

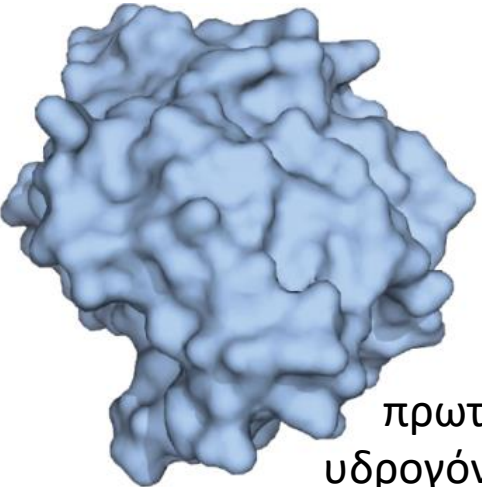
τρειςδιάστατη δομή πρωτεϊνών

- 1) η δομή μιας πρωτεΐνης καθορίζεται από την αλληλουχία των αμινοξέων
- 2) η λειτουργία της εξαρτάται από την δομή της
- 3) μία πρωτεΐνη που έχει απομονωθεί υπάρχει σε μία λίγες σταθερές μορφές
- 4) οι δυνάμεις σταθεροποιηθούν τις δομές μιας ορισμένης πρωτεΐνης είναι μη ομοιοπολικές (υδροφοβικότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική)
- 5) μεταξύ των διαμορφώσεων των πρωτεϊνών μπορούν να διακρίνουμε μερικά κοινά δομικά πρότυπα & να κατανοήσουμε την αρχιτεκτονική τους
- 6) οι πρωτεϊνικές δομές είναι εύκαμπτες αλλά έχουν καθορισμένη στερεοδιάταξη μερικές δεν διακριτή δομή και αυτή η έλλειψη είναι κρίσιμη την λειτουργία τους

όταν ισχύουν τα παραπάνω οι πρωτεΐνες ονομάζονται φυσικές πρωτεΐνες (native proteins)

διαμόρφωση σταθεροποιείται κυρίως από ασθενείς αλληλεπιδράσεις

η σταθερότητα της πρωτεΐνης που μπορεί να οριστεί ως η τάση να διατηρήσει τη **φυσική διαμόρφωση**. Οι φυσικές πρωτεΐνες έχουν χαμηλότερο ΔG της τάξης 20-65 kJ/mol χαμηλότερα από τις μετουσιωμένες

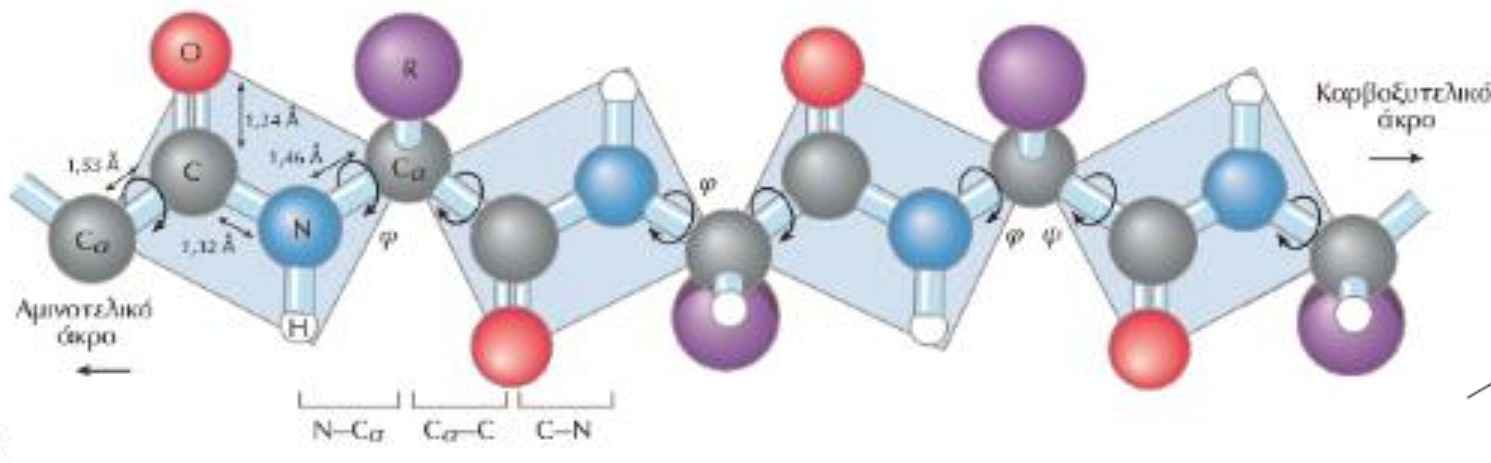
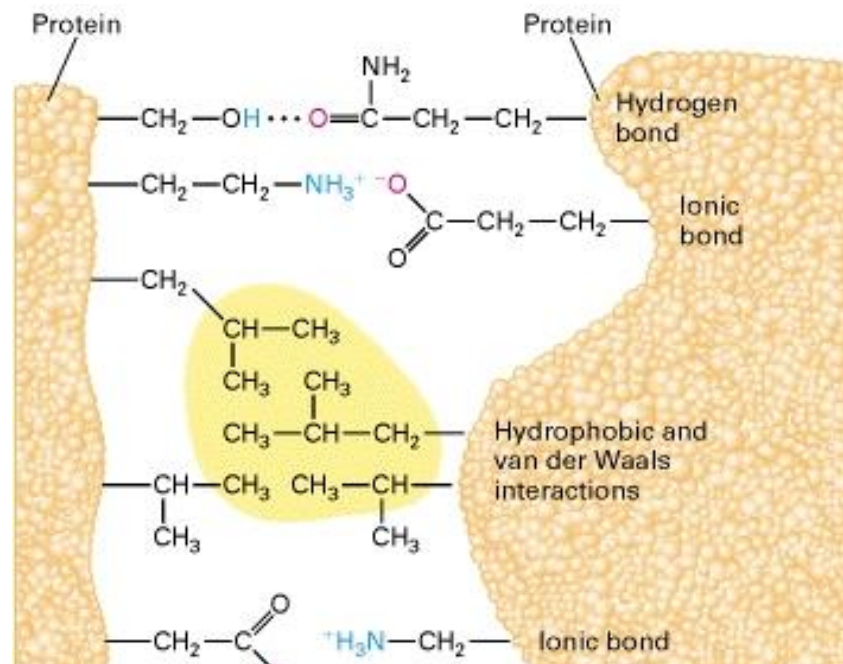


Χυμοθρυψίνη

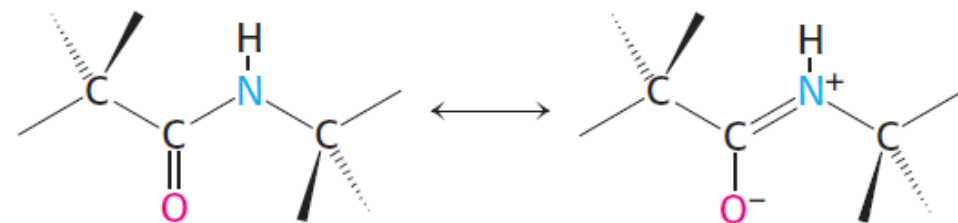


Γλυκίνη

τα υδρόφοβα κατάλοιπα βυθίζονται στο εσωτερικό της πρωτεΐνης μακριά από τον διαλύτη (νερό). Ο αριθμός των δεσμών υδρογόνου και των ετεροπολικών αλληλεπιδράσεων μεγιστοποιείται. Ελάχιστες ιοντικές ομάδες δεν ζευγαρώνουν. Γενικά τα υδρόφιλα αμινοξέα προσανατολίζονται προς το εξωτερικό της πρωτεΐνης



(β)

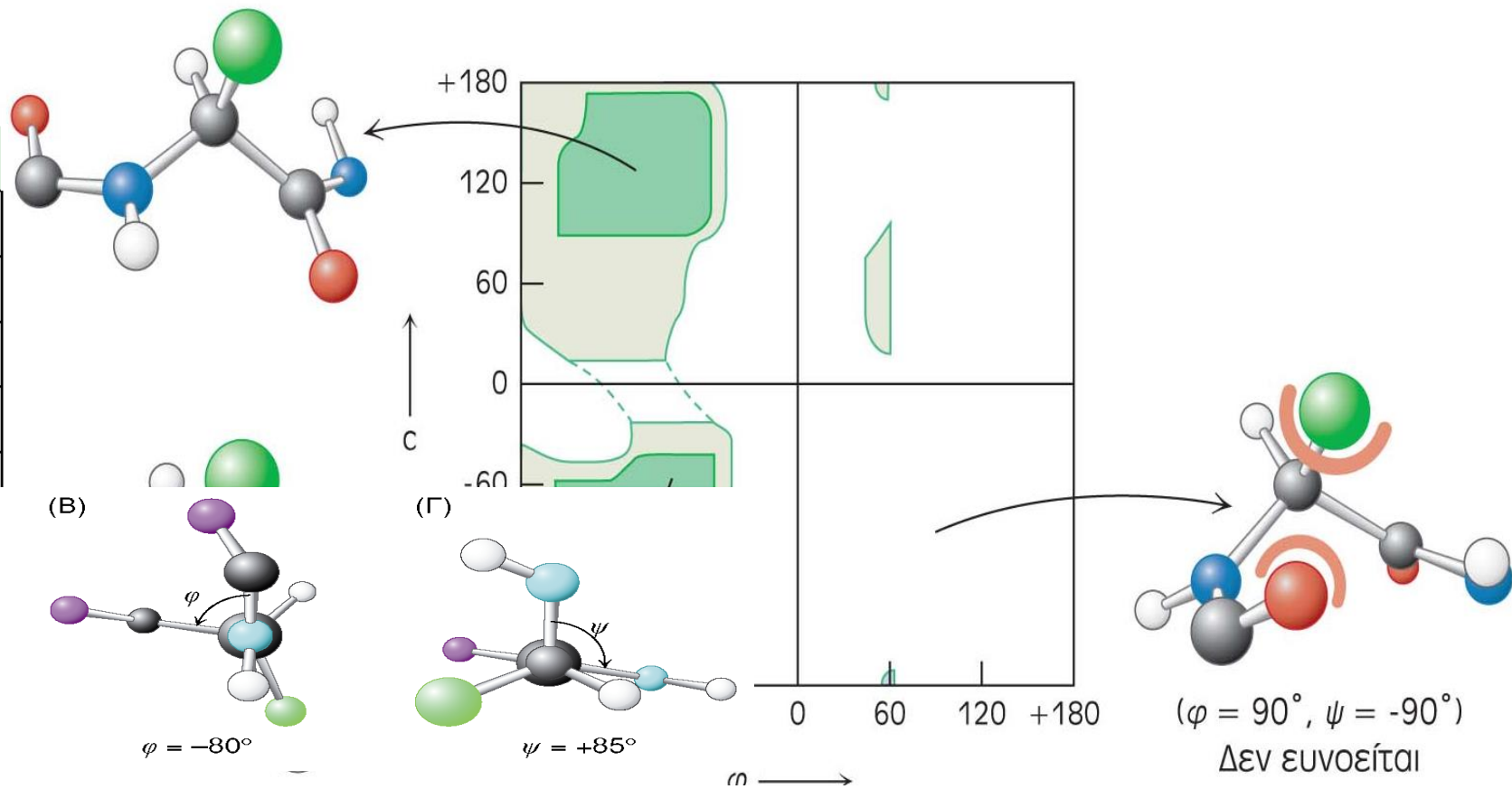
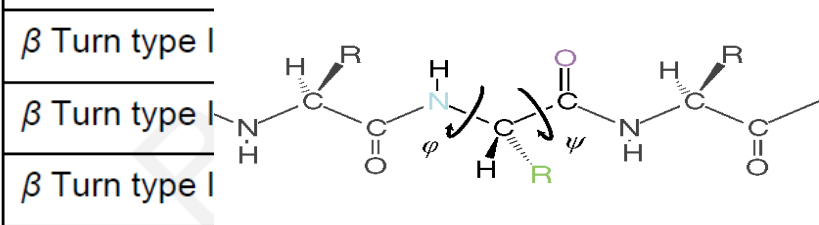


Ο πεπτιδικός δεσμός είναι βασικά επίπεδος. Συντονίζεται μεταξύ απλού και διπλού δεσμού και αποτρέπεται η περιστροφή γύρω από τον εαυτό του και έτσι, περιορίζονται οι στερεοδιατάξεις του πεπτιδικού κορμού. Έτσι για κάθε ζεύγος αμινοξέων τα οποία συνδέονται με πεπτιδικό δεσμό, υπάρχουν έξι άτομα που βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο
Όλοι οι πεπτιδικοί δεσμοί (εκτός Pro) είναι σε μορφή trans

Ο στερικός αποκλεισμός, δηλαδή όταν δύο άτομα δεν μπορούν να είναι στο ίδιο σημείο συγχρόνως, είναι σημαντικότερος κανόνας οργάνωσης της δομής των πρωτεϊνών.

