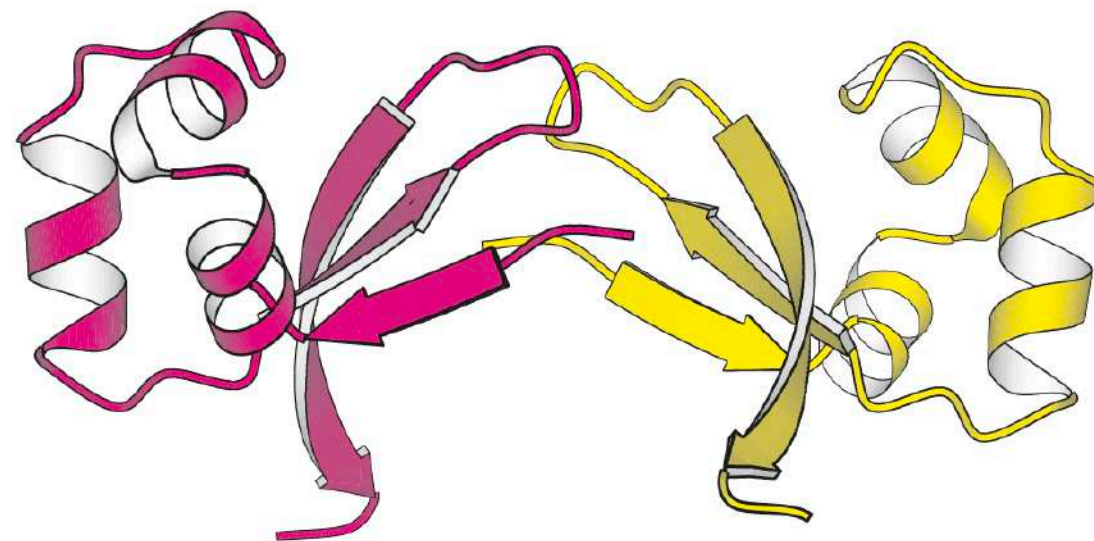
Πρωτεΐνες που έχουν περισσότερες από μία πολυπεπτιδικές αλυσίδες

Κάθε πολυπεπτιδική αλυσίδα σε τούτα τα μόρια ονομάζεται υπομονάδα

Η τεταρτοταγής δομή αναφέρεται στη χωροδιάταξη των υπομονάδων και στα είδη των αλληλεπιδράσεων που εμφανίζουν

Γιατί γίνεται αυτό;

Είναι πάντα απαραίτητο;

