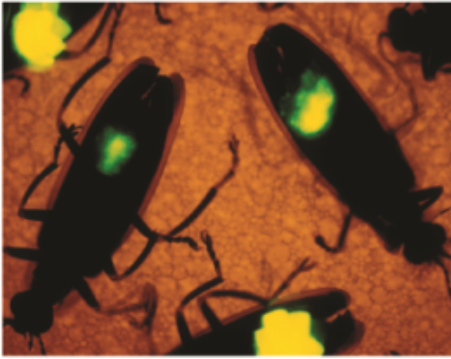


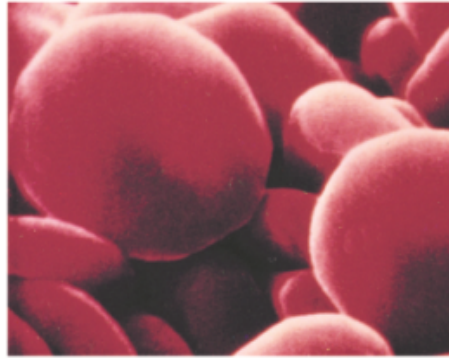
Αμινοξέα

πεπτίδια

πρωτεΐνες



(α)



(β)



(γ)

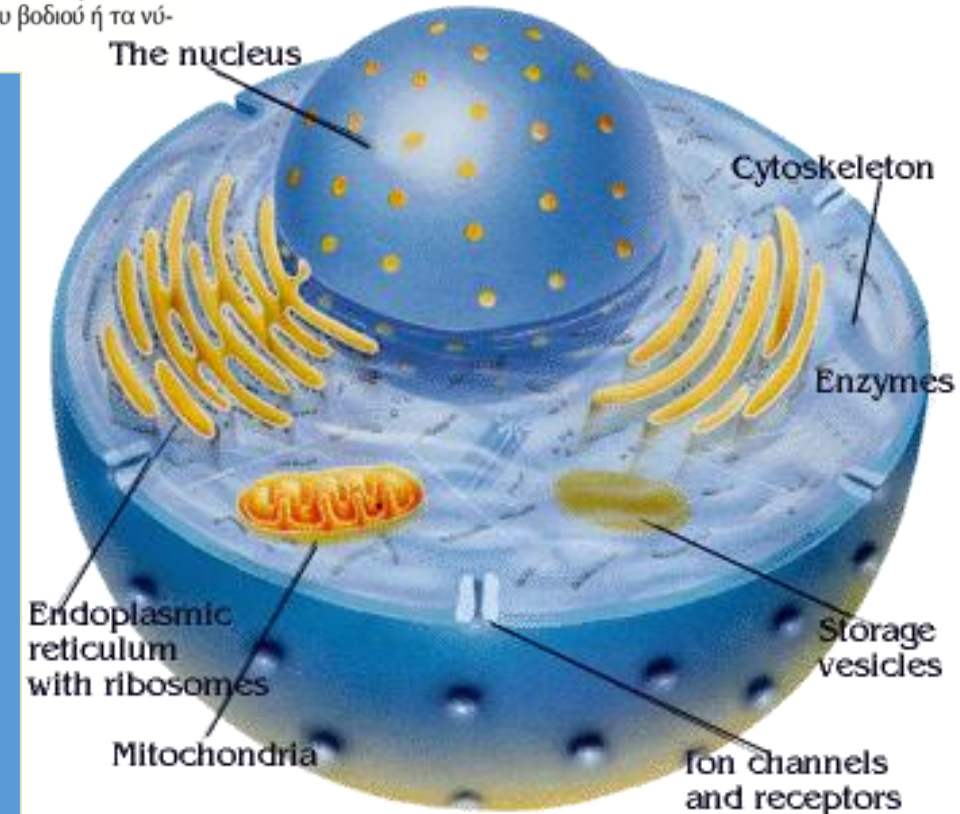
Οι δομικές πρωτεΐνες του κυττάρου είναι υπεύθυνες για το σχήμα και την κίνηση του κυττάρου

Οι πρωτεΐνες των μιτοχονδρίων είναι υπεύθυνες για την κυτταρική αναπνοή και τη σύνθεση του ATP

Τα ένζυμα στα κύτταρα καταλύουν χημικές αντιδράσεις

Δρουν σε υποδοχείς και ελέγχουν τη δίοδο των Ιόντων

ΕΙΚΟΝΑ 3-1 Μερικές λειτουργίες των πρωτεϊνών. (α) Το φως που παράγεται από την πυγολαμπίδα είναι αποτέλεσμα μιας αντίδρασης μεταξύ της πρωτεΐνης λουσιφερίνης και ATP, την οποία καταλύει το ένζυμο λουσιφεράση (βλ. Ένθετο 13-1). (β) Τα ερυθροκύτταρα περιέχουν μεγάλες ποσότητες αιμοσφαιρίνης, μιας πρωτεΐνης μεταφοράς οξυγόνου. (γ) Η κερατίνη, μια πρωτεΐνη που υπάρχει σε όλα τα σπονδυλωτά, είναι το κύριο συστατικό των τριχών, των λεπιών, των κέρατων, του μαλλιού, των νυχιών και των φτερών. Ο μαύρος ρινόκερος είναι είδος υπό εξαφάνιση επειδή σε ορισμένα μέρη του κόσμου επικρατεί η αντίληψη ότι η σκόνη από το κέρατό του έχει αφροδισιακές ιδιότητες. Στην πραγματικότητα, οι χημικές ιδιότητες αυτής της σκόνης δε διαφέρουν από τις ιδιότητες της σκόνης από το κέρατο του βοδιού ή τα νύχια του ανθρώπου. [Πηγές: (α) Jeff J. Daly/Alamy. (β) Bill Longcore/Science Source. (γ) Mary Cooke/Animals Animals].



Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής ή Φυσιολογίας (όχι Χημείας)

2021 για την ανακάλυψη υποδοχέων θερμοκρασίας & αφής

2010 ανακάλυψη των πρωτεϊνών του μηχανισμού της αυτοφαγίας

2009 προστασία του χρωμοσώματος από το ένζυμο τελομεράση

2001 πρωτεΐνες κλειδιά στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου

1994 Ανακάλυψη των G-πρωτεϊνών και του ρόλου τους στον μηχανισμό μεταφοράς μηνυμάτων στα κύτταρα

Τα αμινοξέα είναι οι
 βασικές δομικές μονάδες
 των πρωτεϊνών

**Οι πρωτεΐνες δομούνται από
 ένα σύνολο 20 αμινοξέων**

**Τα αμινοξέα συχνά συντομογραφούνται με
 ένα ή με τρία γράμματα.**

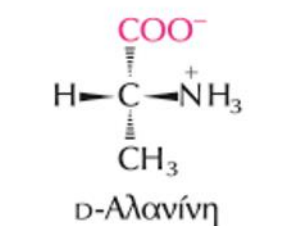
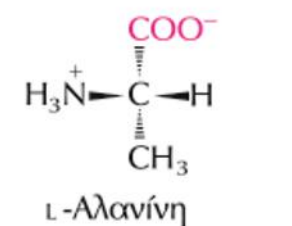
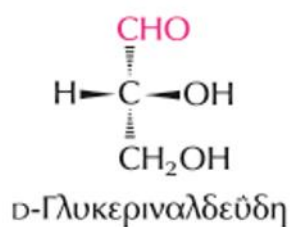
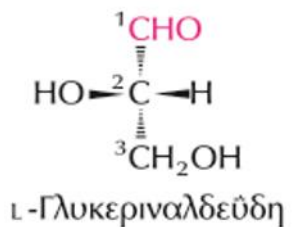