Ποιοι συνδυασμοί είναι, όμως, δυνατοί για τις γωνίες ϕ και ψ ;

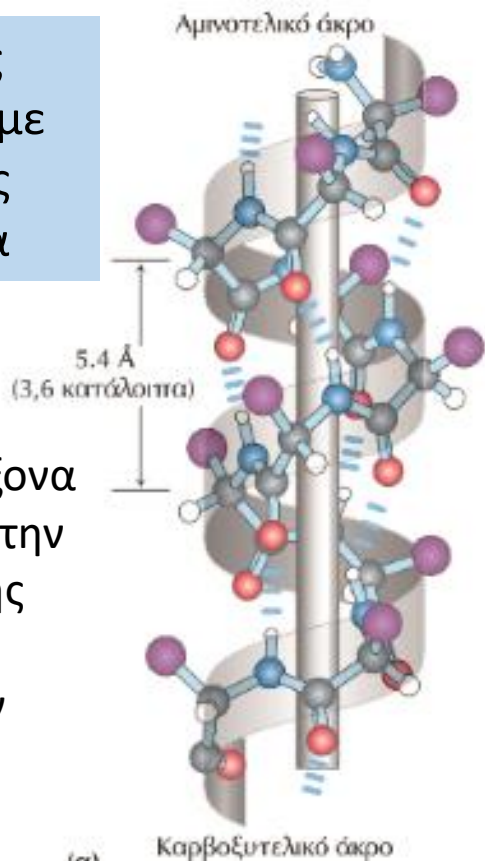
Structure	ϕ	ψ
α Helix	-57°	-47°
β Conformation: Antiparallel	-139°	$+135^\circ$
β Conformation: Parallel	-119°	$+113^\circ$
Collagen triple helix	-51°	$+153^\circ$
β Turn type I: i+1	0°	0°



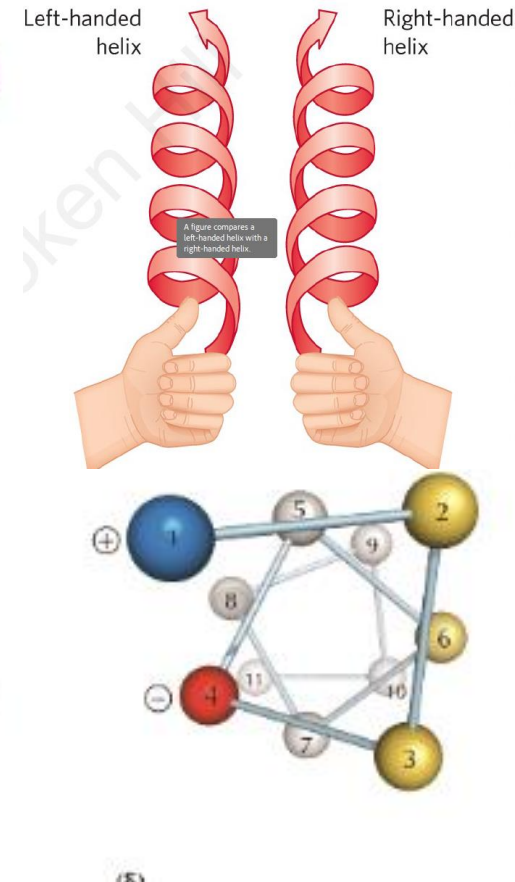
α-έλικας: Κοινή Δευτεροταγής Δομή Πρωτεϊνών

Η ομάδα CO κάθε αμινοξέος σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με την ομάδα NH του αμινοξέος τέσσερα κατάλοιπα μπροστά

Βήμα α-έλικας: το μήκος κατ' άξονα μιας πλήρους στροφής επάνω στην έλικα, ισούται με το γινόμενο της μετατόπισης 1,5 Å (απόσταση μεταξύ δύο καταλοίπων) επί τον αριθμό των καταλοίπων ανά στροφή (3,6) και είναι 5,4 Å



- Άνθρακας
- Υδρογόνο
- Οξυγόνο
- Άζωτο
- Ομάδα R



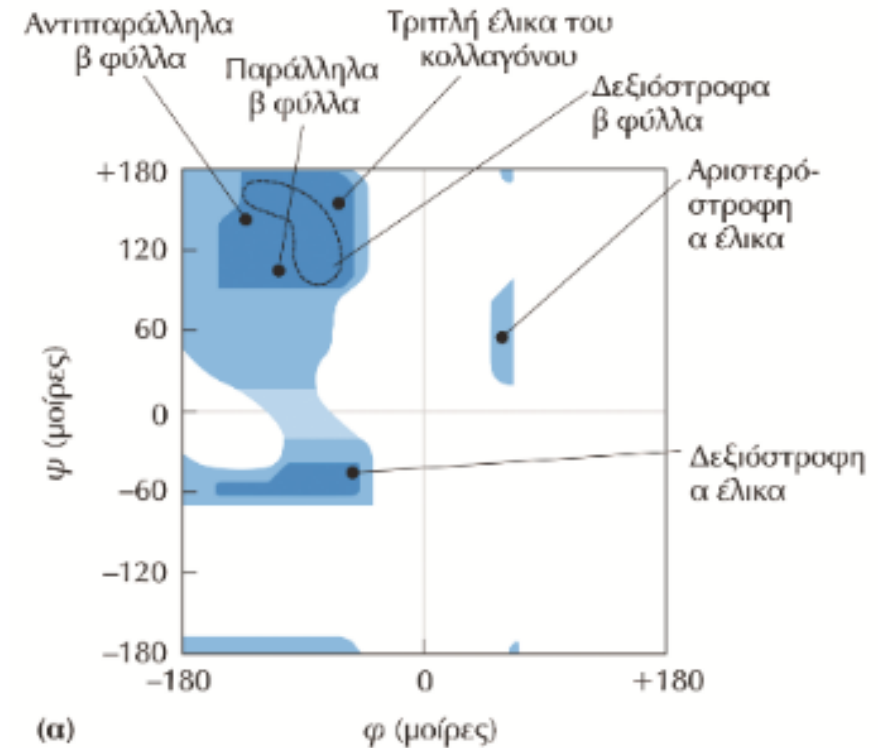
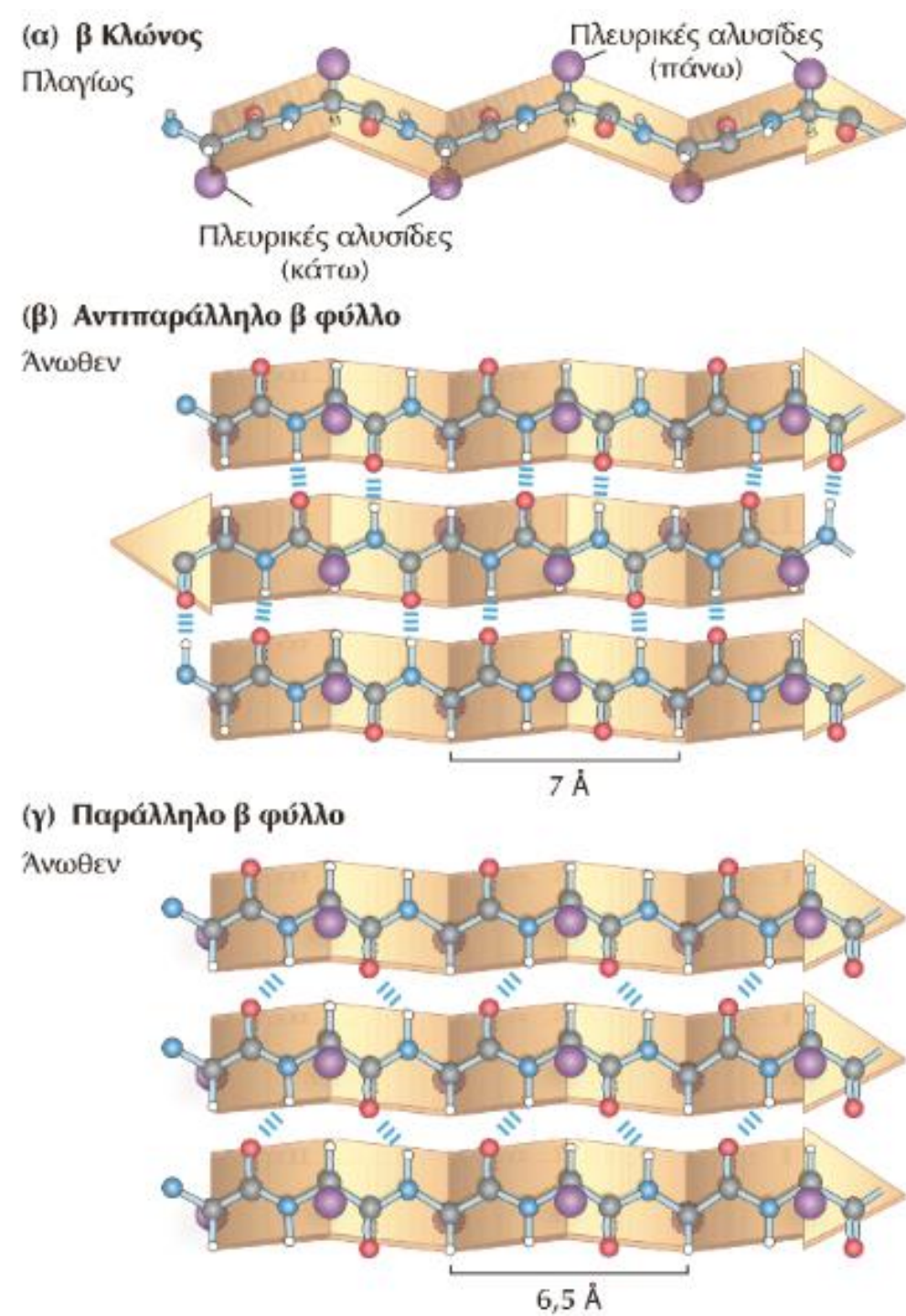
Δομή α-έλικας: ραβδόμορφη Δεξιόστροφη (**right-handed**)

Ο σπειραματοειδής κορμός → εσωτερικό της ράβδου και οι πλευρικές αλυσίδες → προς τα έξω, σε μια ελικοειδή διάταξη

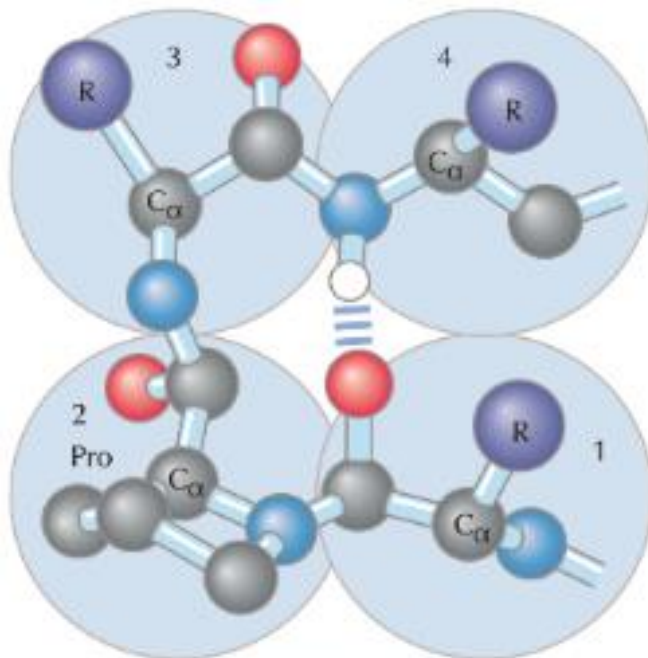
Η α-έλικα σταθεροποιείται από δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των ομάδων NH και CO της κύριας αλυσίδας.