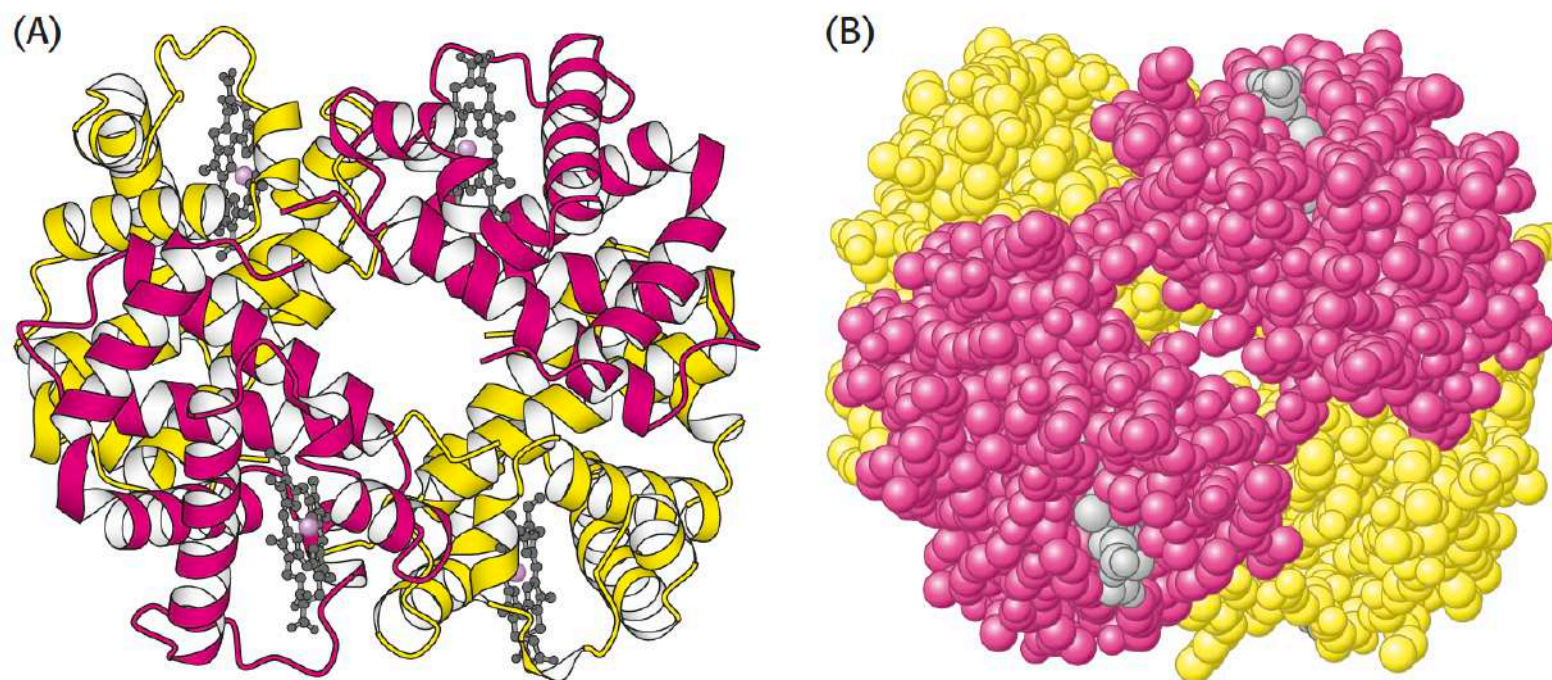


Διμερές  
αποτελείται από δύο ίδιες υπομονάδες



## 2.5 Τεταρτοταγής δομή

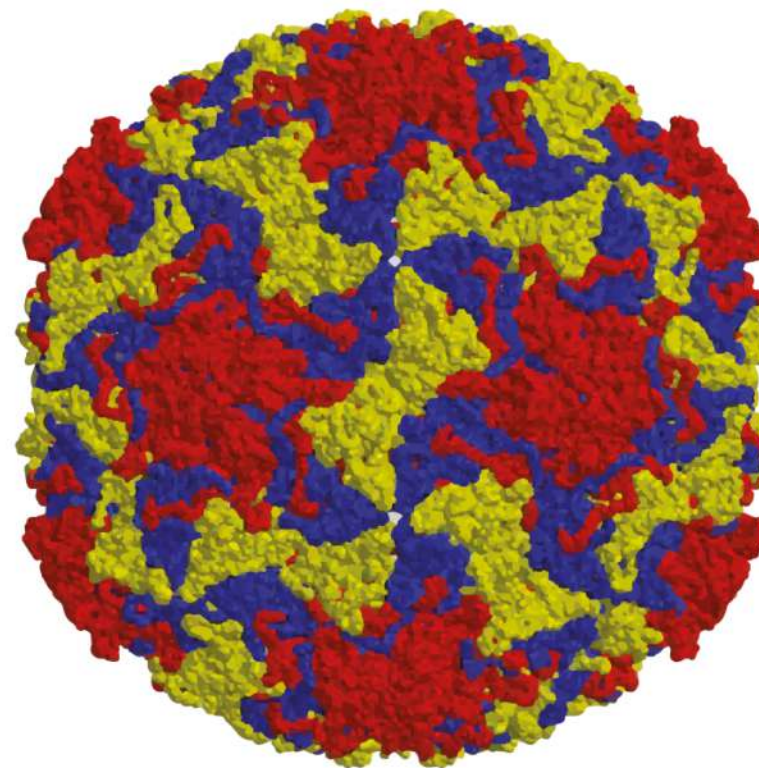
Η ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη, έχει δύο υπομονάδες  $\alpha$  και δύο υπομονάδες  $\beta$  (είναι τετραμερές  $\alpha_2\beta_2$ )



## 2.5 Τεταρτοταγής δομή

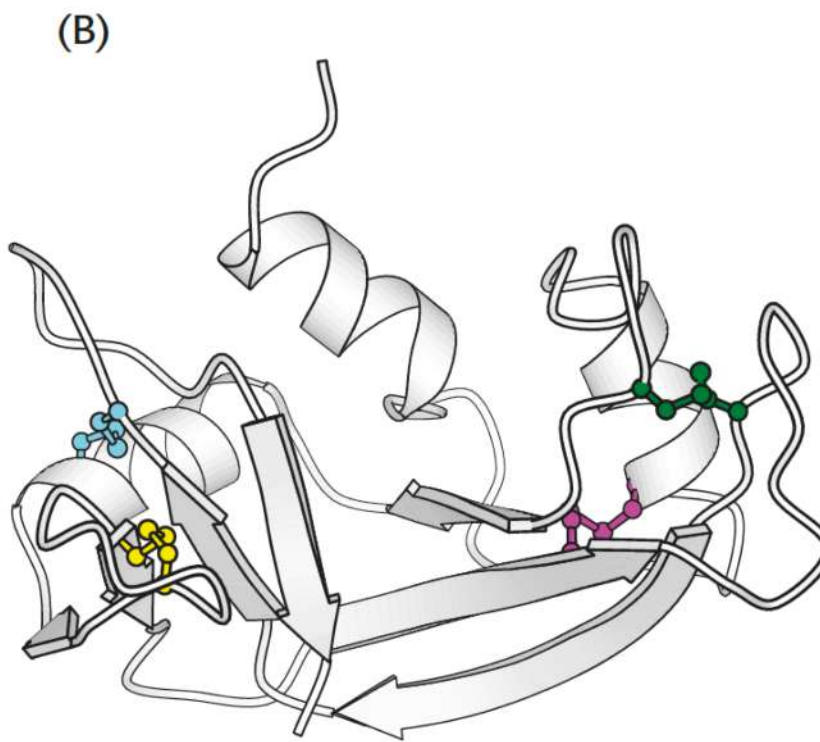
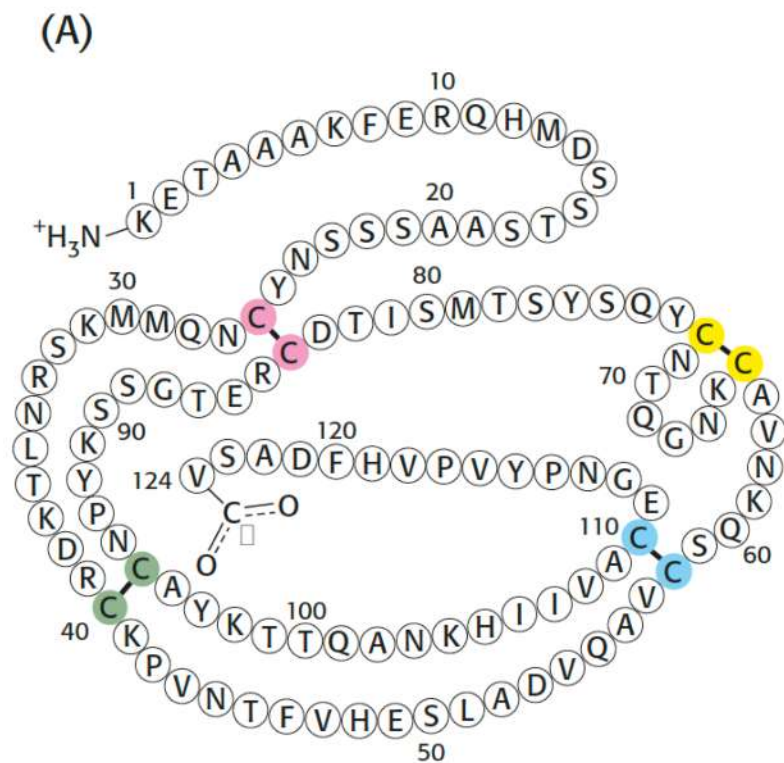
Το κάλυμμα (περίβλημα) του ανθρώπινου ρινοϊού, αποτελείται από τέσσερις υπομονάδες με 60 αντίγραφα η καθεμία

Οι τρεις πιο προφανείς υπομονάδες παρουσιάζονται με διαφορετικά χρώματα.



## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

Το σχέδιο ήταν να καταστρέψει την τρισδιάστατη δομή και να προσδιορίσει τις συνθήκες που απαιτούνται για να επανακτήσει το ένζυμο την δομή του.



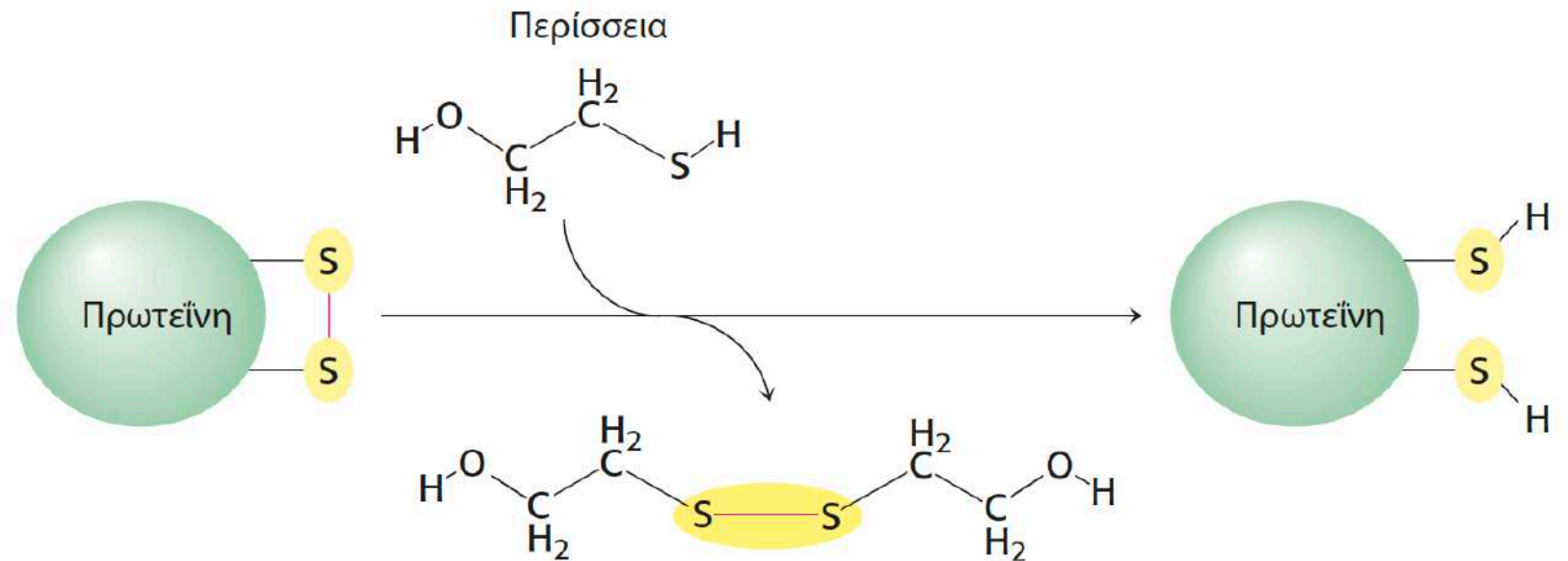
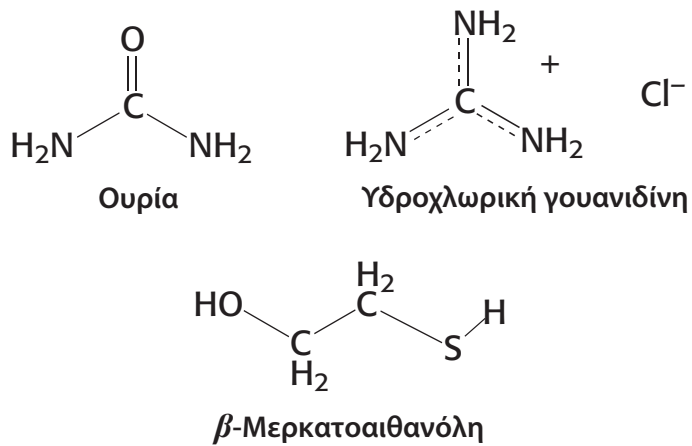
Christian Anfinsen  
~1950



## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

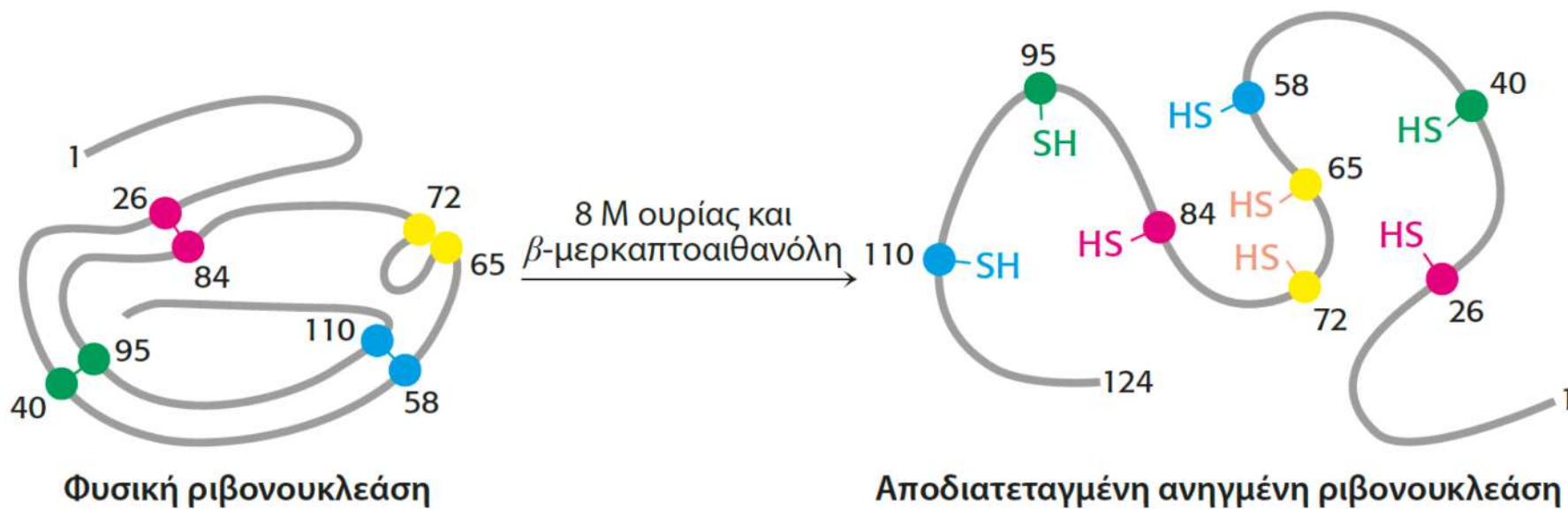
Διάσπαση:

- μη ομοιοπολικών δεσμών
- δισουλφιδικών δεσμών



## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

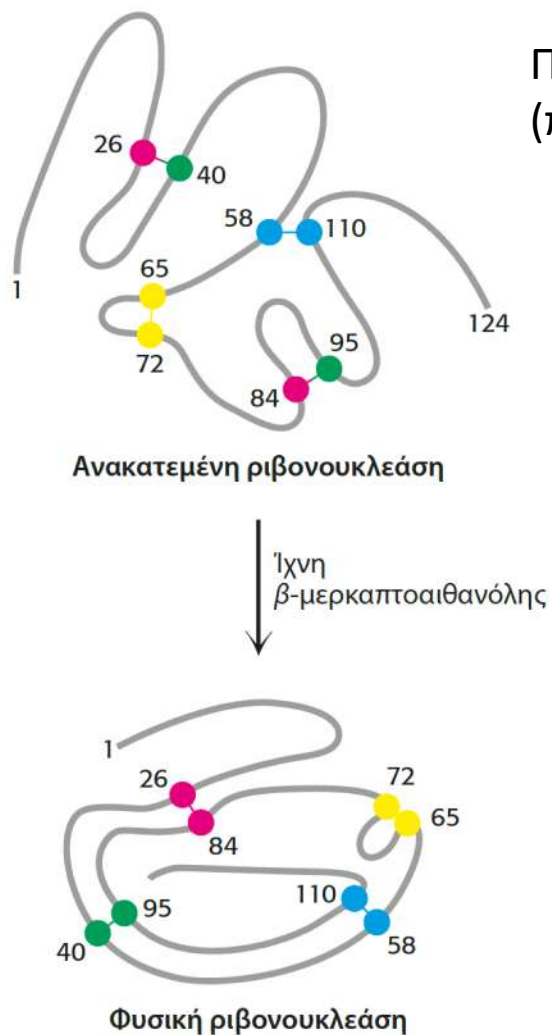
Πείραμα 1: Προσθήκη (παρατήρηση), και στην συνέχεια απομάκρυνση ουρίας και β-μερκαπτοαιθανόλης (παρατήρηση)



- στερεοδιάταξη τυχαίου σπειράματος (αποδιάταξη)
- χωρίς ενζυμική δραστηριότητα

Οι πληροφορίες που απαιτούνται για να καθοριστεί η πολύπλοκη και καταλυτικά ενεργός τρισδιάστατη δομή της ριβονουκλεάσης περιέχονται στην αλληλουχία των αμινοξέων της

## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της



Πείραμα 2: Προσθήκη ουρίας, οξείδωση και στην συνέχεια απομάκρυνση της ουρίας (παρατήρηση), προσθήκη β-μερκαπτοαιθανόλης (παρατήρηση)

Αυτή η διεργασία κατευθυνόταν μόνο από την ελάττωση ελεύθερης ενέργειας που προέκυπτε όταν οι ανακατεμένες στερεοδιατάξεις μετατρέπονταν στη σταθερή, φυσική στερεοδιάταξη του ενζύμου

Μπορεί να γίνει σε όλες τις πρωτεΐνες αυτό;

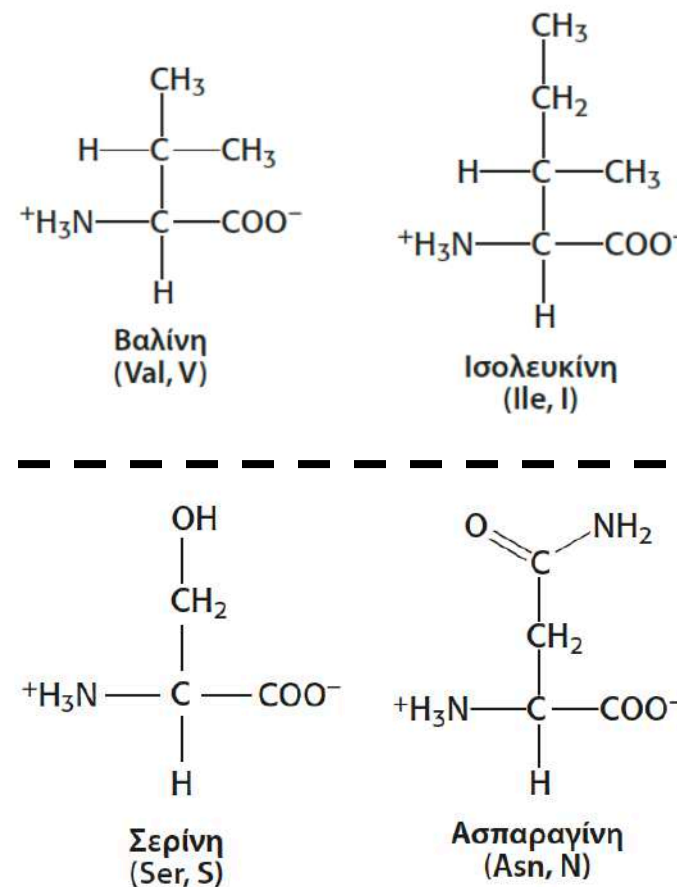
Μέσα στα κύτταρα, ειδικές πρωτεΐνες που λέγονται συνοδοί πρωτεΐνες (chaperones) παρεμποδίζουν αυτές τις αθέμιτες αλληλεπιδράσεις

## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

Τα αμινοξέα έχουν διαφορετικές προτιμήσεις για τον σχηματισμό α-έλικας, β-επιφάνειας και β-στροφής

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.3** Σχετικές συχνότητες παρουσίας καταλοίπων αμινοξέων σε δευτεροταγείς δομές.