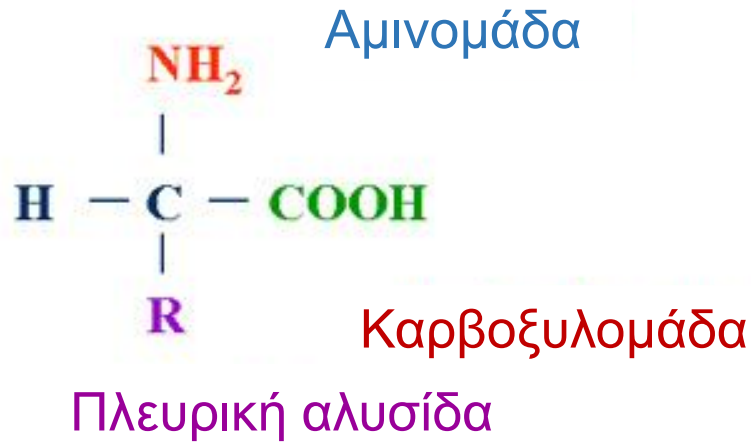
TABLE 3-1 Properties and Conventions Associated with the Common Amino Acids Found in Proteins

Amino acid	Abbreviation/ symbol	M_r^a	pK_a values			pI	Hydropathy index ^b	Occurrence in proteins (%) ^c		
			pK_1 (—COOH)	pK_2 (—NH ₃ ⁺)	pK_R (R group)					
Nonpolar, aliphatic R groups										
Glycine	Gly G	75	2.34	9.60		5.97	-0.4	7.2	7.3	7.3
Alanine	Ala A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8	9.4	7.2
Proline	Pro P	115	1.99	10.96		6.48	-1.6 ^d	5.2	4.4	4.2
Valine	Val V	117	2.32	9.62		5.97	4.2	6.6	7.1	8.2
Leucine	Leu L	131	2.36	9.60		5.98	3.8	9.1	10.6	9.9
Isoleucine	Ile I	131	2.36	9.68		6.02	4.5	5.3	6.0	7.6
Methionine	Met M	149	2.28	9.21		5.74	1.9	2.3	2.2	2.2
Aromatic R groups										
Phenylalanine	Phe F	165	1.83	9.13		5.48	2.8	3.9	4.0	4.5
Tyrosine	Tyr Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66	-1.3	3.2	3.0	3.9
Tryptophan	Trp W	204	2.38	9.39		5.89	-0.9	1.4	1.3	1.1
Polar, uncharged R groups										
Serine	Ser S	105	2.21	9.15		5.68	-0.8	6.8	6.1	5.7
Threonine	Thr T	119	2.11	9.62		5.87	-0.7	5.9	5.4	4.5
Cysteine ^e	Cys C	121	1.96	10.28	8.18	5.07	2.5	1.9	1.2	0.8
Asparagine	Asn N	132	2.02	8.80		5.41	-3.5	4.3	3.7	3.4
Glutamine	Gln Q	146	2.17	9.13		5.65	-3.5	4.2	4.5	2.0
Positively charged R groups										
Lysine	Lys K	146	2.18	8.95	10.53	9.74	-3.9	5.9	4.7	6.8
Histidine	His H	155	1.82	9.17	6.00	7.59	-3.2	2.3	2.4	1.6
Arginine	Arg R	174	2.17	9.04	12.48	10.76	-4.5	5.1	5.6	5.9
Negatively charged R groups										
Aspartate	Asp D	133	1.88	9.60	3.65	2.77	-3.5	5.3	5.1	5.0
Glutamate	Glu E	147	2.19	9.67	4.25	3.22	-3.5	6.3	6.0	8.2

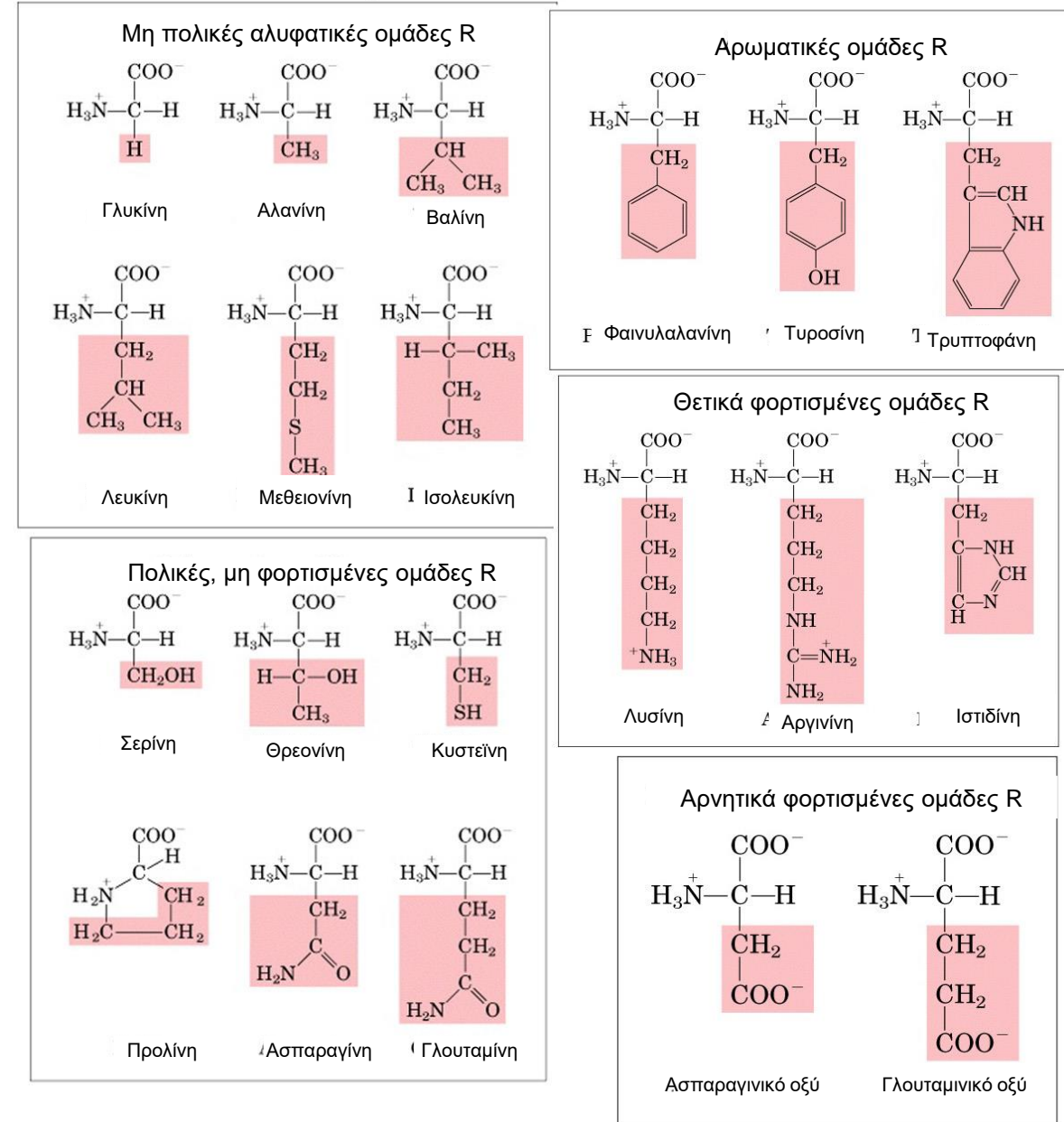
Όλα τα αμινοξέα στη φύση που χρησιμοποιούνται για να δημιουργηθούν πρωτεΐνες είναι L-αμινοξέα (εκτός Cys Κυστεΐνης) με μερικές εξαιρέσεις σε κάποια μεταβολικά προϊόντα των κατώτερων Οργανισμών.

Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

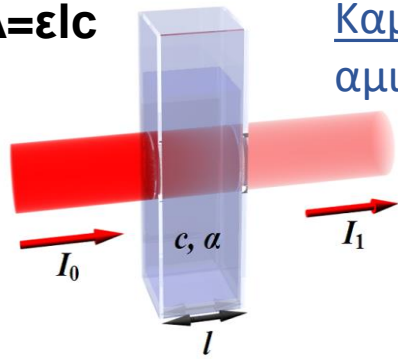
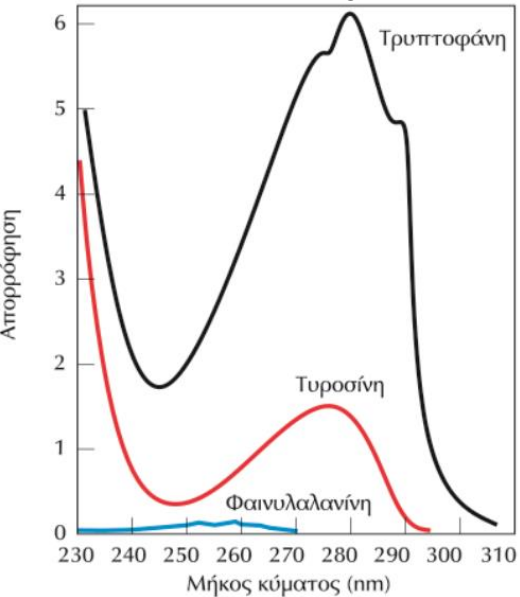
Ένα αμινοξύ αποτελείται από κεντρικό άτομο άνθρακα, που λέγεται **α-άνθρακας** συνδεδεμένο με μία **αμινομάδα**, μία **καρβοξυλική ομάδα** και μία **χαρακτηριστική πλάγια αλυσίδα (R group)**



Όλες οι πρωτεΐνες σε όλα τα είδη από τα βακτήρια και τα φυτά μέχρι τον άνθρωπο, είναι κατασκευασμένες από αυτά τα 20 αμινοξέα.

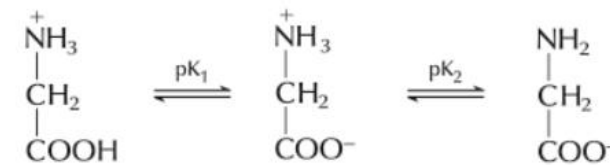


$$\log I_0 / I_1 = \log 1/T = A = \epsilon lc$$



Καμπύλες Τιτλοποίησης και Ισοηλεκτρικό Σημείο pI: οι πλευρικές ομάδες των αμινοξέων επηρεάζουν το φορτίο που θα έχουν σε διαφορετικές τιμές pH

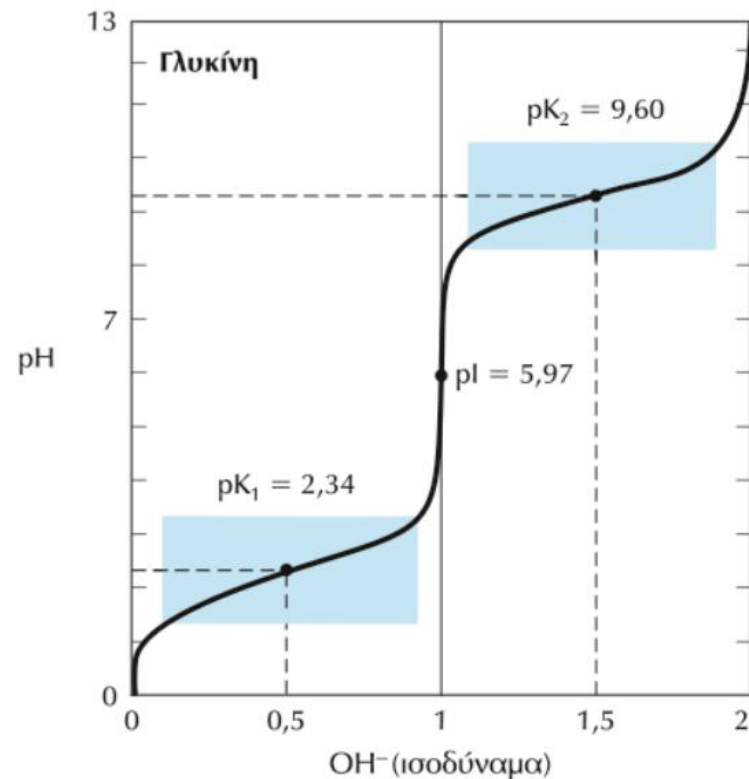
$$pI = 1/2 (pK_1 + pK_2) = 1/2 (2,34 + 9,6) = 5,97$$



ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1 Τυπικές τιμές pKa ιοντιζόμενων ομάδων στις πρωτεΐνες.

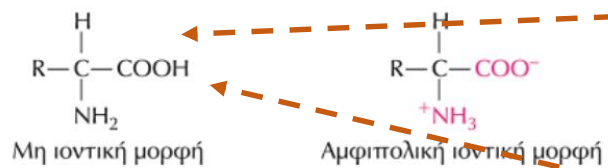
Ομάδα	Οξύ	⇌	Βάση	Τυπικό pKa*
Τελική α-καρβοξυλομάδα	<chem>CC(=O)O</chem>	⇌	<chem>CC(=O)[O-]</chem>	3,1
Ασπαραγινικό οξύ Γλουταμινικό οξύ	<chem>CC(=O)O</chem>	⇌	<chem>CC(=O)[O-]</chem>	4,1
Ιστιδίνη	<chem>C1=CN=C[NH+]1</chem>	⇌	<chem>C1=CN=CN1</chem>	6,0
Τελική α-αμινομάδα	<chem>C[NH3+]</chem>	⇌	<chem>C[NH2]</chem>	8,0
Κυστεΐνη	<chem>CS</chem>	⇌	<chem>[S-]</chem>	8,3
Τυροσίνη	<chem>c1ccc(O)cc1</chem>	⇌	<chem>c1ccc([O-])cc1</chem>	10,9
Λυσίνη	<chem>C[NH3+]</chem>	⇌	<chem>C[NH2]</chem>	10,8
Αργινίνη	<chem>C[NH2+]</chem>	⇌	<chem>C[NH-]</chem>	12,5

* Οι τιμές pKa εξαρτώνται από τη θερμοκρασία, την ιοντική ισχύ και το μικροπεριβάλλον της ιοντιζόμενης ομάδας.