Δευτεροταγής δομή: β-φύλλα (ή β-πτυχώσεις)

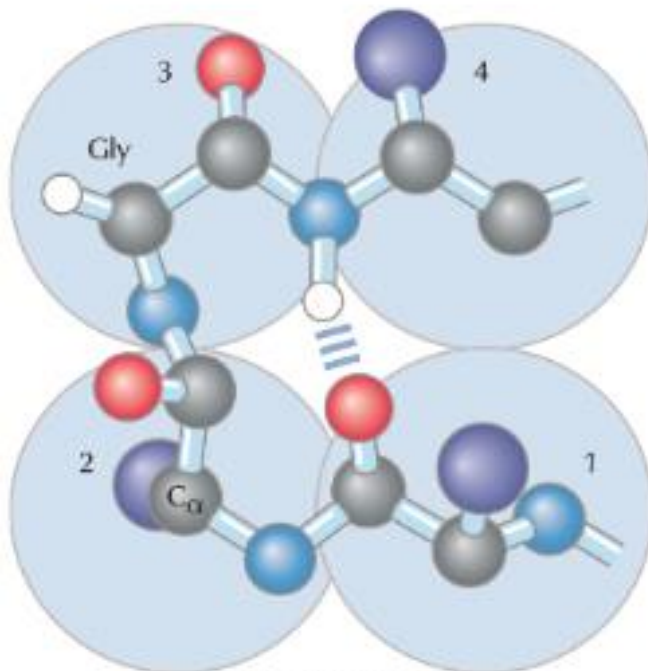
- ❑ β-επιφάνεια δημιουργείται όταν δύο ή περισσότερα β-φύλλα βρεθούν το ένα δίπλα στο άλλο (δεσμοί H)
- ❑ σταθεροποιούνται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των πολυπεπτιδικών αλυσίδων
- ❑ β-επιφάνεια μπορεί να έχει ίδια κατεύθυνση → παράλληλη β-επιφάνεια ή → αντιπαράλληλη β-επιφάνεια.
- ❑ Απόσταση μεταξύ γειτονικών αμινοξέων σε ένα β-φύλλο: $\approx 3,5 \text{ \AA}$ ($1,5 \text{ \AA}$ α-έλικας)



β-Στροφές παρατηρούνται συχνά στις πρωτεΐνες

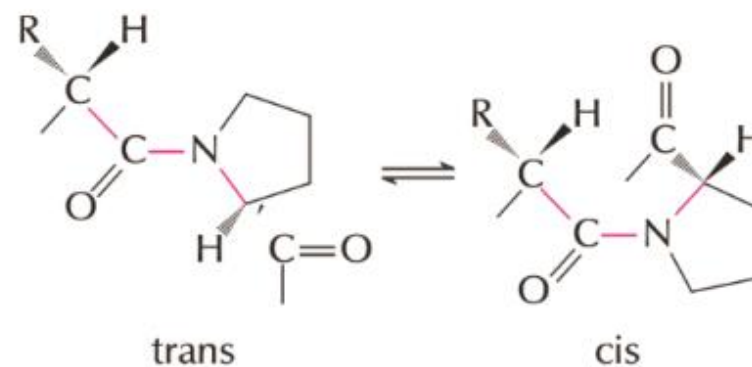


β στροφή τύπου I



β στροφή τύπου II

ΕΙΚΟΝΑ 4-7 Δομές β στροφών. Οι πιο κοινοί τύποι β στροφής είναι οι I και II: οι στροφές τύπου I είναι οι πιο κοινές, και διακρίνονται από τις γωνίες ϕ και ψ που προλαμβάνει ο πεπτιδικός σκελετός στη στροφή (βλ. Πίνακα 4-1). Οι β στροφές τύπου I είναι υπερδιπλάσιες από τις αντίστοιχες τύπου II. Παρόλο που αυτές οι στροφές περιλαμβάνουν πολλά κατάλοιπα, παρατηρούνται ορισμένες συγκεκριμένες τάσεις (επιλογές). Η Pro είναι το πιο κοινό κατάλοιπο στη θέση 2 των β στροφών τύπου I και εμφανίζεται σε περίπου 16% των περιπτώσεων. Η Pro είναι επίσης το πιο κοινό κατάλοιπο στη θέση 2 των β στροφών τύπου II, σε ποσοστό 23%. Η πιο εμφανής τάση είναι η παρουσία της Gly στη θέση 3 σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75% των β στροφών τύπου II. Παρατηρείστε τους δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των πεπτιδικών ομάδων του πρώτου και του τέταρτου κατάλοιπου των στροφών. (Τα ξεχωριστά αμινοξέα περικλείονται από μεγάλους μπλε κύκλους. Δεν απεικονίζονται όλα τα άτομα H).



Ισομερή προλίνης

ΕΙΚΟΝΑ 4-8 Trans και cis ισομερή ενός πεπτιδικού δεσμού που περιλαμβάνει το άζωτο της ιμινομάδας της προλίνης. Σε ποσοστό πάνω από 99,95%, οι πεπτιδικοί δεσμοί μεταξύ όλων των αμινοξέων εκτός της Pro έχουν trans διαμόρφωση. Από τους πεπτιδικούς δεσμούς που περιλαμβάνουν το άζωτο της ιμινομάδας της προλίνης, περίπου το 6% έχουν cis διαμόρφωση. Πολλοί από αυτούς εντοπίζονται σε β στροφές.

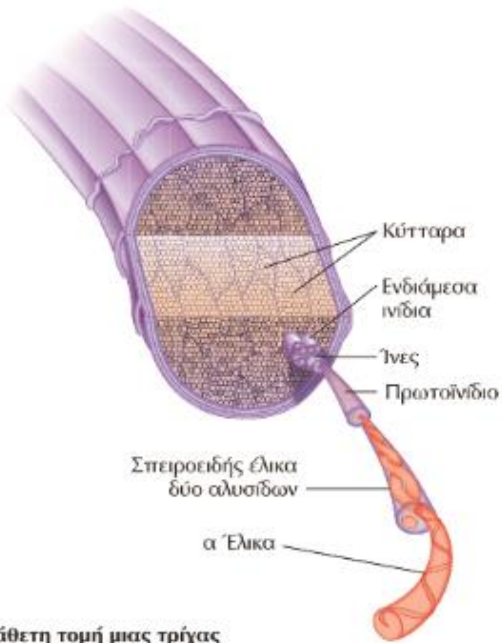
Τριτοταγής & Τεταρτοταγή Δομές Πρωτεϊνών



Ίνες { } 20-30 Å

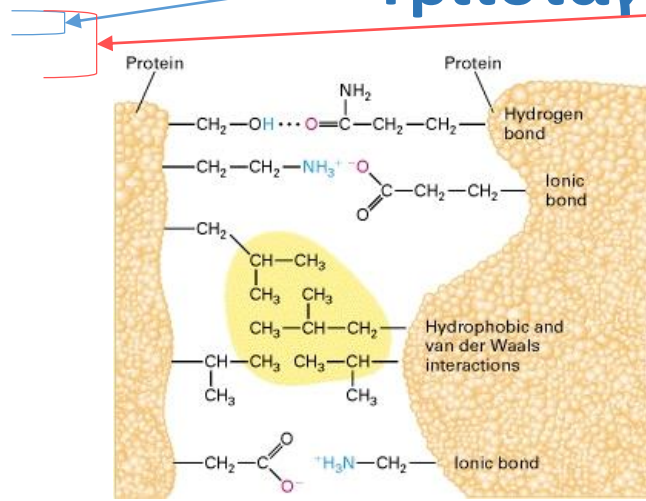


(α)



(β) Κάθετη τομή μιας τρίχας

ΟΝΑ 4-11 Δομή των τριχών. (α) Η α-κερατίνη των τριχών είναι μια επιμήκης α-α, παχύτερη κοντά στο αμινοτελικό και το καρβοξυτελικό άκρο. Ζεύγη αυτών των α-έλικων διαπλέκονται με αριστερόστροφο τρόπο για να σχηματίσουν σπειροειδείς έλικες. Στη συνέχεια, αυτές συνδυάζονται σε δομές ανώτερης οργάνωσης που ονομάζονται πρωτοϊνίδια και ίνες. Περίπου τέσσερις ίνες (δηλαδή 32 αλυσίδες α-κερατίνης) συνδυάζονται για να σχηματίσουν ένα ενδιάμεσο ινίδιο. Οι ξεχωριστές σπειροειδείς έλικες δύο αλυσίδων στις διάφορες δομές φαίνεται επίσης να διαπλέκονται: τόσο, ο προσανατολισμός της περιελίξης και άλλες λεπτομέρειες στη δομή δεν είναι γνωστά. (β) Η τρίχα είναι μια συστοιχία πολλών ινιδίων α-κερατίνης η οποία συμμορφώνεται από τις δομές που φαίνονται στο (α). [Πηγή: (α) PDB ID 1ETNU, C.H. et al, Nature Struct. Mol. Biol. 19:707, 2012].



αλληλεπιδράσεις όπως ετεροπολικό δεσμοί, δεσμοί υδρογόνου, Van Der waals συνεισφέρουν στο τελικό αποτέλεσμα. Η **α-κερατίνη**: οι δύο δεξιόστροφες α-έλικες περιπλεγμένες μεταξύ τους έτσι ώστε να σχηματίζεται μια αριστερόστροφη υπερέλικα που ονομάζεται **α-ελικοειδές σπείραμα**. Η α-κερατίνη είναι μέλος μιας υπεροικογένειας πρωτεϊνών οι οποίες ονομάζονται πρωτεΐνες ελικοειδούς σπειράματος. Οι δύο ή περισσότερες α-έλικες περιπλέκονται μεταξύ τους για να σχηματιστεί μια πολύ σταθερή δομή,

Μήκος 1000 Å (100 nm ή 0,1 μm) ή περισσότερο. Περίπου 60 μέλη της συγκεκριμένης οικογένειας στον άνθρωπο, στα οποία συμπεριλαμβάνονται οι πρωτεΐνες των ενδιάμεσων νηματίων, οι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στον κυτταρικό σκελετό και οι μυϊκές πρωτεΐνες μιοσίνη και τροπομιοσίνη.

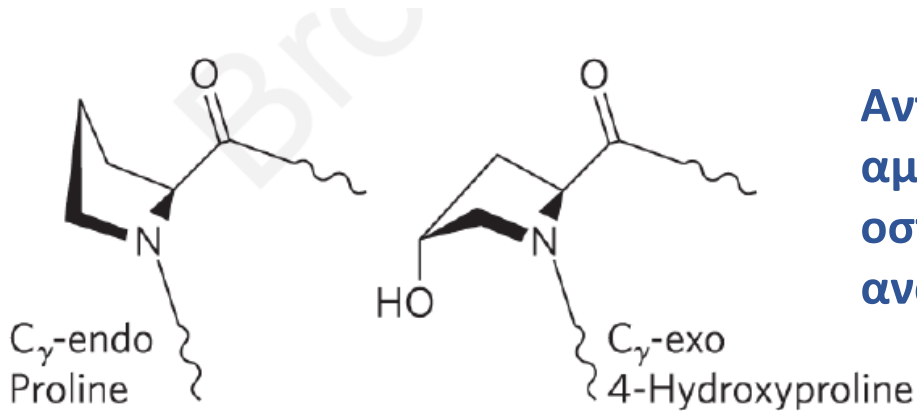


Το σχήμα των μαλλιών μπορεί να αλλάξει αλλάζοντας τους δεσμούς θείου (S-S). Μικρά μόρια που περιέχουν θείο όπως η θειογλυκολλάτη μπορούν να βοηθήσουν σε αυτό.