Αμινοξύ	α-έλικα	β-πτυχωτή επιφάνεια	Ανάστροφη στροφή
Glu	1,59	0,52	1,01
Ala	1,41	0,72	0,82
Leu	1,34	1,22	0,57
Met	1,30	1,14	0,52
Gln	1,27	0,98	0,84
Lys	1,23	0,69	1,07
Arg	1,21	0,84	0,90
His	1,05	0,80	0,81
Val	0,90	1,87	0,41
Ile	1,09	1,67	0,47
Tyr	0,74	1,45	0,76
Cys	0,66	1,40	0,54
Trp	1,02	1,35	0,65
Phe	1,16	1,33	0,59
Thr	0,76	1,17	0,96
Gly	0,43	0,58	1,77
Asn	0,76	0,48	1,34
Pro	0,34	0,31	1,32
Ser	0,57	0,96	1,22
Asp	0,99	0,39	1,24



## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

Τα αμινοξέα έχουν διαφορετικές προτιμήσεις για τον σχηματισμό  $\alpha$ -έλικας,  $\beta$ -επιφάνειας και  $\beta$ -στροφής

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.3** Σχετικές συχνότητες παρουσίας καταλοίπων αμινοξέων σε δευτεροταγείς δομές.

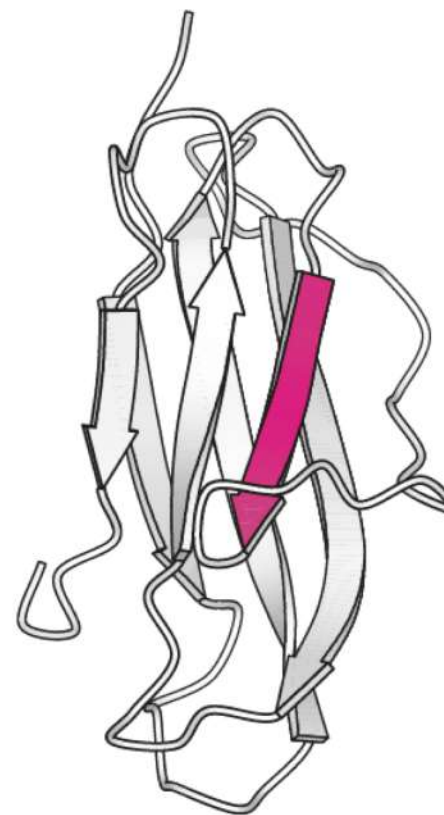
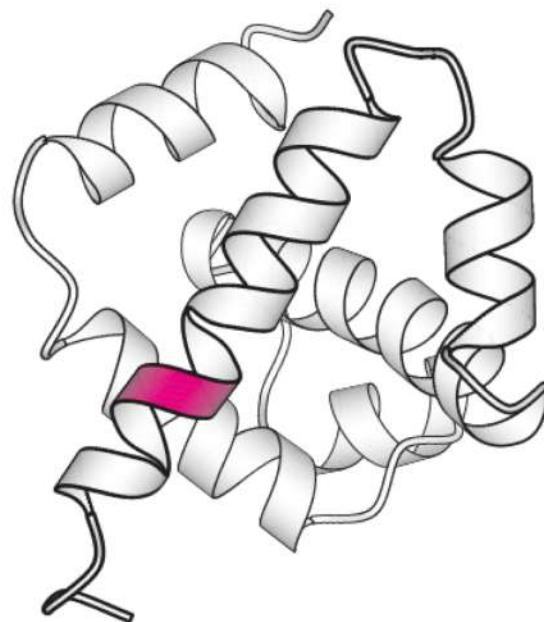
Αμινοξύ	$\alpha$ -έλικα	$\beta$ -πτυχωτή επιφάνεια	Ανάστροφη στροφή
Glu	1,59	0,52	1,01
Ala	1,41	0,72	0,82
Leu	1,34	1,22	0,57
Met	1,30	1,14	0,52
Gln	1,27	0,98	0,84
Lys	1,23	0,69	1,07
Arg	1,21	0,84	0,90
His	1,05	0,80	0,81
Val	0,90	1,87	0,41
Ile	1,09	1,67	0,47
Tyr	0,74	1,45	0,76
Cys	0,66	1,40	0,54
Trp	1,02	1,35	0,65
Phe	1,16	1,33	0,59
Thr	0,76	1,17	0,96
Gly	0,43	0,58	1,77
Asn	0,76	0,48	1,34
Pro	0,34	0,31	1,32
Ser	0,57	0,96	1,22
Asp	0,99	0,39	1,24

Μπορεί να προβλέψει κανείς τη δευτεροταγή δομή των πρωτεϊνών γνωρίζοντας την προτίμηση των αμινοξέων για συγκεκριμένες δομές;

## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

Πράγματι, μερικές αλληλουχίες πέντε ή έξι αμινοξέων βρέθηκε ότι έχουν τελείως διαφορετικές στερεοδιατάξεις σε διαφορετικές πρωτεΐνες