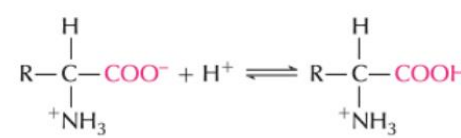
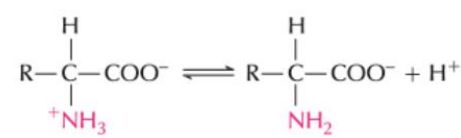
ΕΙΚΟΝΑ 3-10 Τιτλοποίηση ενός αμινοξέος. Εδώ εικονίζεται η τιτλοποίηση 0,1 M γλυκίνης στους 25°C. Το ιόν που επικρατεί σε κρίσιμα σημεία της τιτλοποίησης γράφεται πάνω από το διάγραμμα. Τα σκιασμένα ορθογώνια, με επίκεντρο, αντιστοίχως, pK1 = 2,34 και pK2 = 9,60, επισημαίνουν τις περιοχές της μέγιστης ρυθμιστικής ισχύος. Να σημειωθεί ότι 1 ισοδύναμο OH⁻ = 0,1 M NaOH που προστίθεται.

Συμπεριφορά Ιονισμού **λάβετε υπόψη ότι** η μορφή που απεικονίζουμε **ενώσεις** μπορεί να μην υφίσταται στο διάλυμα

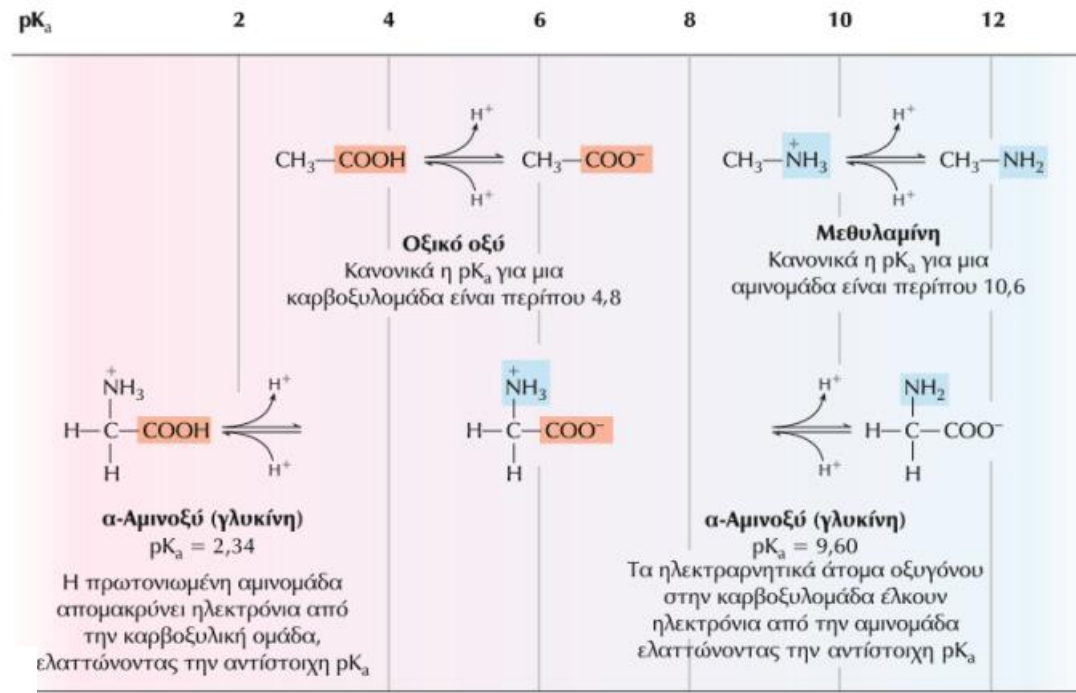


Καρβοξυλομάδες και αμινομάδες με υποκατάστατες μεθυλομάδες

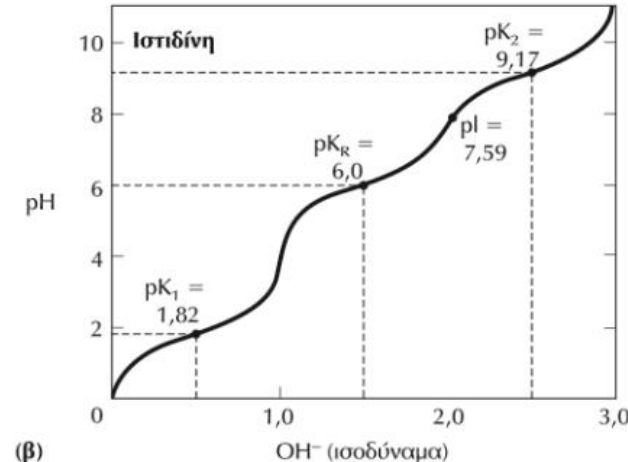
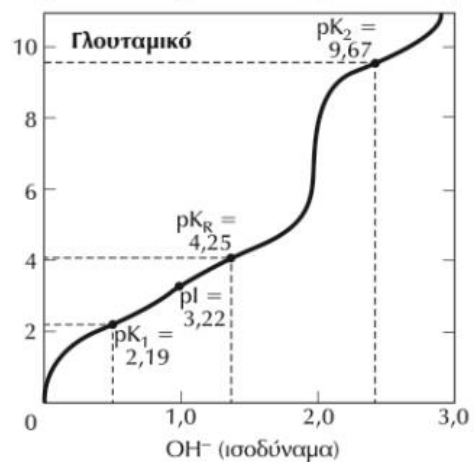
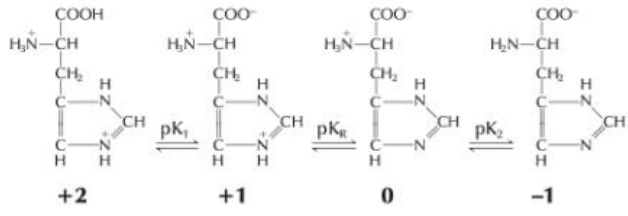
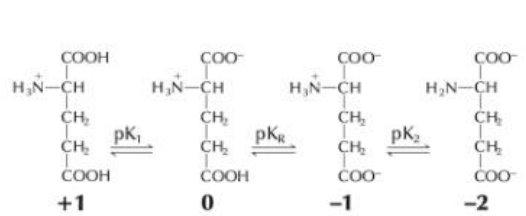
Σύμφωνα με την ακόλουθη εικόνα η συγκεκριμένη μορφή δεν υφίσταται ποτέ σε υδατικό διάλυμα