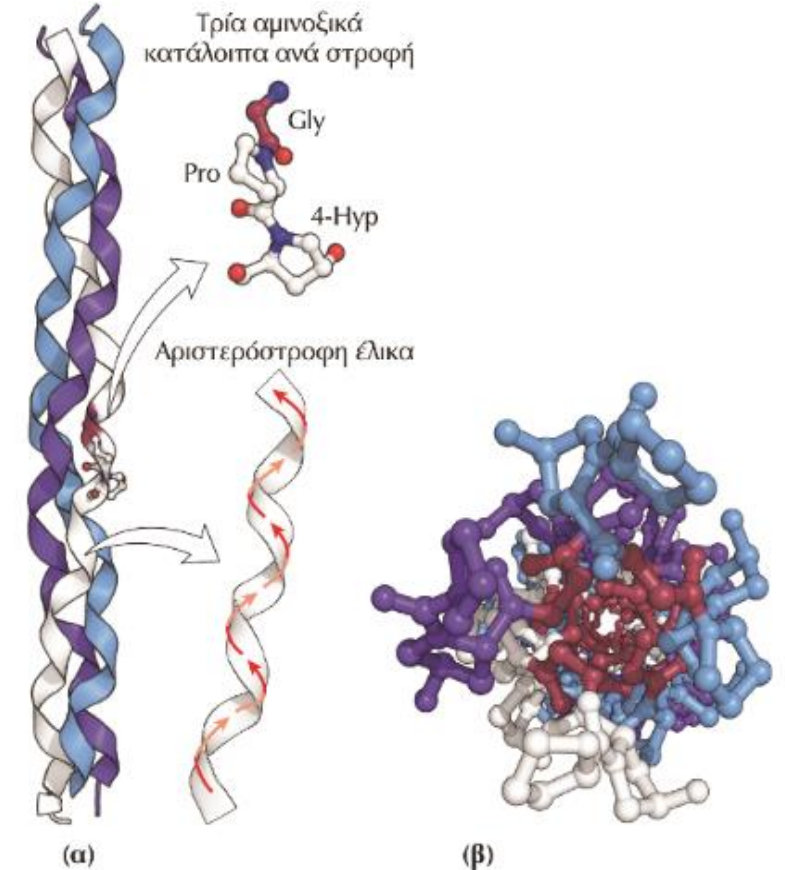
ινώδες πρωτεΐνες προσαρμόζονται για δομική λειτουργία

η κερατίνη το κολλαγόνο και οι φιβροΐνη του μεταξιού έχουν την ιδιότητα να προσδίδουν δύναμη ή/και ευελιξίας στις δομές στις οποίες συμμετέχουν έχουν θεμελιώδες δομικές μονάδες που επαναλαμβάνονται και αδιάλυτες στο νερό

- ❑ Το **κολλαγόνο**, η πρώτη σε αφθονία πρωτεΐνη των θηλαστικών, έχει διαφορετικό τύπο έλικας.
- ❑ Το κολλαγόνο είναι το κύριο ινώδες συστατικό στο δέρμα, τα οστά, τους τένοντες, τους χόνδρους και τα δόντια.
- ❑ εξωκυτταρική πρωτεΐνη ένα ραβδόμορφο μόριο, μήκους περίπου 3.000 Å και μόνο 15 Å σε διάμετρο.
- ❑ Περιέχει 3 ελικοειδείς πολυπεπτιδικές αλυσίδες, η κάθε μία με περίπου 1.000 αμινοξέα.



Αντικατάσταση της Gly με άλλο αμινοξύ οδηγεί στην οστεοψαθύρωση (εσφαλμένη αναδίπλωση του κολλαγόνου)

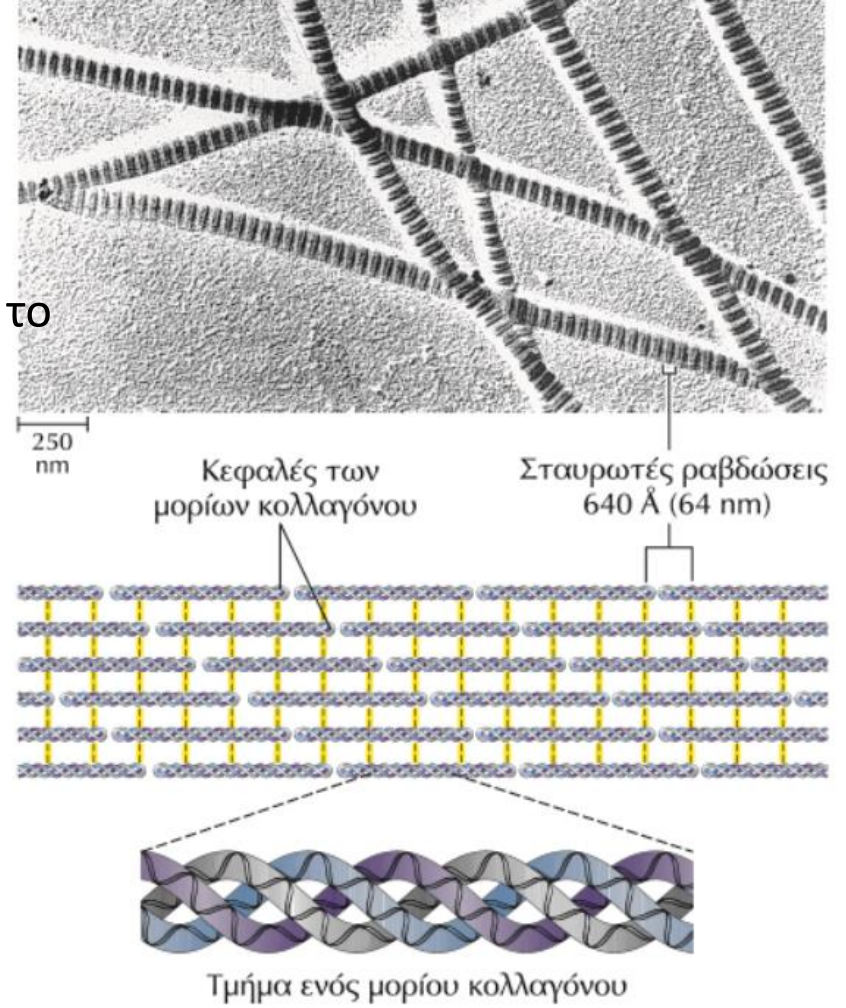
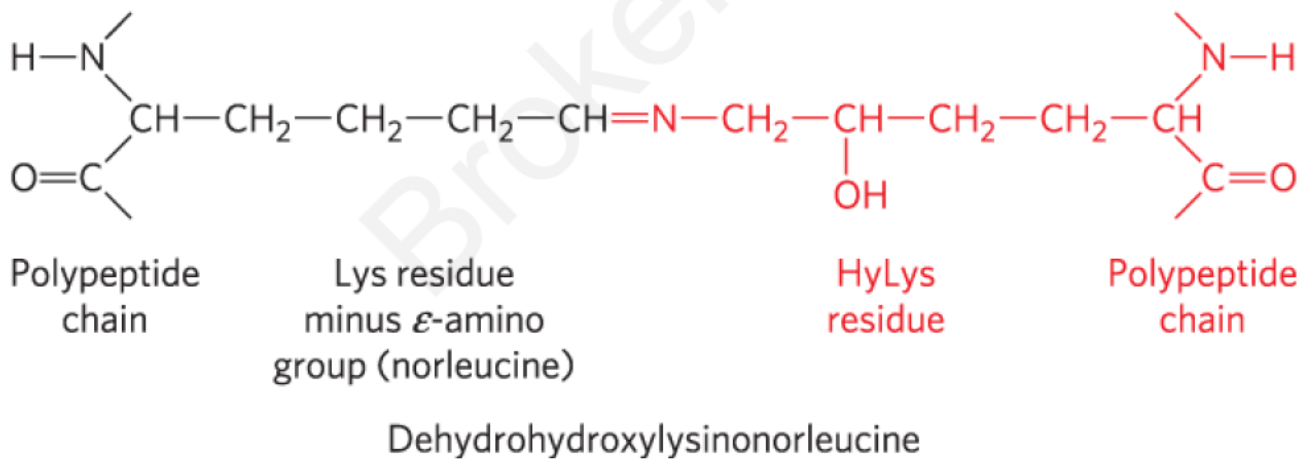


ΕΙΚΟΝΑ 4-12 Δομή του κολλαγόνου. (α) Η αλυσίδα του κολλαγόνου έχει μοναδική επαναλαμβανόμενη δευτεροταγή δομή. Η τριπεπτιδική αλληλουχία Gly-X-Pro ή Gly-X-4-Hyp δημιουργεί μια αριστερόστροφη έλικα με τρία κατάλοιπα ανά στροφή. Η επαναλαμβανόμενη αλληλουχία που χρησιμοποιήθηκε για να δημιουργηθεί αυτό το μοντέλο είναι Gly-Pro-4-Hyp. Τρεις τέτοιες έλικες τυλίγονται η μια γύρω από την άλλη σε δεξιόστροφη περιέλιξη (εδώ φαίνονται με λευκό, μπλε και μωβ χρώμα). (β) Η τρίκλινη υπερέλικα του κολλαγόνου από το ένα άκρο σε μια απεικόνιση με μοντέλο σφαιρών-ραβδίων. Τα κατάλοιπα Gly φαίνονται με κόκκινο. Η γλυκίνη, χάρη στο μικρό μέγεθός της, είναι απαραίτητη για τη σφιχτή σύνδεση των τριών αλυσίδων. Οι σφαίρες στην εικόνα δεν αντιπροσωπεύουν τις δυνάμεις van der Waals των ξεχωριστών ατόμων. Το κέντρο της τρίκλινης υπερέλικας δεν είναι κενό, όπως φαίνεται εδώ. Ωστόσο, είναι συσκευασμένο πολύ σφιχτά. [Πηγή: Τροποποιήθηκε από PDB ID ICGD. J. Bella et al., *Structure* 3:893, 1995].

Απουσία των υδροξυλομάδων (συνένζυμο βιταμίνη C ασκορβικό οξύ) οδηγεί σε

Η ίνα παρέχει διατακτική ισχύ μεγαλύτερη από εκείνη ενός ατσάλινου καλωδίου της ίδιας διατομής

για να ενισχυθεί περαιτέρω η δύναμη στις της αλυσίδας του κολλαγόνου το κολλαγόνο διαθέτει κατάλοιπα ανυδροϋδροξυ-λυσινο-νορλευκίνη η αυξημένη ακαμψία και ευθραστότητα του συνδετικού ιστού ηλικιωμένους προκύπτει από τη συσσώρευση ομοιοπολικών δεσμών στα ινίδια του κολλαγόνου



ΕΙΚΟΝΑ 4-13 Δομή των ινών κολλαγόνου. Το κολλαγόνο (MB 300.000) έχει σχήμα σχοινοῦ, με μήκος περίπου 3000 Å και πάχος μόλις 15 Å. Παρότι οι τρεις αλυσίδες με μορφή α-ελίκας μπορεί να έχουν διαφορετική αλληλουχία, όλες αποτελούνται περίπου από 1000 αμινοξέα. Οι ίνες κολλαγόνου συγκροτούνται από μόρια κολλαγόνου τα οποία ευθυγραμμίζονται με βαθμιδωτό τρόπο και διασταυρώνονται για μεγαλύτερη ισχύ. Η ειδική ευθυγράμμιση και ο βαθμός διασταύρωσης ποικίλλουν ανάλογα με τον ιστό και παράγουν χαρακτηριστικές ραβδώσεις στην ηλεκτρομικρογραφία. Στο παράδειγμα που φαίνεται εδώ, η ευθυγράμμιση των ομάδων των κεφαλών για κάθε τέταρτο μόριο παράγει ραβδώσεις που απέχουν μεταξύ τους κατά 640 Å. [Πηγή μικρογραφίας: J. Gross/Biozentrum, Πανεπιστήμιο Basel/Science Source].

