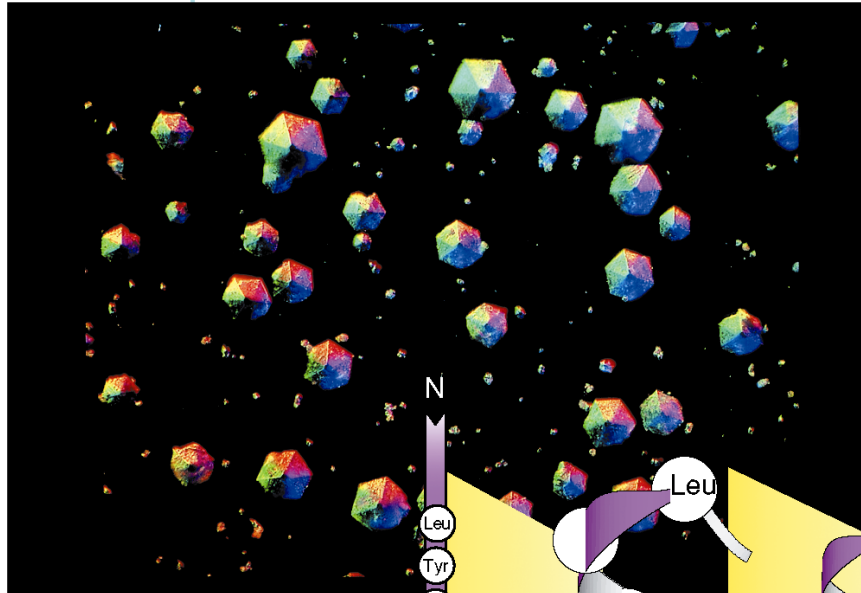
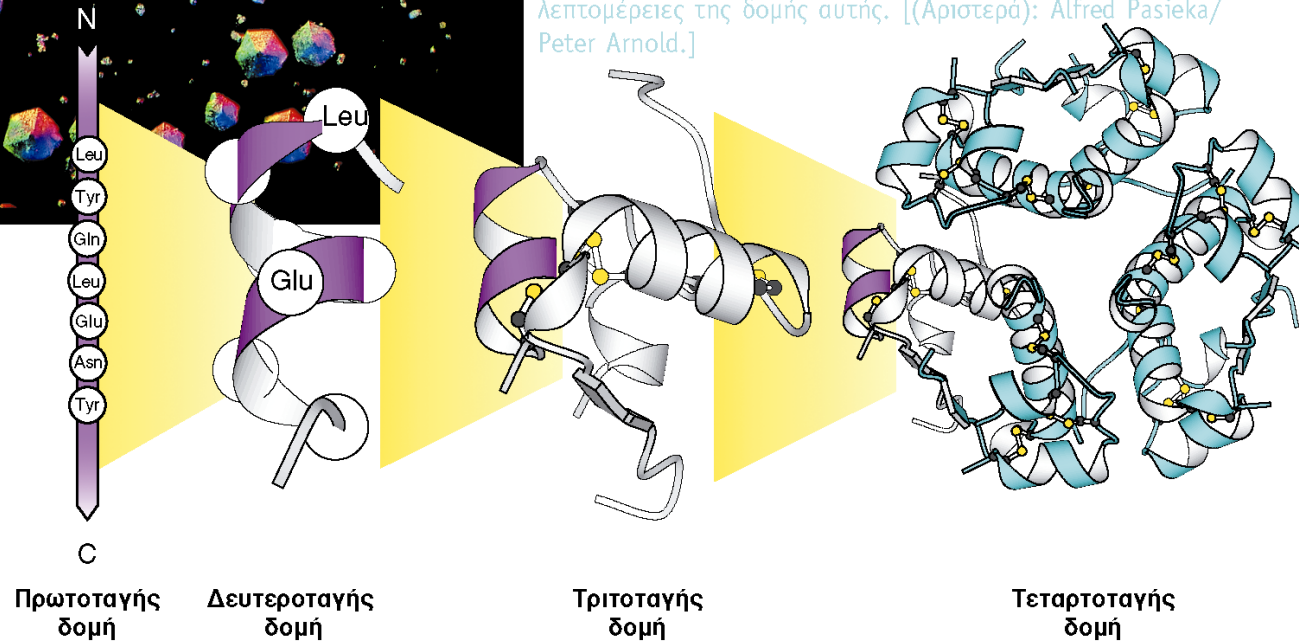