Καρβοξυλομάδες και αμινομάδες στη γλυκίνη

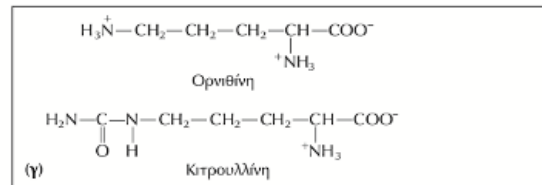
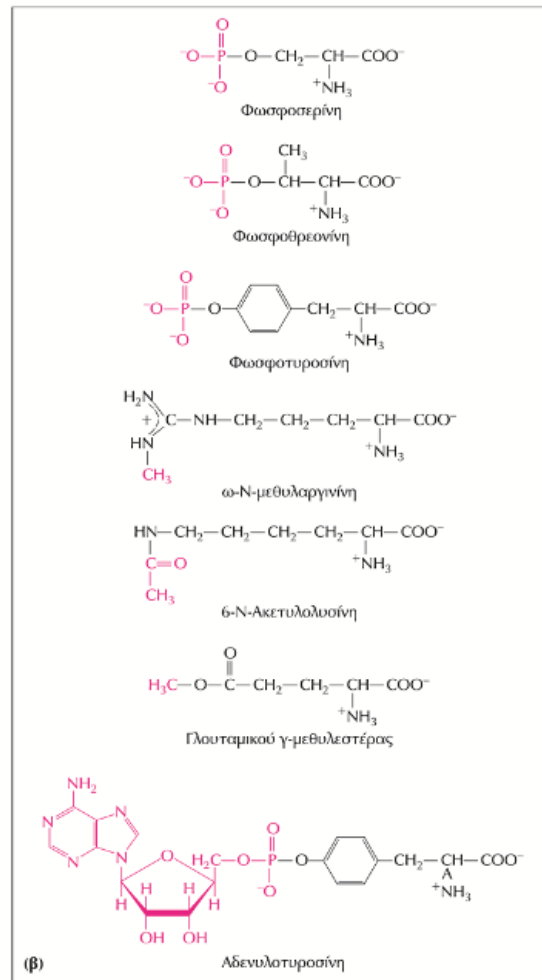
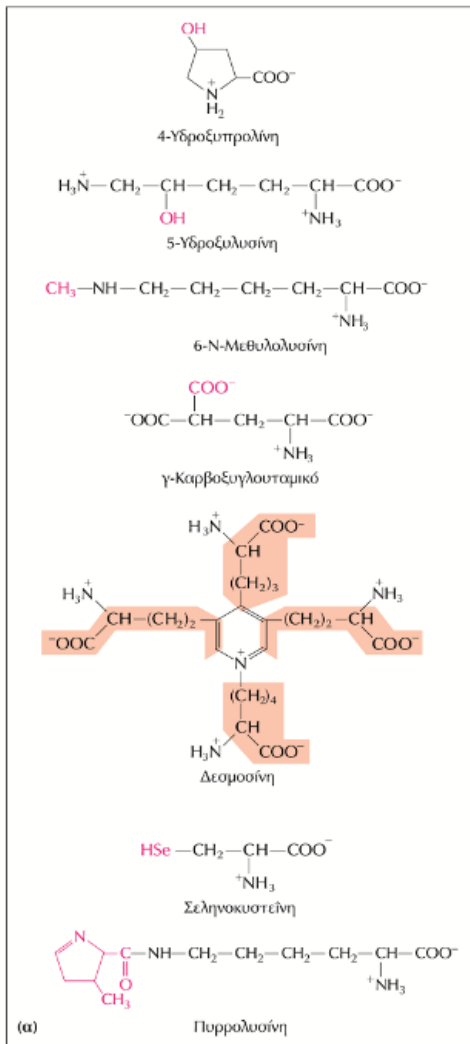


Καθαρό φορτίο:



όλα αυτά τα διαφορετικά φορτία θα χρησιμοποιηθούν σε ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις και να επιτελέσουν λειτουργικό ρόλο σε DNA, δομικές πρωτεΐνες, ένζυμα κτλ

Σπάνια (τροποποιημένα) αμινοξέα με σημαντικές λειτουργίες

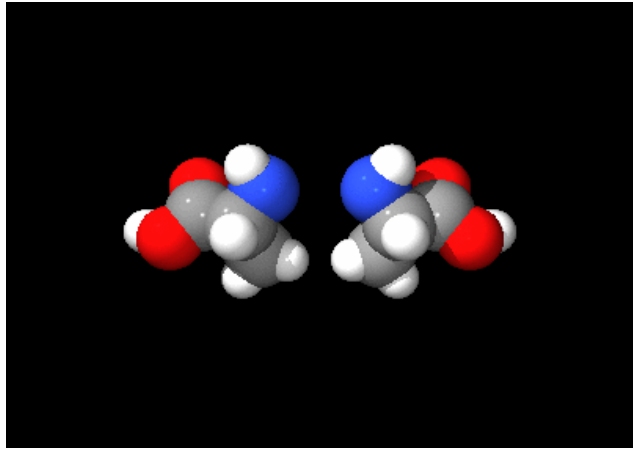


οι τροποποιήσεις αυτές μεταβάλλουν τη λειτουργία τους όπως η προσθήκη **φωσφορικής** ομάδας είναι τροποποιήσεις (μεθυλίωση, φωσφορυλίωση) και γίνονται σε συγκεκριμένα κατάλοιπα αμινοξέων η φωσφορυλίωση είναι πολύ συνηθισμένη ρυθμιστική τροποποίηση

περίπου 300 επιπρόσθετα αμινοξέα έχουν βρεθεί στα κύτταρα έχουν ποικίλες λειτουργίες αλλά δεν είναι συστατικά των πρωτεϊνών όλες αυτές οι αλλαγές γίνονται μετά την μετάφραση με πολύ εξειδικευμένες διαδικασίες

ΕΙΚΟΝΑ 3-8 Ασυνήθιστα αμινοξέα. (α) Ορισμένα ασυνήθιστα αμινοξέα που υπάρχουν στις πρωτεΐνες. Τα περισσότερα προέρχονται από κοινά αμινοξέα. Οι επιπρόσθετες ομάδες που προστίθενται με αντιδράσεις τροποποίησης εικονίζονται κόκκινες. Η δεσμοσίνη σχηματίζεται από τέσσερα κατάλοιπα Lys (οι τέσσερις ανθρακικοί σκελετοί σκιαζονται με ανοιχτό κόκκινο). Η σεληνοκυστεΐνη και η πυρρολυσίνη αποτελούν εξαιρετικές περιπτώσεις: αυτά τα αμινοξέα προστίθενται κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής σύνθεσης πρωτεϊνών μέσω μιας εξαιρετικά εξειδικευμένης επέκτασης του πρότυπου γενετικού κώδικα, όπως περιγράφεται στο Κεφάλαιο 27. Και οι δύο εντοπίζονται σε πολύ μικρό αριθμό πρωτεϊνών. (β) Αντιστρεπτικές τροποποιήσεις αμινοξέων που εμπλέκονται στη ρύθμιση της δράσης των πρωτεϊνών. Η φωσφορυλίωση είναι ο πιο κοινός τύπος ρυθμιστικής τροποποίησης. (γ) Η ορνιθίνη και η κιτρουλλίνη, οι οποίες δεν υπάρχουν στις πρωτεΐνες, είναι ενδιάμεσα στη βιοσύνθεση της αργινίνης και στον κύκλο της ουρίας.