β Διαμόρφωση
2.000 × 5 Å

α Έλικα
900 × 11 Å

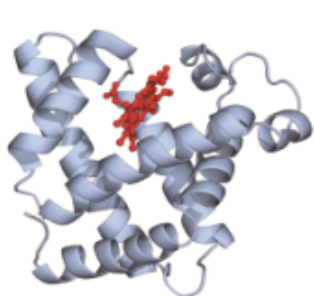
Φυσική σφαιρική μορφή
100 × 60 Å

Στη σφαιρικές πρωτεΐνης δομική ποικιλότητα αντικατοπτρίζει τη λειτουργική ποικιλότητα

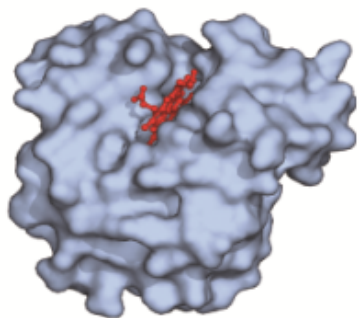
Οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες σε αναδιπλώνονται σε συμπαγείς δομές με **μη πολικά κέντρα** (πχ μυσσφαιρίνη)

ΕΙΚΟΝΑ 4-15 Οι σφαιρικές πρωτεϊνικές δομές είναι συμπαγείς και ποικίλες. Η λευκωματίνη του ορού του ανθρώπου (MB 64.500) έχει 585 αμινοξέα σε μια μονή αλυσίδα. Εδώ φαίνονται κατά προσέγγιση οι διαστάσεις που θα είχε η πολυπεπτιδική αλυσίδα της λευκωματίνης αν είχε αποκλειστικά μορφή εκτεταμένης β διαμόρφωσης ή α-έλικας. Επίσης φαίνεται το μέγεθος της πρωτεΐνης στη φυσική σφαιρική μορφή, όπως προσδιορίστηκε με κρυσταλλογραφία των ακτίνων Χ. Η πολυπεπτιδική αλυσίδα πρέπει να διπλώνεται πολύ σφικτά ώστε να έχει αυτές τις διαστάσεις.

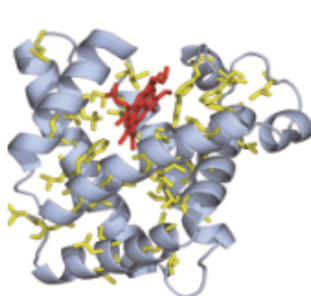
πρώιμες ενδείξεις ανακαλύφθηκαν από τη δομή της μυσσφαιρίνης (δεσμεύει O₂)



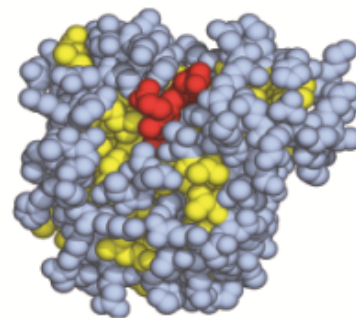
(α)



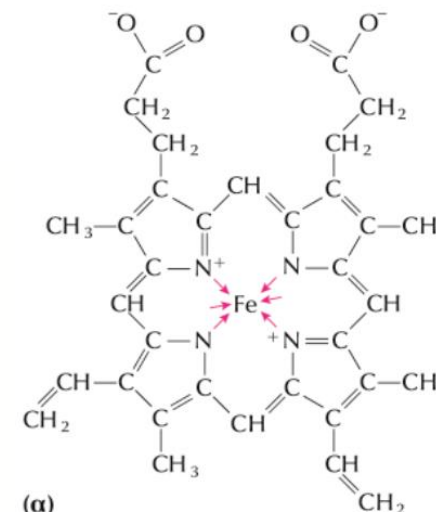
(β)



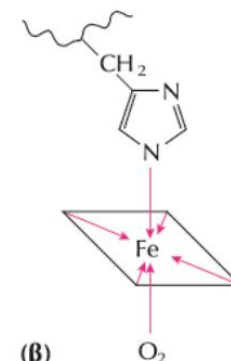
(γ)



(δ)



(α)



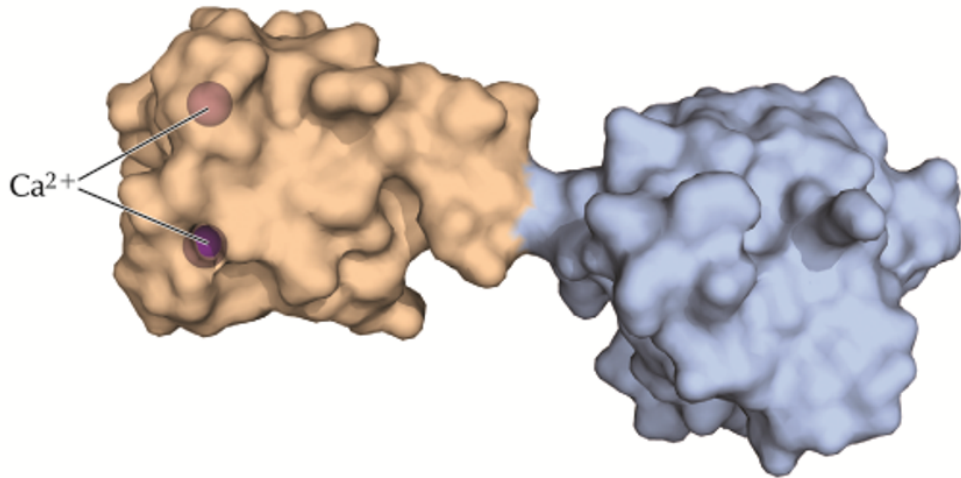
(β)

ΕΙΚΟΝΑ 4-16 Η τεταρτοταγής δομή της μυσσφαιρίνης του σπέρματος της φάλαινας. Ο προσανατολισμός της πρωτεΐνης είναι παρόμοιος σε όλα τα σχήματα (α έως δ). Η ομάδα της αίμης φαίνεται με κόκκινο. Αυτή η εικόνα δίνει παραδείγματα για τους διαφορετικούς τρόπους παρουσίασης της πρωτεϊνικής δομής. (α) Ο πολυπεπτιδικός σκελετός όπως φαίνεται με το μοντέλο κορδέλας, το οποίο εισήγαγε η Jane Richardson. Σε αυτό το μοντέλο επισημαίνονται οι περιοχές της δευτεροταγούς δομής. Είναι εμφανείς οι περιοχές α-έλικας. (β) Μια εικόνα του επιφανειακού περιγράμματος, χρήσιμη για την απεικόνιση κοιλοτήτων της πρωτεΐνης στις οποίες μπορεί να προσδεθούν άλλα μόρια. (γ) Μια αναπαράσταση κορδέλας, που περιλαμβάνει τις πλευρικές αλυσίδες (κίτρινο) των υδρόφοβων κατάλοιπων Leu, Ile, Val και Phe. (δ) Ένα χωροπληρωτικό μοντέλο με όλες τις πλευρικές αλυσίδες των αμινοξέων. Κάθε άτομο αναπαριστάται από μια σφαίρα που περιλαμβάνει τις δυνάμεις van der Waals. Τα υδρόφοβα κατάλοιπα συμβολίζονται με κίτρινο χρώμα: τα περισσότερα δεν είναι ορατά επειδή βρίσκονται στο εσωτερικό της πρωτεΐνης. [Πηγή: PDB ID 1MBO, S.E. Philips, *J. Mol. Biol.* 142:531, 1980].

Τριτοταγή διαμόρφωση πρωτεϊνών

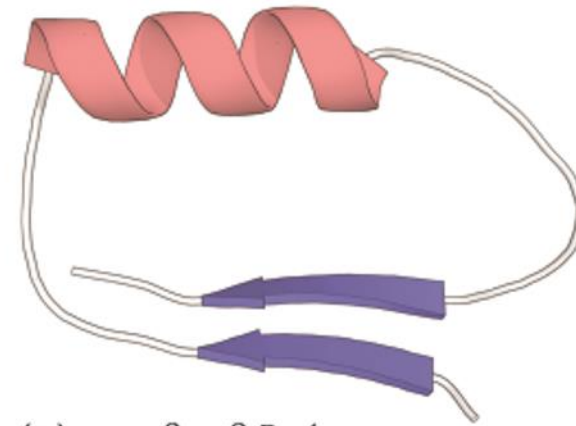
Μοτίβο/υπέρ δευτεροταγής δομή: πρότυπο πτυχώσεις που περιλαμβάνει δύο ή περισσότερα στοιχεία δευτεροταγούς δομής μπορεί να απλό να έχει δύο στοιχεία ένα παράδειγμα είναι ο βρόχος β-Α-β, άλλος το β- βαρέλι. Το μοτίβο μπορεί να ιδιαίτερα σταθερό ή όχι

Επικράτεια: περιγράφει δομικό πρότυπο από μέρος της πολυπεπτιδικής αλυσίδας που είναι ιδιαίτερα σταθερό και μπορεί να λειτουργεί ως ανεξάρτητη οντότητα. Πολυπεπτίδιο που περιέχει αρκετές εκατοντάδες αμινοξέα και έχει τρισδιάστατη δομή ακόμα και μετά από πρωτεολυτική πέψη (κόψιμο) της αρχικής πρωτεΐνης



ΕΙΚΟΝΑ 4-19 Δομικές περιοχές στο πολυπεπτίδιο της τροπονίνης C (PDB ID 4TNC). Η τροπονίνη είναι πρωτεΐνη των μυών, η οποία έχει ξεχωριστές περιοχές δέσμευσης του ασβεστίου, που φαίνονται με καφέ και μπλε χρώμα. [Πηγή: PDB ID 4TNC, K. A. Satyshur et al., *J. Biol. Chem.* 263:1628, 1988].

τι φορτίο φαντάζεστε θα έχουν Τα αμινοξέα που δημιουργούν την θέση για την πρόσδεση του ασβεστίου; θετικό ή αρνητικό;



(α) β-α-β Βρόχος



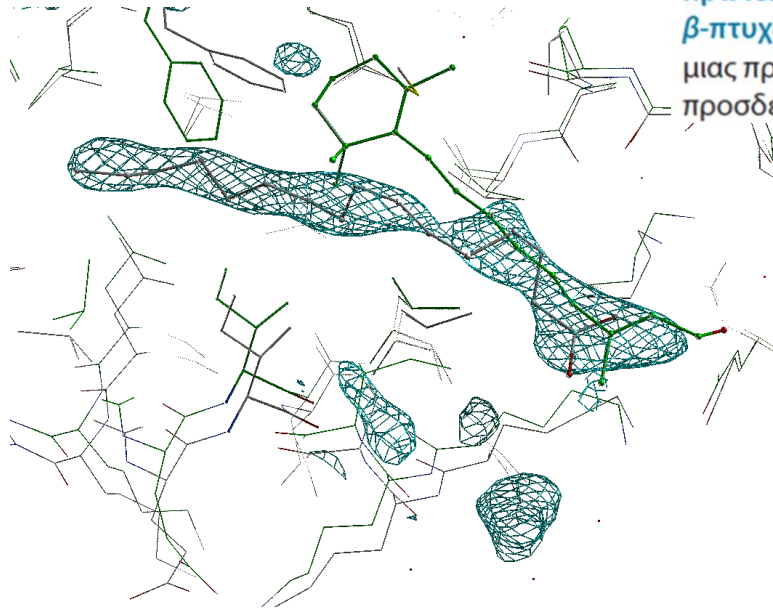
(β) β Βαρέλι

ΕΙΚΟΝΑ 4-18 Μοτίβα. (α) Ένα απλό μοτίβο, ο βρόχος β-α-β. (β) Ένα πιο περίτεχνο μοτίβο, το β βαρέλι. Αυτό το β βαρέλι είναι μια μοναδική επικράτεια α-αιμολυσίνης (μία τοξίνη του βακτηρίου *Staphylococcus aureus* που θανατώνει ένα κύτταρο δημιουργώντας μια οπή στη μεμβράνη). [Πηγές: (α) Προέρχεται από PDB ID

μοτίβα και επικράτεια μπορεί να παρουσιαστούν και σε άλλες πρωτεΐνες (ίδια αμινοξέα και ίδια αλληλουχία DNA) από άλλα είδη ή στο ίδιο είδος τα οποία επιτελέσουν παρόμοιο σκοπό/λειτουργία παρόλο που η πρωτεΐνη που ανήκουν έχει διαφορετικό σχήμα.