π.χ. εδώ η αλληλουχία VDLLKN

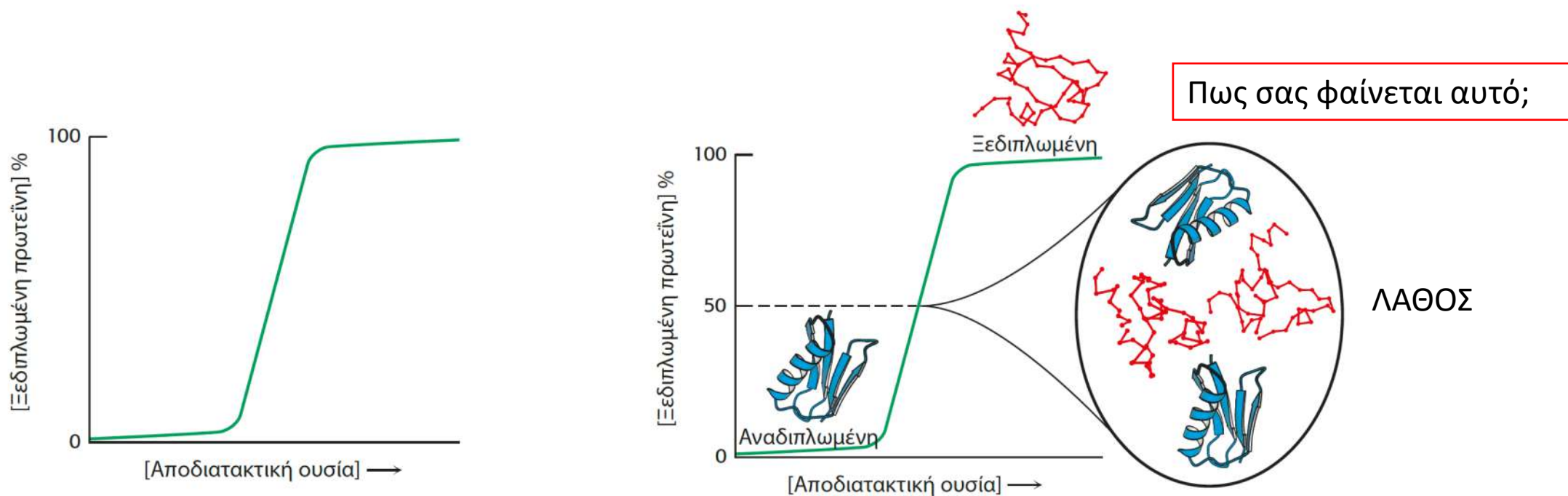




## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

Οι πρωτεΐνες δύνανται να αποδιαταχθούν με οποιαδήποτε επεξεργασία διασπά τους ασθενείς δεσμούς που σταθεροποιούν την τριτοταγή δομή, όπως με θέρμανση, ή με χρήση χημικών αποδιατακτικών παραγόντων

Η αναδίπλωση των πρωτεϊνών είναι μια άκρως **συνεργειακή διεργασία**



## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

Οι πρωτεΐνες αναδιπλώνονται σταθεροποιώντας σταδιακά ενδιάμεσες δομές, και όχι αναζητώντας τυχαία τη σωστή δομή

Πόσο θα διαρκούσε μια τυχαία αναζήτηση για μια μικρή πρωτεΐνη 100 αμινοξέων;  
 $1,6 \times 10^{27}$  χρόνια!

- παράδοξο του Levinthal (η τεράστια διαφορά μεταξύ του υπολογισμένου και του πραγματικού χρόνου αναδίπλωσης)
- Πώς «δακτυλογραφεί» ένας πίθηκος

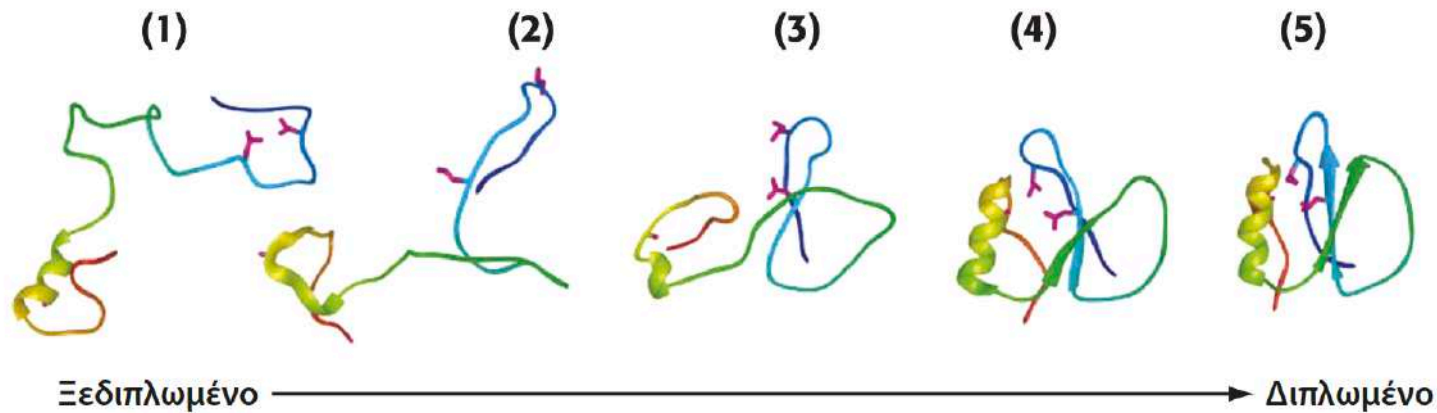
αριθμός των χτυπημάτων: τελείως τυχαία =  $10^{40}$   
αν κρατούσαμε τα μερικώς σωστά ενδιάμεσα διατηρούνται

```
200 ?T(\G{+s x[A.N5~, #ATxSGpn`e□@
400 oDr'Jh7s DFR:W4l'u+^v6zpJseOi
600 e2ih'8zs n527x8l8d_ih=H1dseb.
800 S#dh>}/s ]tZqC%lP%DK<!^aseZ.
1000 V0th>nLs ut/is]l_kwojjwMasef.
1200 juTh+nvs it is[lukh?SCw=ase5.
1400 Iithdn4s it is0l/ks/IxwLase~.
1600 M?thinrs it is lXk?T" woasel.
1800 MStthinWs it is lwkN7□Kw(asel.
2000 Mhthin`s it is likv,aww_asel.
2200 MMthinns it is lik+5avwlasel.
2400 MethinXs it is likydaqw)asel.
2600 Methin4s it is lik2dasweasel.
2800 MethinHs it is like□aTweasel.
2883 Methinks it is like a weasel.
```