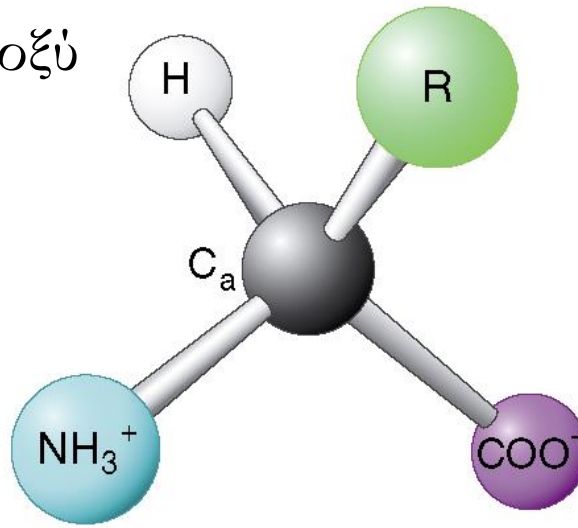
Στερεοχημεία



D και L αλανίνη

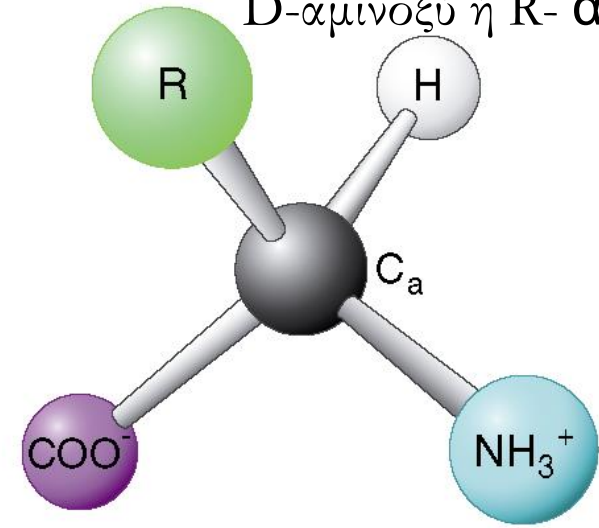
L-αλανίνη ή S-αλανίνη

L ή S-αμινοξύ



Ισομερές L

D-αμινοξύ ή R-αμινοξύ



Ισομερές D

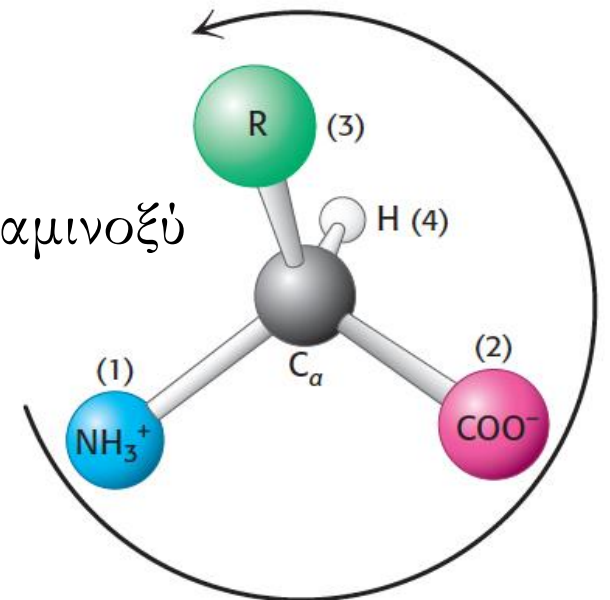
ΕΙΚΟΝΑ 3.4 Τα ισομερή των αμινοξέων είναι D και L. Το σύμβολο R σημαίνει οποιαδήποτε πλευρική αλυσίδα. Τα D και L είναι εναντιομερή, δηλαδή αποτελούν αντίστροφες εικόνες το ένα του άλλου.

Όλα τα αμινοξέα στη φύση που χρησιμοποιούνται για να δημιουργηθούν πρωτεΐνες είναι L-αμινοξέα (εκτός Cys **Κυστεΐνης**) με μερικές εξαιρέσεις σε κάποια μεταβολικά προϊόντα των κατώτερων Οργανισμών.

τα L αμινοξέα είναι ελαφρώς πιο διαλυτά σε σύγκριση με το ρακεμικό μείγμα D και L αμινοξέων, το οποίο έχει την τάση να σχηματίζει κρυστάλλους.

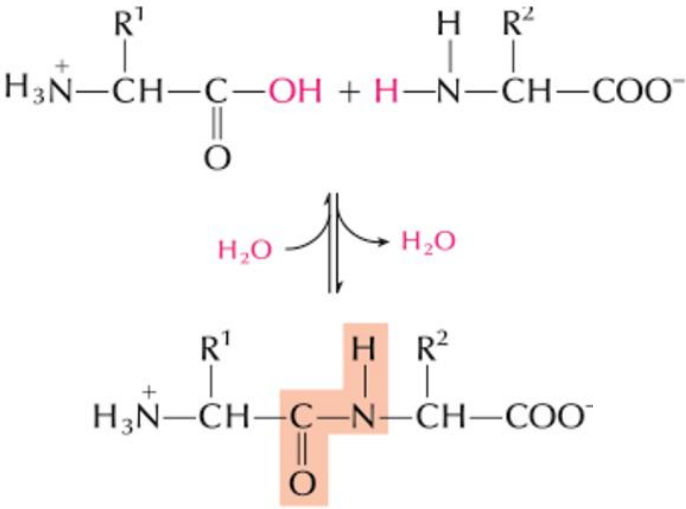
Αυτή η μικρή διαφορά στη διαλυτότητα ίσως ενισχύθηκε με την πάροδο του χρόνου έτσι ώστε τα L ισομερή να γίνουν η επικρατούσα μορφή στο διάλυμα.

L ή S-αμινοξύ

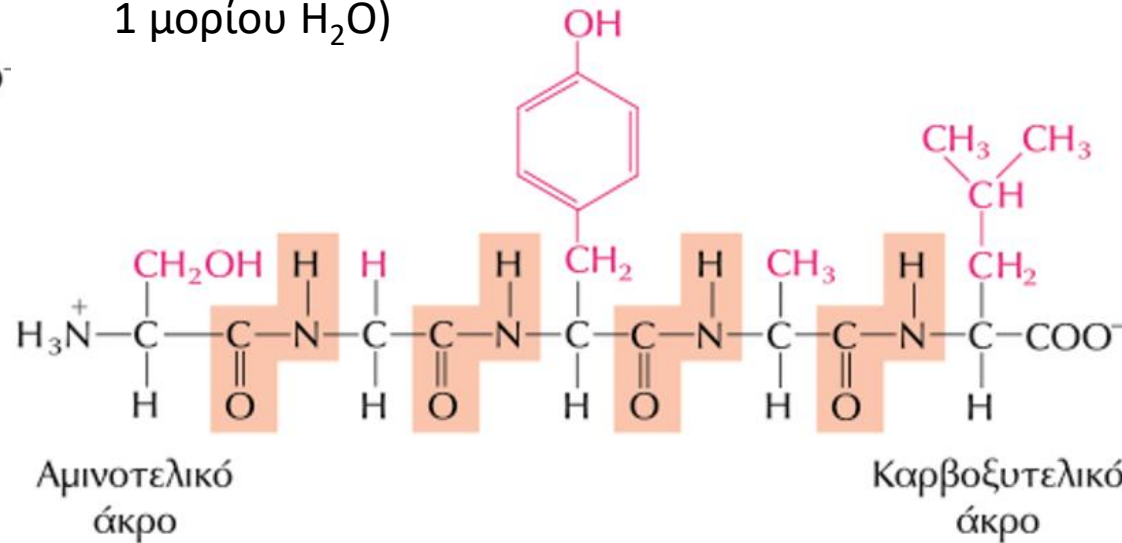


Πρωτοταγής δομή: αμινοξέα που συνδέονται σε σειρά & σχηματίζουν πολυπεπτιδικές αλυσίδες

Οι πρωτεΐνες είναι γραμμικά πολυμερή που σχηματίζονται δεσμεύοντας την α-καρβοξυλική ομάδα ενός αμινοξέος στην α-αμινική ομάδα ενός άλλου αμινοξέος