οι διαφορετικές πρωτεΐνες θα έχουν κάποιες κοινές λειτουργίες;

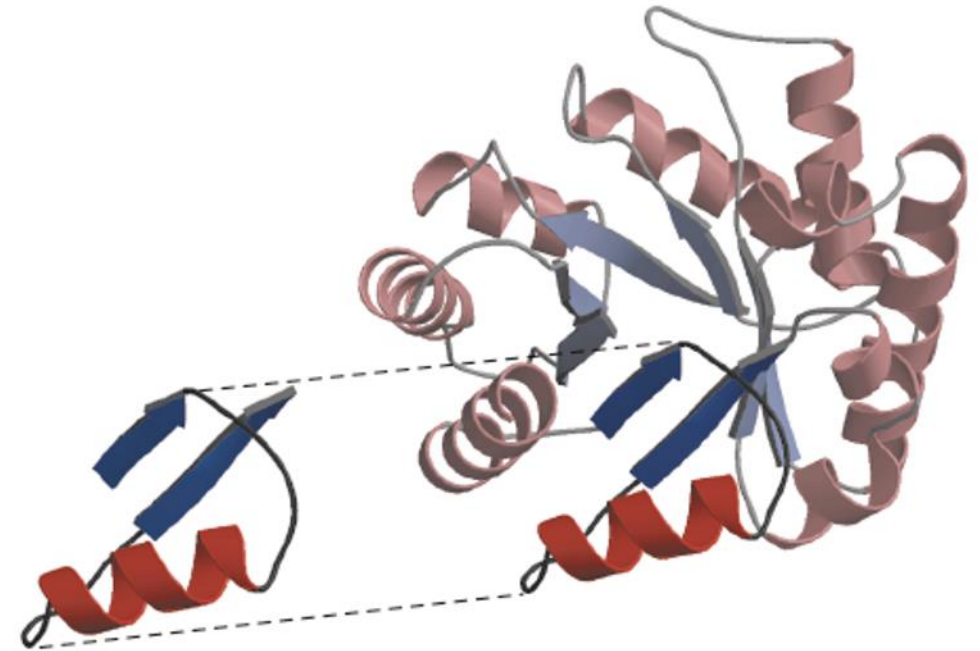
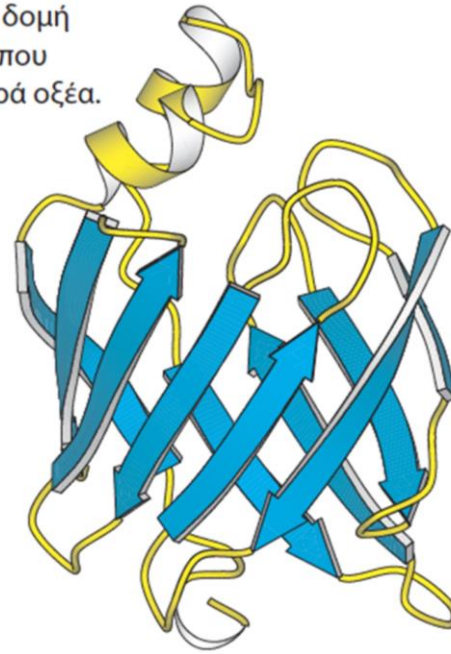
συνδυασμοί μοτίβων και επικρατείας



πρωτεΐνη πλούσια σε β-πτυχώσεις. Η δομή μιας πρωτεΐνης που προσδένει λιπαρά οξέα.

Οι πρωτεΐνες που δεσμεύουν τα λιπαρά οξέα (σημαντικές για τον μεταβολισμό των λιπιδίων) αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από β-επιφάνειες.

μπορούν να σχηματιστούν τριτοταγείς δομές από συνδυασμούς το α/β βαρέλι εντοπίζεται σε πολλά ένζυμα συχνά ως θέση πρόθεσης για ένα συν-παράγοντα ή ένα υπόστρωμα



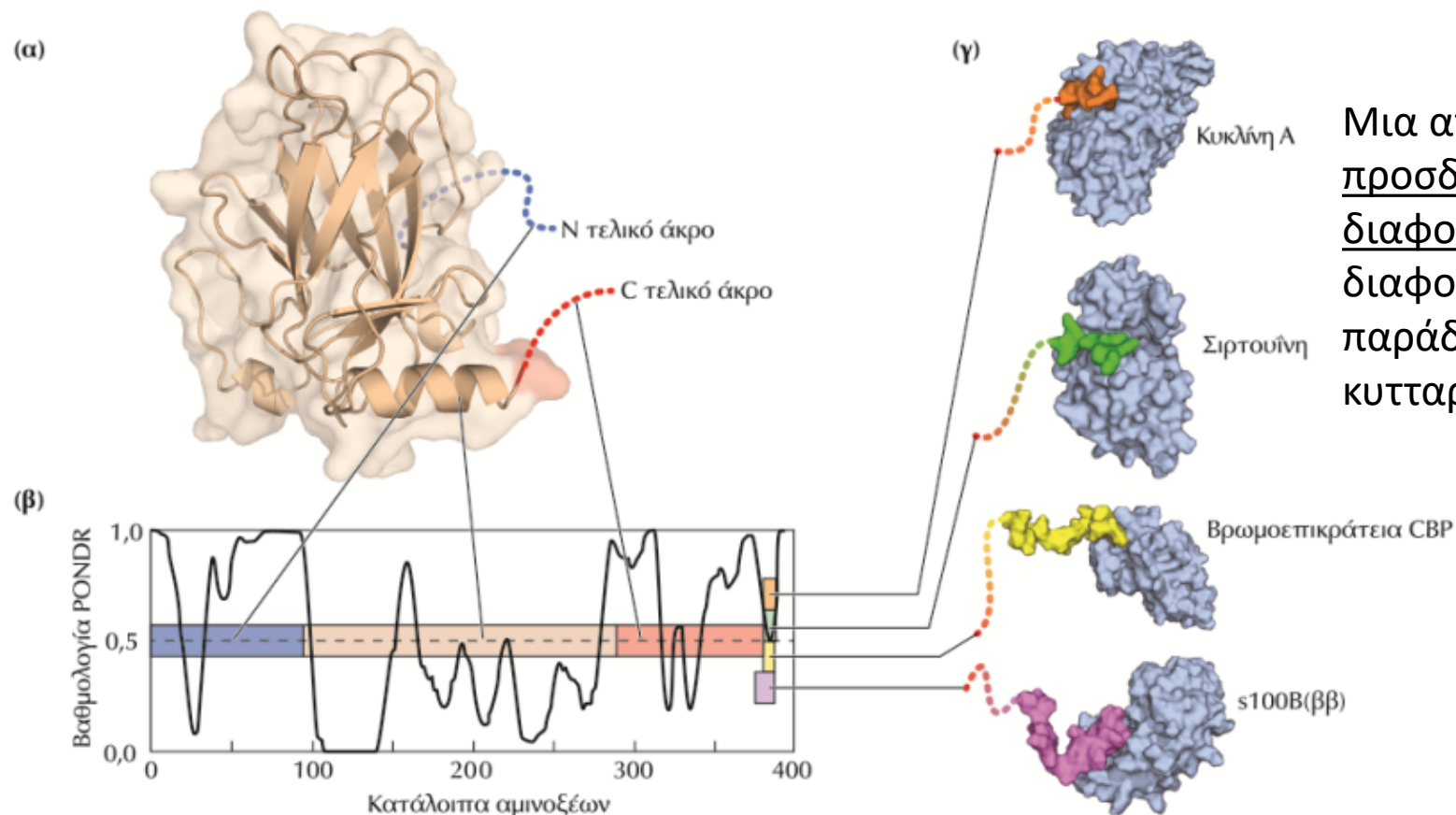
β-α-β Θηλιά

α/β Βαρέλι

ΕΙΚΟΝΑ 4-21 Δημιουργία μεγάλων μοτίβων από μικρότερα. Ο α/β κύλινδρος είναι ένα κοινό μοτίβο που δημιουργείται από επαναλήψεις μικρότερων μοτίβων β-α-β θηλιάς. Αυτός ο α/β κύλινδρος είναι μια περιοχή της κινάσης του πυροσταφυλικού (ένζυμο της γλυκόλυσης) από το κουνέλι. [Πηγή: PDB ID 1PKN, T. M. Larsen

εγγενώς ΜΗ δομημένες πρωτεΐνες πρωτεΐνες/πρωτεϊνικά τμήματα που δεν έχουν δομημένη δομή στο διάλυμα

μπορεί να είναι πρωτεΐνες διαχωριστές, μονωτές, συνδέτες, εκκαθαριστές.



Μια από τις ιδιότητες που έχουν είναι να προσδένονται όχι σε μία αλλά σε διαφορετικές πρωτεΐνες και τότε να παίρνουν διαφορετικές δομές/σχήμα χαρακτηριστικό παράδειγμα η p27 που αναστολέας της κυτταρικής διαίρεσης και η p53

ΕΙΚΟΝΑ 4-22 Δέσμευση του εγγενώς μη δομημένου καρβοξυτελικού άκρου της πρωτεΐνης p53 στις πρωτεΐνες-συντρόφους. (α) Η πρωτεΐνη p53 αποτελείται από αρκετά διαφορετικά τμήματα. Μόνο η κεντρική επικράτεια είναι καλά δομημένη. (β) Η γραμμική αλληλουχία της πρωτεΐνης p53 απεικονίζεται ως έγχρωμη ράβδος. Το επικαλυπτόμενο γράφημα παρουσιάζει ένα διάγραμμα της βαθμολογίας PONDR (Προγνωστικός παράγοντας των φυσικά μη δομημένων περιοχών) έναντι της πρωτεϊνικής αλληλουχίας. Ο PONDR είναι ένας από τους καλύτερους διαθέσιμους αλγόριθμους για την πρόβλεψη της πιθανότητας ένα δεδομένο κατάλοιπο αμινοξέος να βρίσκεται σε μια εγγενώς μη δομημένη περιοχή, με βάση την περιβάλλουσα αμινοξική αλληλουχία και σύσταση. Μια βαθμολογία 1,0 υποδεικνύει την πιθανότητα μία πρωτεΐνη να είναι μη δομημένη. Στην πραγματική πρωτεϊνική δομή, η κεντρική επικράτεια είναι δομημένη. Οι αμινοτελικές (μπλε) και καρβοξυτελικές (κόκκινες) περιοχές είναι μη δομημένες. Το τελικό άκρο της καρβοξυτελικής περιοχής έχει πολλαπλούς συντρόφους δέσμευσης και πτυχώνεται όταν δεσμευτεί σε καθέναν από αυτούς. Ωστόσο, η τρισδιάστατη δομή που προκύπτει μετά την δέσμευση είναι διαφορετική για καθένα από τις αλληλεπιδράσεις που απεικονίζονται, κι επομένως αυτό το καρβοξυτελικό τμήμα (11 έως 20 κατάλοιπα) απεικονίζεται με διαφορετικό χρώμα σε κάθε σύμπλοκο. [Πηγές: V. N. Uversky, *Intl. J. Biochem. Cell Biol.* 43:1090, 2011, Εικ. 5. (α) PDB ID 1TUP, Y. Cho et al., *Science* 265:346, 1994. (γ) Κυκλίνη Α: PDB ID 1H26, E. D. Lowe et al., *Biochemistry* 41:15, 625, 2002, sirtuin: PDB ID 1MA3, J. L. Avalos et al., *Mol. Cell* 10:523, 2002, βρωμοεπικράτεια CBP: PDB ID 1JSP, S. Mujtaba et al., *Mol. Cell* 13:251, 2004, s100B(ββ): PDB ID 1DT7, R. R. Rustandi et al., *Nature Struct. Biol.* 7:570, 2000].