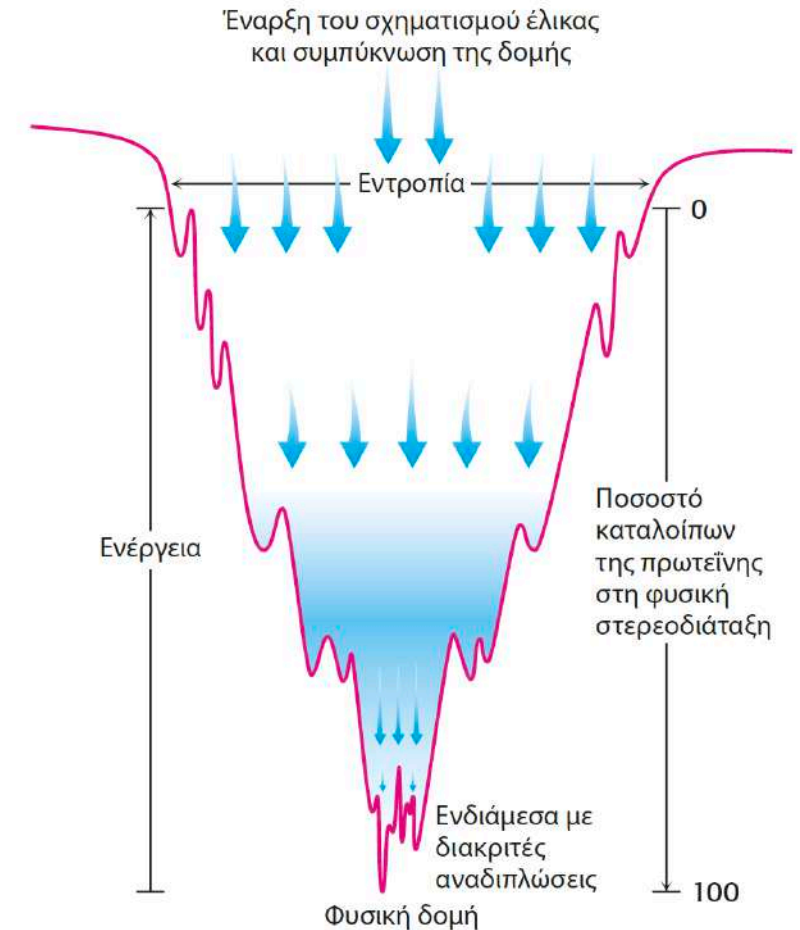
```
200 )z~hg)W4{{cu!kO{d6jS!N1EyUx}p
400 "W hi\kR.<&CfA%4-YlG!iT$6({|6
600 .L=hinkm4 (uMGP^lAWoE6k1wW=yiS
800 AthinkaPa_vYH liR\Hb,Uo4\-"(
1000 OFthinksP)@fZO li8v] /+Eln26B
1200 6ithinksMVt -V likm+gl#K~)BFk
1400 vxthinksaEt □w like.SlGeutks.
1600 :Othinks<it MC likesN2[eaVe4.
1800 uxthinksqit Or likeQh)weaoew.
2000 Y/thinks it id like7alwea)e&.
2200 Methinks it iW like a[weaWel.
2400 Methinks it is like a:weasel.
2431 Methinks it is like a weasel.
```

## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

Η ουσία της πρωτεϊνικής αναδίπλωσης είναι η τάση διατήρησης των μερικώς ορθών ενδιάμεσων



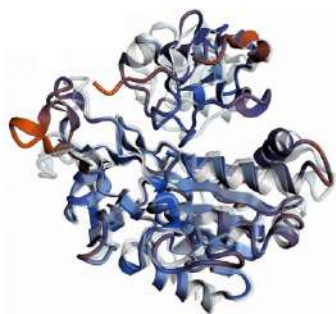
μοντέλο πυρήνωσης-συμπύκνωσης



## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

Η πρόβλεψη της τριτοταγούς δομής από την αλληλουχία των αμινοξέων παραμένει μια μεγάλη πρόκληση

- η εξαρχής πρόβλεψη
- που στηρίζονται σε προϋπάρχουσα γνώση



### **SWISS-MODEL**

HOMOLOGY MODELLING OF PROTEIN STRUCTURES AND COMPLEXES



**AlphaFold**  
**Protein Structure Database**

Developed by DeepMind and EMBL-EBI

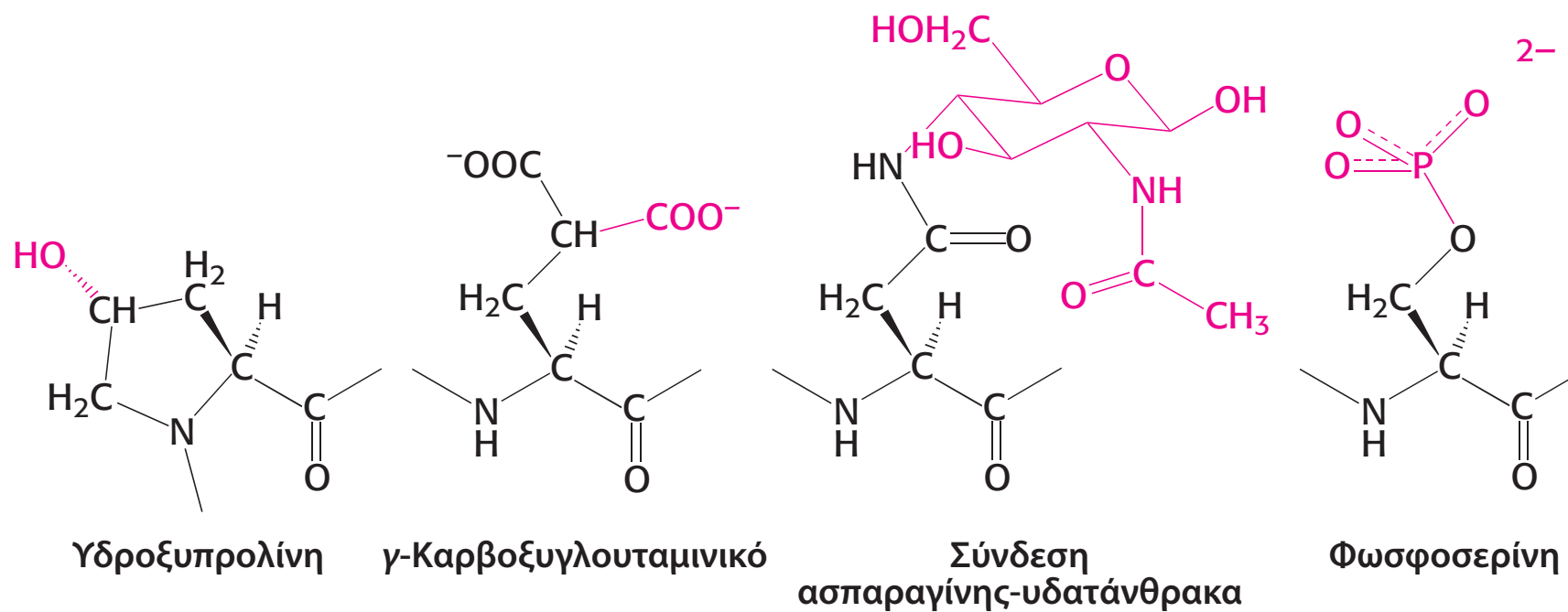
Search for protein, gene, UniProt accession or organism BETA Search