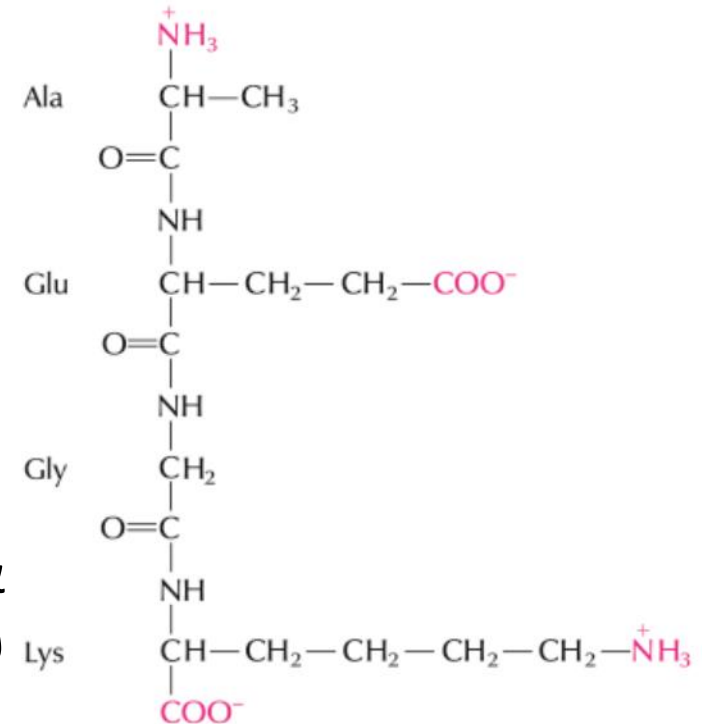
Αυτή η δέσμευση ονομάζεται **πεπτιδικός δεσμός** ή αμιδικός δεσμός. (Ο σχηματισμός ενός διπεπτιδίου από δύο αμινοξέα συνοδεύεται από την απώλεια 1 μορίου H_2O)



Πολυπεπτιδική αλυσίδα

σειρά αμινοξέων (ή κατάλοιπα) ενωμένα με πεπτιδικούς δεσμούς

δύο άκρα αρχικό α-αμινική τελικό α-καρβοξυλική ομάδα
Η αλληλουχία των αμινοξέων αρχίζει με το αμινοτελικό κατάλοιπο.



Οι πεπτιδικοί δεσμοί είναι κινητικά σταθεροί επειδή η ταχύτητα υδρόλυσής τους είναι πάρα πολύ αργή. Η διάρκεια ζωής ενός πεπτιδικού δεσμού σε υδατικό διάλυμα, χωρίς καταλύτη, πλησιάζει τα 1000 χρόνια

Σε μερικές πρωτεΐνες υπάρχουν διασυνδέσεις στη γραμμική πολυπεπτιδική αλυσίδα.

Οι πιο κοινές διασυνδέσεις προκύπτουν από τον δισουλφιδικό δεσμό, που σχηματίζεται από την οξείδωση ενός ζεύγους καταλοίπων κυστεΐνης.

Οι εξωκυτταρικές πρωτεΐνες έχουν αρκετούς δισουλφιδικούς δεσμούς, στις ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες οι δεσμοί αυτοί συνήθως απουσιάζουν

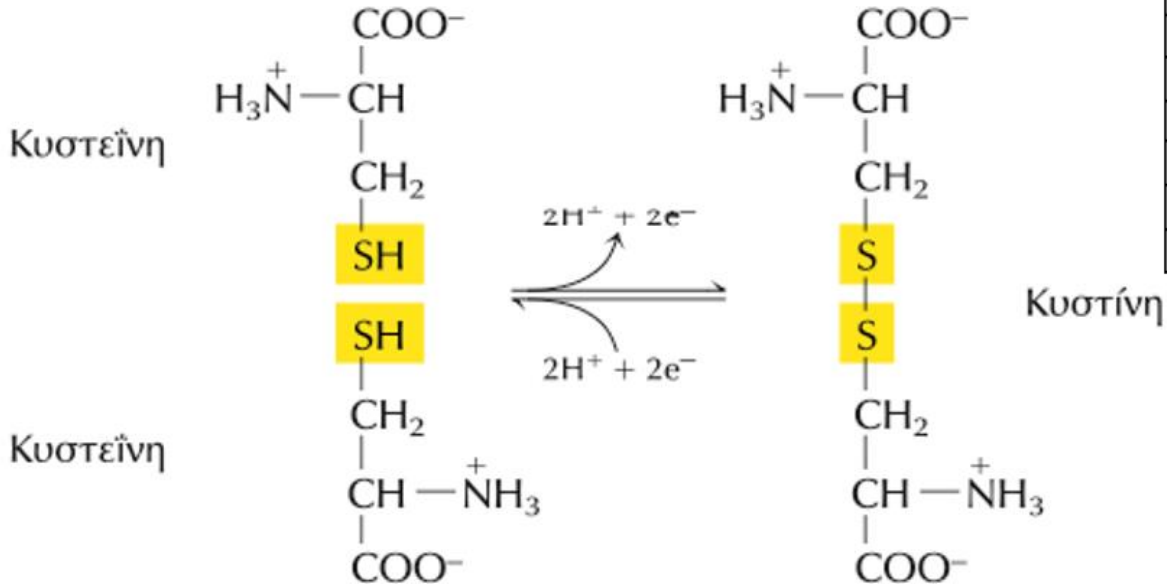


Table 3-3 Amino Acid Composition of Two Proteins

Amino Acid	Bovine cytochrome c: Number of residues per molecule	Bovine cytochrome c: percentage of total	Bovine chymotrypsinogen: Number of residues per molecule	Bovine chymotrypsinogen: Percentage of total
Ala	6	6	22	9
Arg	2	2	4	1.6
Asn	5	5	14	5.7
Asp	3	3	9	3.7
Cys	2	2	10	4
Gln	3	3	10	4
Glu	9	9	5	2
Gly	14	13	23	9.4
His	3	3	2	0.8
Ile	6	6	10	4
Leu	6	6	19	7.8
Lys	18	17	14	5.7
Met	2	2	2	0.8
Phe	4	4	6	2.4
Pro	4	4	9	3.7
Ser	1	1	28	11.4
Thr	8	8	23	9.4
Trp	1	1	8	3.3
Tyr	4	4	4	1.6
Val	3	3	23	9.4
Total	104	102	245	99.7

τα βιολογικώς δραστικά πεπτίδια και πολυπεπτιδια έχουν τεράστια ετερογένεια μεγέθους

Table 3-2 Molecular Data on Some Proteins

Protein	Molecular weight	Number of residues	Number of polypeptide chains
Cytochrome c (human)	12,400	104	1
Myoglobin (equine heart)	16,700	153	1
Chymotrypsin (bovine pancreas)	25,200	241	3
Hemoglobin (human)	64,500	574	4
Hexokinase (yeast)	107,900	972	2
RNS polymerase (<i>E. coli</i>)	450,00	4,158	5
Glutamine synthetase (<i>E. coli</i>)	619,000	5,628	12
Titin (human)	2,993,000	26,926	1

πρωτεΐνες που αποτελούνται από μία μοναδική πολυπεπτιδική αλυσίδα

Οι **πολυμερείς** (multisubunits) πρωτεΐνες αποτελούνται από δυο ή περισσότερα πεπτίδια που συνδέονται μη ομοιοπολικά μεταξύ τους