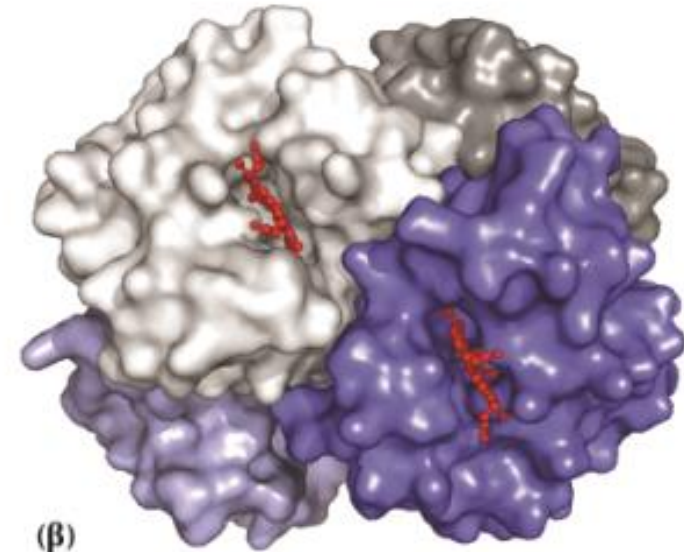
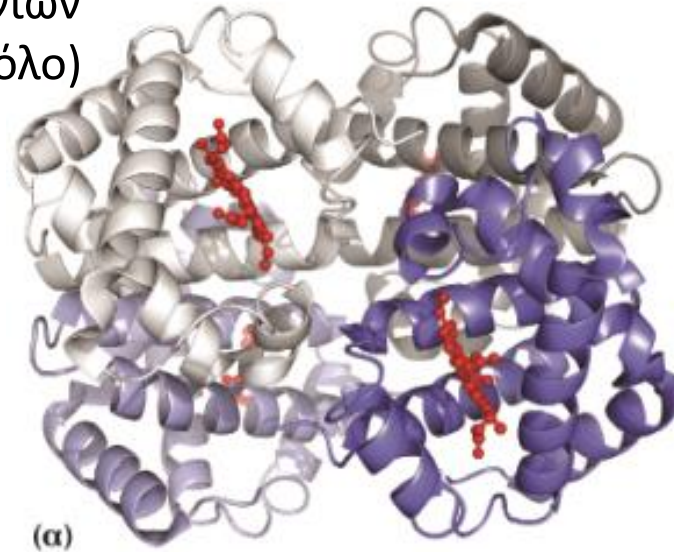
Οικογένεια Πρωτεϊνών: πρωτεΐνες με σημαντική ομοιότητα σε πρωτοταγή αλληλουχία και/ή παρόμοια τριτοταγή δομή και λειτουργία ανήκουν στην ίδια οικογένεια. Περίπου 4.000 διαφορετικές οικογένειες υπάρχουν μέσα σε μία οικογένεια. Μία οικογένεια πρωτεϊνών μπορεί να υπάρχει και στα 3 βασίλεια της κυτταρικής ζωής: *βακτήρια*, *αρχαία Ευκαρυώτες* είναι ένδειξη για μια πολύ αρχέγονη προέλευση (εμφανής εξελικτική σχέση)

Υπεροικογένεια Πρωτεϊνών: πρωτεΐνες με μικρή ομοιότητα σε πρωτοταγή αλληλουχία, μερικές φορές με παρόμοια δομικά μοτίβα και κοινές λειτουργικές ιδιότητες ανήκουν στην ίδια υπεροικογένεια

Οι Τεταρτοταγείς πρωτεϊνικές δομές ποικίλουν από απλά διμερή ως μεγάλα σύμπλοκα

η πρόσδεση (Τεταρτοταγή Δομή) δύο διαφορετικών πρωτεϊνών εξυπηρετεί μία ποικιλία λειτουργιών

- ενεργοποιεί μία πρωτεΐνη (ρυθμιστικό ρόλο)
- δομικό ρόλο (όπως προαναφέρθηκε)
- κάθε πρωτεΐνη διακριτό ρόλο αλλά με συσχετιζόμενη λειτουργία (ριβόσωμα)

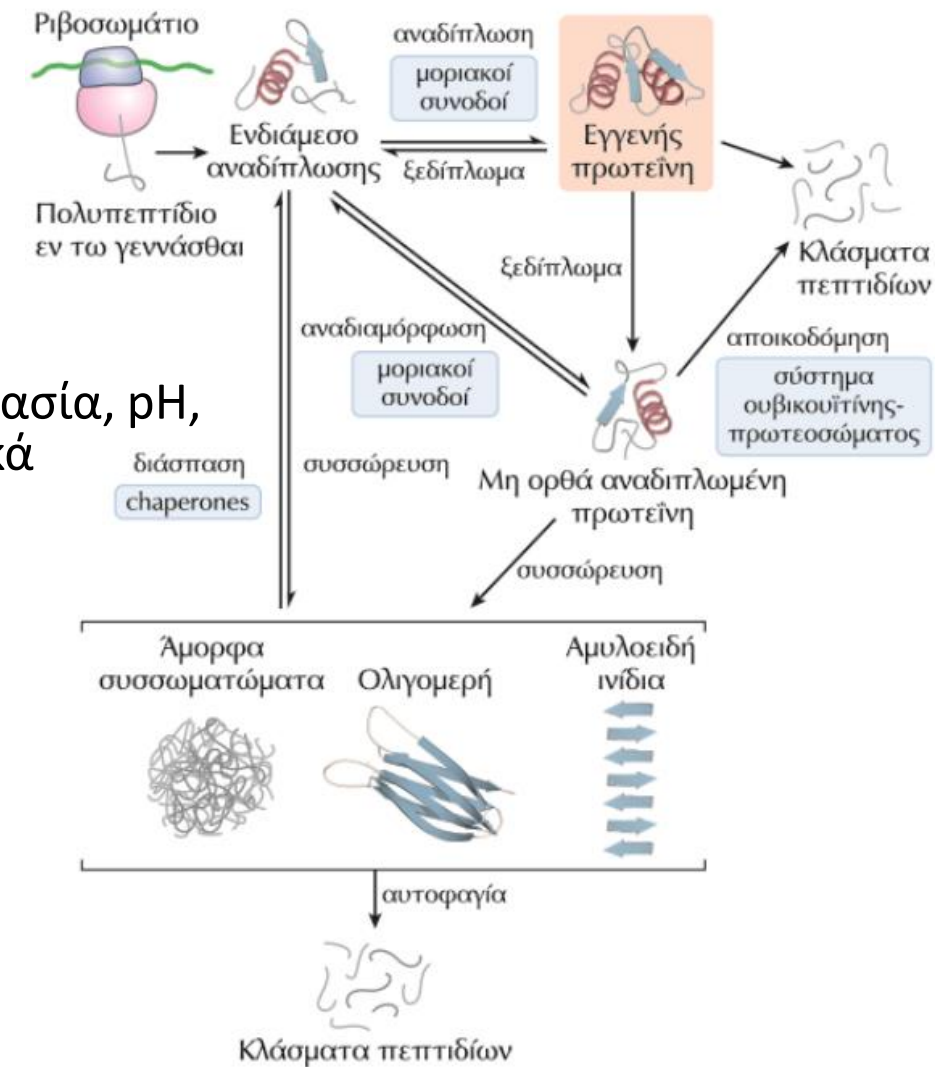


2JHF
Αλκοολική αφυδρογονάση
Equus caballus
Άλογο



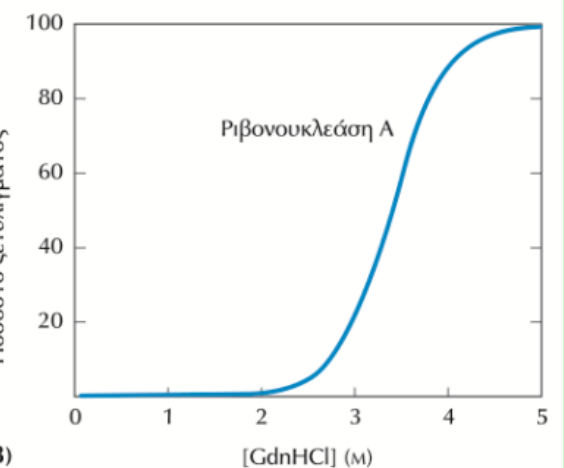
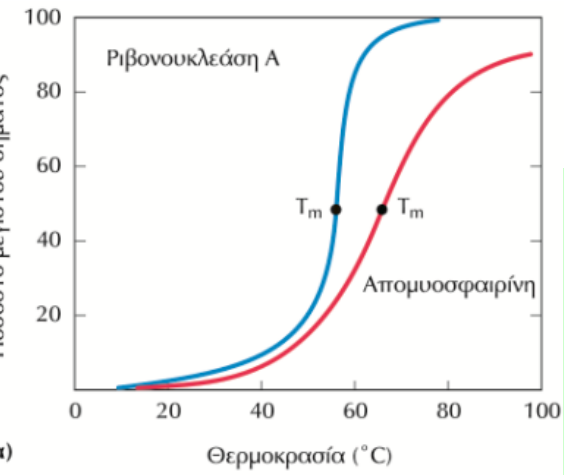
1F8F
Αλκοολική αφυδρογονάση
Acinetobacter calcoaceticus
Βακτήριο που εντοπίζεται στη μικροχλωρίδα του εντέρου

Μετουσίωση των πρωτεϊνών: διαδικασία της αλλαγής της διαμόρφωσης από τη φυσική/λειτουργική δομή σε μία μη λειτουργική ξεδιπλωμένη ή διαφορετική από την αρχική



Πρωτεόσταση: διατήρηση των απαιτούμενων ενεργών κυτταρικών πρωτεϊνών. Απαιτεί συντονισμένη λειτουργία των οδών της σύνθεσης και του διπλώματος των πρωτεϊνών (και του ξανά-διπλώματος μερικώς μη διπλωμένων πρωτεϊνών) το διαχωρισμό και την αποδόμηση πρωτεϊνών που έχουν ξεδιπλώσει με μη αντιστρεπτό τρόπο και αυτές που δεν είναι πλέον απαραίτητες

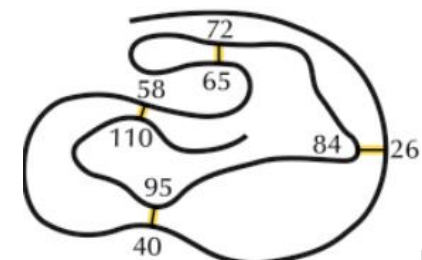
Μετουσίωση (ή Αποδιάταξη) Άλατα, Θερμοκρασία, pH, Οργανικοί διαλύτες, Βαρέα μέταλλα, Αναγωγικά αντιδραστήρια → (σπάνε τον δεσμό S-S)



Μετουσίωση (denaturation): απώλεια της πρωτεϊνικής δομής έχει αποτέλεσμα την απώλεια της λειτουργίας. Οι πρωτεϊνικές δομές εξελίχθηκαν να λειτουργούν σε συγκεκριμένο εξωτερικό περιβάλλον όταν αυτό το περιβάλλον αλλάξει μπορεί να υπάρξουν μεγάλες ή μικρές αλλαγές στην πρωτεϊνική δομή και την λειτουργία

η αλληλουχία των αμινοξέων καθαρίζει καθορίζει την Τριτοταγή δομή

η πιο σημαντική απόδειξη προήλθε από τα πειράματα που έδειξαν τη μετουσίωση μερικών πρωτεϊνών είναι αντιστρεπτή αυτή η διεργασία καλείται **επαναδιάταξη**

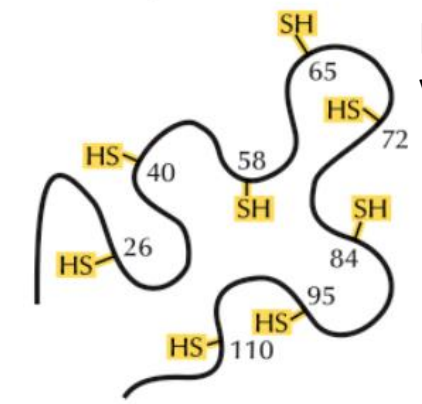


Φυσική κατάσταση: καταλυτικά ενεργός

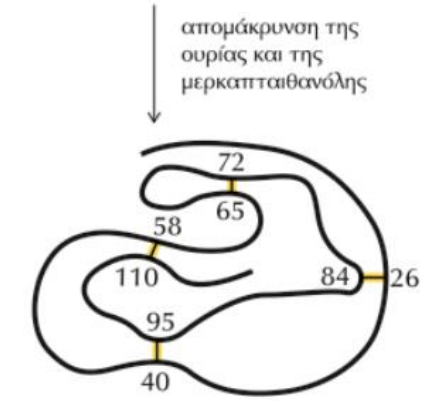
Ο Christian Anfinsen κατά τη δεκαετία του 1950 μελέτησε το ένζυμο ριβονουκλεάση και αποκάλυψε τη σχέση μεταξύ της αλληλουχίας των αμινοξέων μιας πρωτεΐνης και της στερεοδιάταξής της. Η ριβονουκλεάση είναι μια μονή πολυπεπτιδική αλυσίδα που αποτελείται από 124 αμινοξέα διασυνδεδεμένα με τέσσερις δισουλφιδικούς δεσμούς.