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

Feedback on structure: [Contact DeepMind](#)

## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

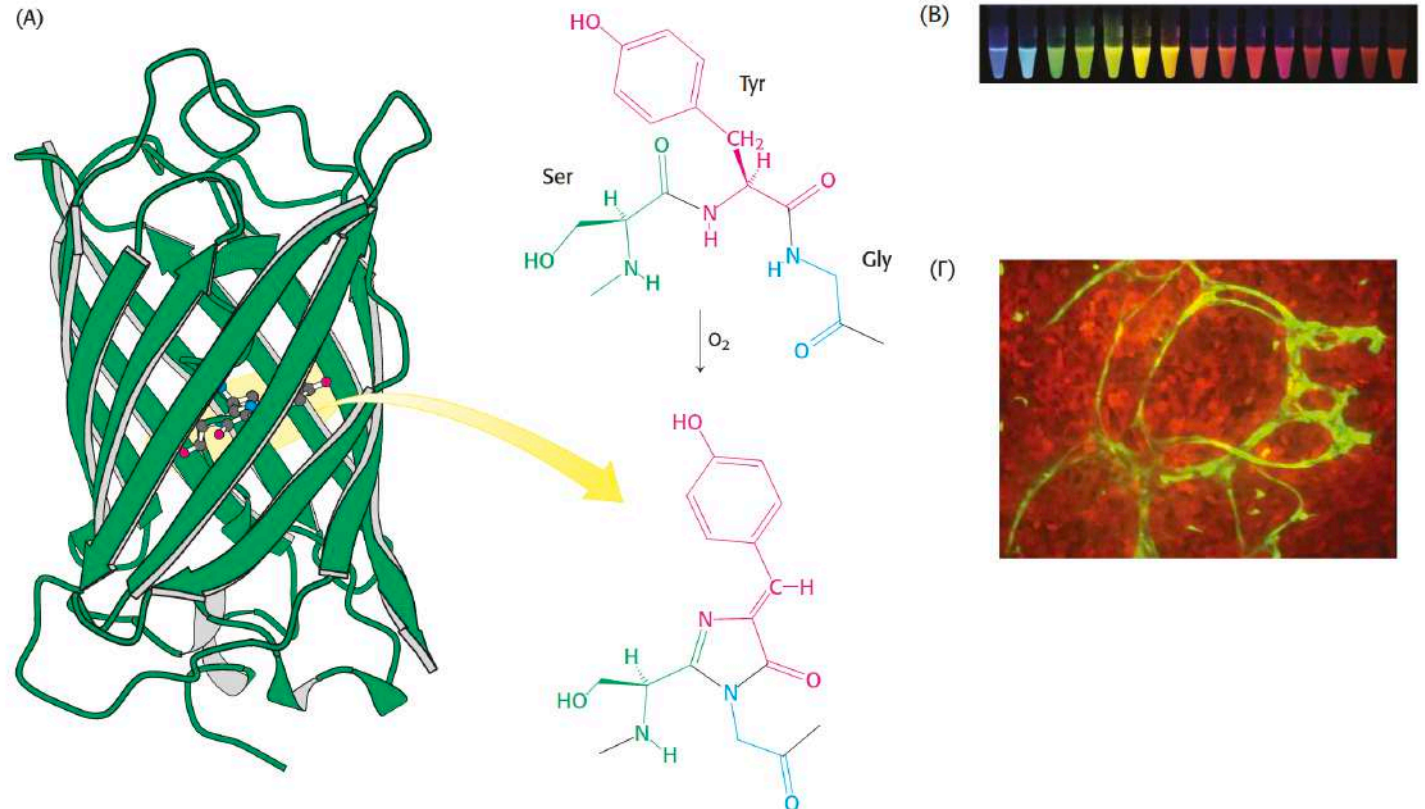
Μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις προσφέρουν νέες δυνατότητες στις πρωτεΐνες





## 2.6 Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

Π.χ. η μέδουσα *Aequorea victoria* παράγει μια πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη, την GFP, η οποία εκπέμπει πράσινο φως όταν διεγερθεί με μπλε φως.



## Άσκηση

Το Nafarelin, που πωλείται με την εμπορική ονομασία Synarel μεταξύ άλλων, είναι ένα φάρμακο αγωνιστή ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ενδομητρίωσης και της πρώιμης εφηβείας.

- Ποια είναι τα αμινοξέα της αλληλουχίας;
- Ποια από τα παραπάνω ανήκουν στα θετικά φορτισμένα αμινοξέα;
- Αναφέρετε ένα δέκτη και ένα δότη δεσμών υδρογόνου.