Η αιμοσφαιρίνη είναι ένα *τετραμερές* τεσσάρων πολυπεπτιδικών *υπομονάδων* είτε ένα *διμέρες* αβ *πρωτομέρων*

το *E. Coli* παράγει πάνω από 3000 διαφορετικές πρωτεΐνες ο άνθρωπος έχει ~20.000 γονίδια

χιλιάδες γενετικά νοσήματα σχετίζονται παραγωγή ελαττωματικών πρωτεϊνών

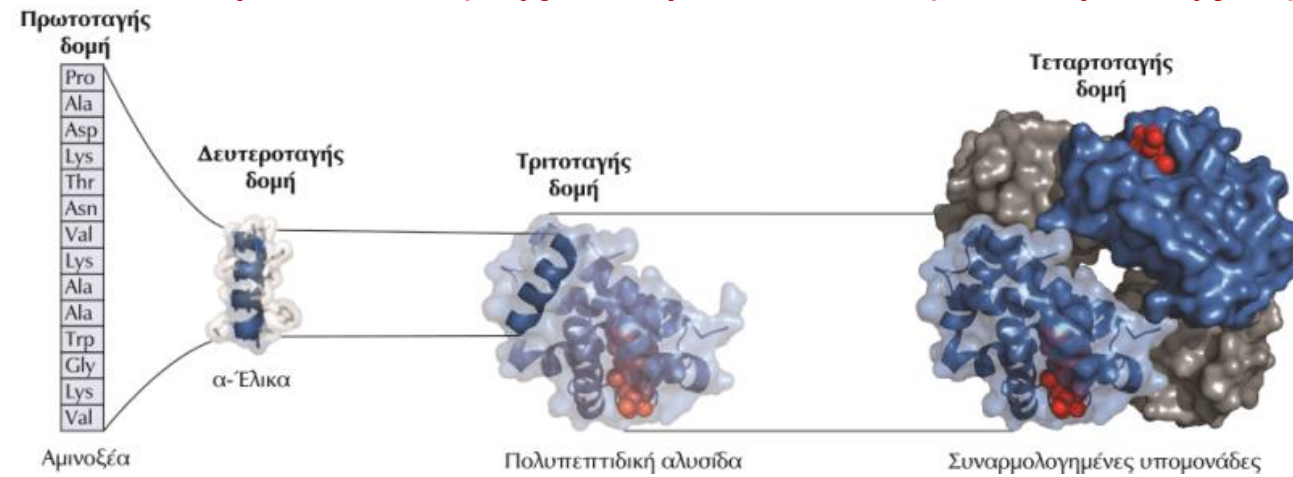
το ελάττωμα μπορεί να οφείλεται σε μία μοναδική αλλαγή στην αλληλουχία (πχ δρεπανοκυτταρική αναιμία)

η λειτουργία μιας πρωτεΐνης βασίζεται στην αλληλουχία των αμινοξέων

μερικές περιοχές της πρωτεύουσας δομής μπορούν να ποικίλουν χωρίς να επηρεάζουν την βιολογική λειτουργία Ωστόσο σε κρίσιμες περιοχές (ενεργό κέντρο ενζύμων) η αλληλουχία είναι συντηρημένη

- ❑ Οι περισσότερες φυσικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες περιέχουν από 50 έως 2.000 κατάλοιπα αμινοξέων και συνήθως ονομάζονται **πρωτεΐνες**.
- ❑ Η μεγαλύτερη γνωστή πολυπεπτιδική αλυσίδα είναι μια πρωτεΐνη των μυών, η τιτανίνη (titin), η οποία έχει περισσότερα από 27.000 αμινοξέα.
- ❑ Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες που έχουν μικρό αριθμό αμινοξέων ονομάζονται ολιγοπεπτίδια ή απλώς πεπτίδια.
- ❑ Το μέσο μοριακό βάρος ενός καταλοίπου αμινοξέος είναι περίπου 110 g mol^{-1}
- ❑ το μοριακό βάρος 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 (μάζα υδρογόνου).
- ❑ Μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους $50.000 \text{ g mol}^{-1}$ έχει μάζα 50.000 dalton ή 50 kd.

Οι πρωτεΐνες έχουν μοναδικές αλληλουχίες αμινοξέων – Πρωτοταγής Δομή



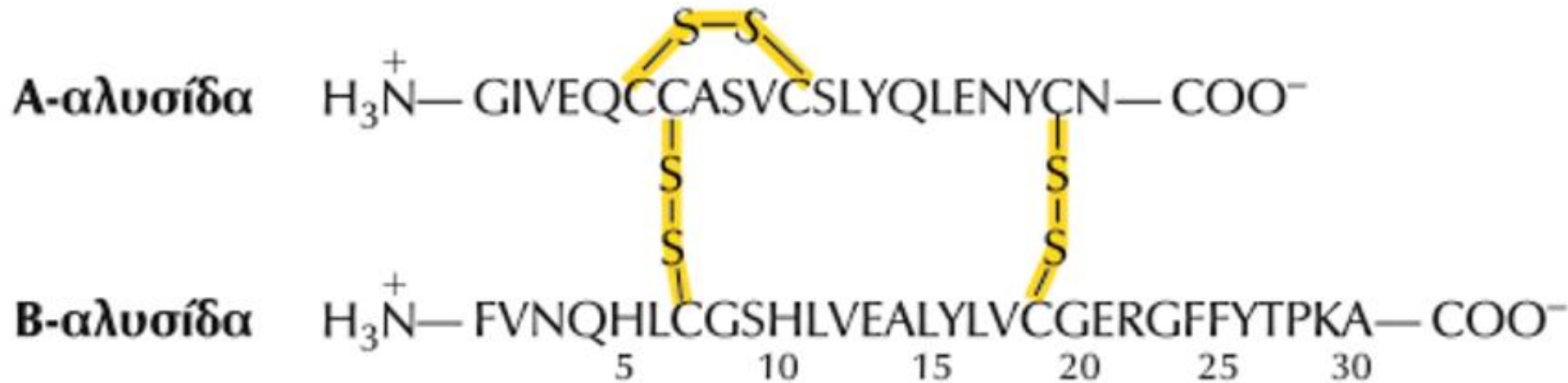
Δευτεροταγής δομή: αναφέρεται σε ιδιαίτερες σταθερές διατάξεις αμινοξέων που αποδίδουν ευδιάκριτα δομικά πρότυπα

Τριτοταγής δομή: περιγράφει το τελικό σχήμα της τρισδιάστατης πτύχωσης ενός πολυπεπτιδίου

Τεταρτοταγής δομή: την τελική μορφή μίας πρωτεΐνης που έχει δύο ή περισσότερες πολυπεπτιδίου υπομονάδες

Το 1953 ο Frederick Sanger προσδιόρισε την αλληλουχία της πρωτεϊνικής-ορμόνης ινσουλίνης

Εργασία ορόσημο για τη βιοχημεία διότι απέδειξε για πρώτη φορά ότι μια πρωτεΐνη έχει απόλυτα καθορισμένη αλληλουχία αμινοξέων αποτελούμενη μόνο από L-αμινοξέα που συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς.



Σήμερα γνωρίζουμε την αλληλουχία αμινοξέων για περισσότερες από 8.000.000 πρωτεΐνες