η ριβονουκλεάση διαλύθηκε σε διάλυμα ουρίας 8 M που περιείχε β-μερκαπτοαιθανόλη, το προϊόν της αντίδρασης ήταν ένα πλήρως ανηγμένο πολυπεπτίδιο τυχαίου σπειράματος χωρίς ενζυμική δραστηριότητα

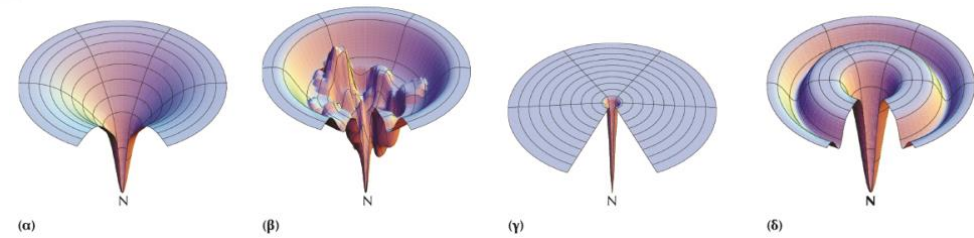
τα πολυπεπτίδια διπλώνονται γρήγορα με μία σταδιακή διεργασία μία πρωτεΐνη από το *E. coli* με 100 αμινοξέα θέλει περίπου 5'' για να αναδιπλωθεί πλήρως



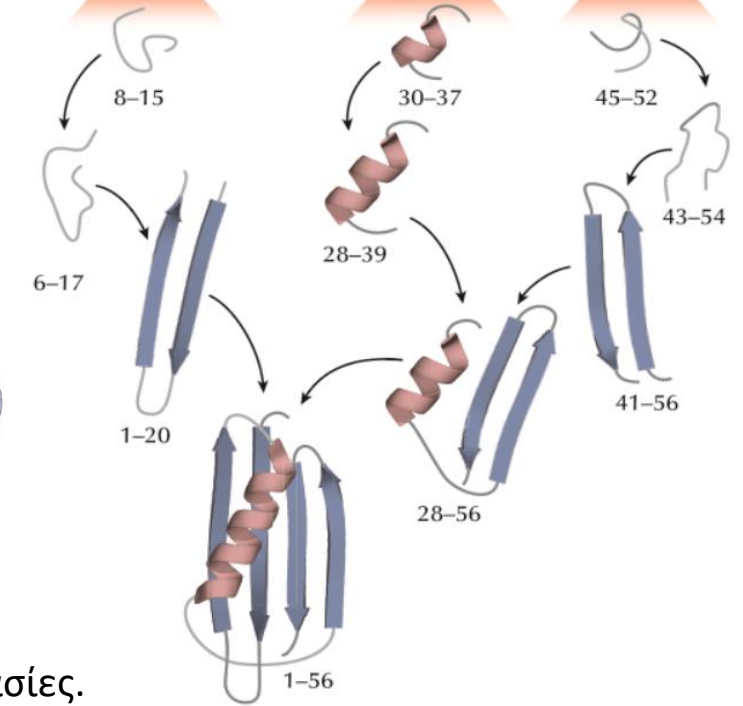
Ξετυλιγμένη κατάσταση: ανενεργός. Δισουλφιδικοί δεσμοί που έχουν αναχθεί, παράγοντας κατάλοιπα Cys



Φυσική, καταλυτικά ενεργός κατάσταση. Οι δισουλφιδικοί δεσμοί αναδημιουργούνται σωστά

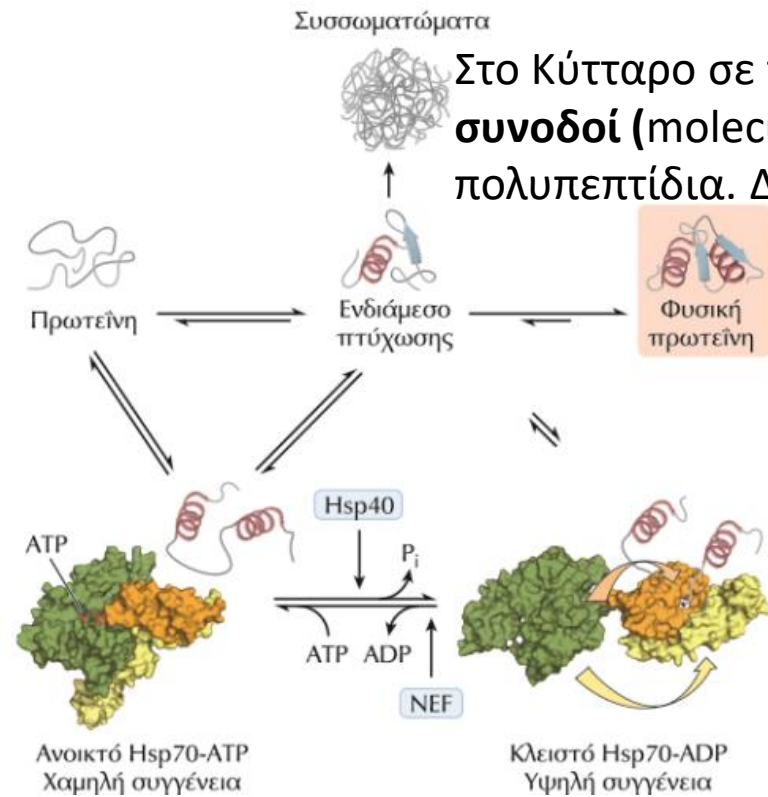


Αλληλουχία αμινοξέων ενός πεπτιδίου 56 καταλοίπων
MTYKLLI **NGKTLKGETTTEAVDAATAEKV** **FKQYANDN** GVDGEWT **YDDATKTF** TVTE

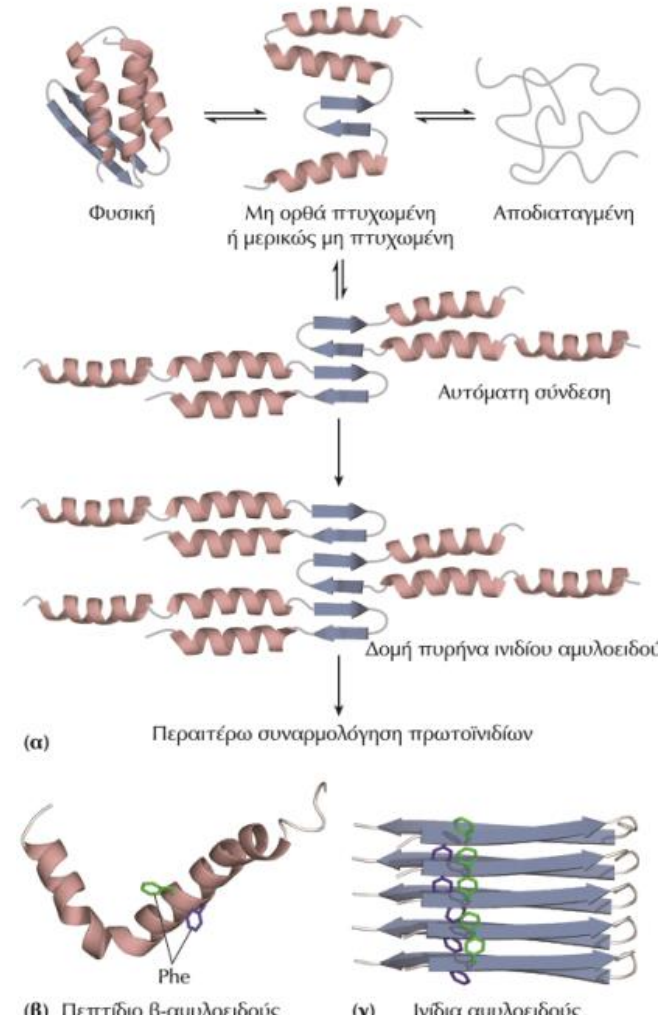
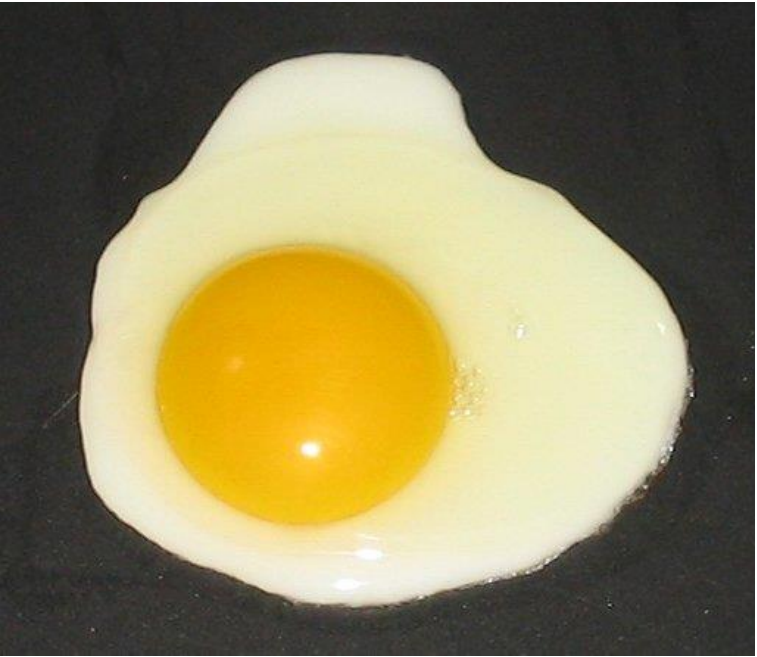


έχουν απεικονιστεί σε υπολογιστές οι διαδικασίες. Στην τελική διαμόρφωση βοηθάνε κάποιες συγκεκριμένες ομάδες αμινοξέων που είναι υδροφοβα όλοι αυτοί οι μηχανισμοί είναι πολύ σημαντικοί για την κατανόηση ασθενειών

Μερικές πρωτεΐνες χρειάζονται βοήθεια για να ξαναδιπλωθούν. Ο μηχανισμός της αυθόρμητης αναδίπλωση πρωτεϊνών δεν ισχύει για όλες οι πρωτεΐνες



Στο Κύτταρο σε πολλές πρωτεΐνες το δίπλωμα διευκολύνεται με τη δράση ειδικών πρωτεϊνών. **Μοριακός συνοδοί** (molecular Chaperons) πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με μερικώς διπλωμένα ή κακοδιπλωμένα πολυπεπτίδια. Δύο καλά μελετημένες οικογένειες μοριακών συνοδών είναι οι **hsp70** και οι **Σαπερονίνες** **ελαττώματα στο δίπλωμα των πρωτεϊνών αποτελούν μοριακή βάση διαταραχών**



Σε πολλές παθήσεις συμπεριλαμβανομένου διαβήτη τύπου 2, prion, Alzheimer, νόσου Huntington εμπλέκονται αυτοί οι μηχανισμοί

όπως το και το έχουν βρεθεί οι μηχανισμοί και διπλώματος σχηματίζεται μία διαλύτη εξωκυττάρια είναι αμυλοειδούς οι ασθενείς συνολικά αναφέρονται αμυλοείδωσης

μετουσίωση των πρωτεϊνών του αυγού εξαιτίας της υψηλής θερμοκρασίας (κατά το μαγείρεμα) οδηγεί σε μείωση της διαλυτότητας,