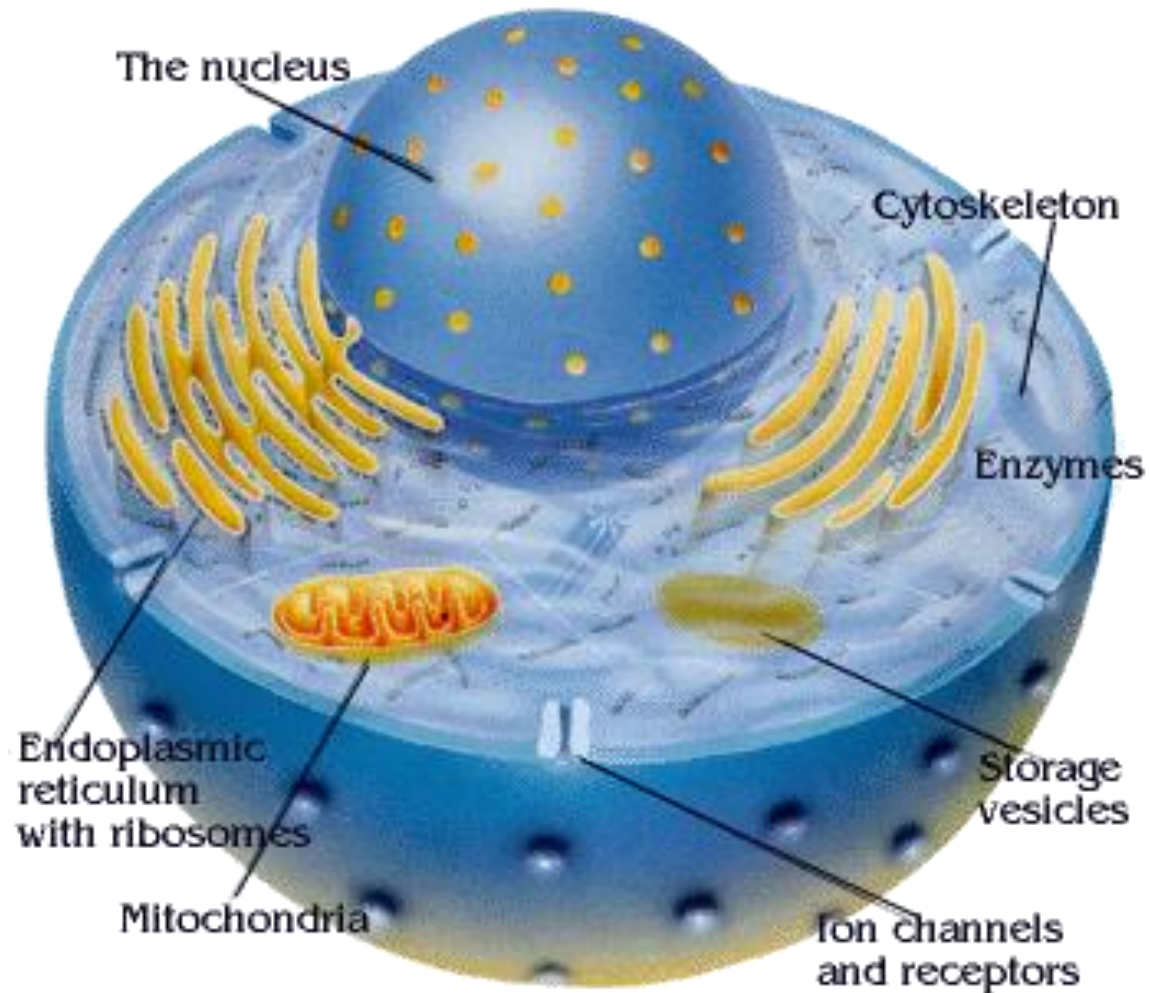
Δομή και λειτουργία των πρωτεϊνών



Κρύσταλλοι ανθρώπινης ινσουλίνης. Η ινσουλίνη είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη, απολύτως απαραίτητη για τη διατήρηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα. (Κάτω) Αυτό που προσδιορίζει μια πρωτεΐνη όπως η ινσουλίνη είναι οι αλυσίδες αμινοξέων σε συγκεκριμένη αλληλουχία (πρωτοταγής δομή). Οι αλυσίδες αυτές αναδιπλώνονται σε απόλυτα συγκεκριμένες δομές (τριτοταγής δομή) που, στην περίπτωση αυτή, αποτελούν ένα μόριο ινσουλίνης. Αυτές οι τριτοταγείς δομές ενώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν σύμπλοκα, όπως φαίνεται στο άκρο δεξιά, που στην περίπτωση της ινσουλίνης αποτελούνται από έξι μόρια τριτοταγούς δομής. Αυτά τα σύμπλοκα μπορούν συχνά να σχηματίσουν σαφώς καθορισμένους κρυστάλλους, όπως στη φωτογραφία αριστερά. Μελετώντας τους κρυστάλλους μπορούμε να προσδιορίσουμε τις λεπτομέρειες της δομής αυτής. [(Αριστερά): Alfred Pasieka/Peter Arnold.]



- 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



Πρωτεΐνες

είναι τα εργαλεία των ζωντανών οργανισμών και υπεύθυνες για όλες τις αντιδράσεις και τις δραστηριότητες του κυττάρου

Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής ή Φυσιολογίας (όχι Χημείας)

2010 για την ανακάλυψη και εφαρμογή της τεχνητής γονιμοποίησης

2009 (πρωτεΐνες) προστασία του χρωμοσώματος από το ένζυμο τελομεράση

2001 (πρωτεΐνες) πρωτεΐνες κλειδιά στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου

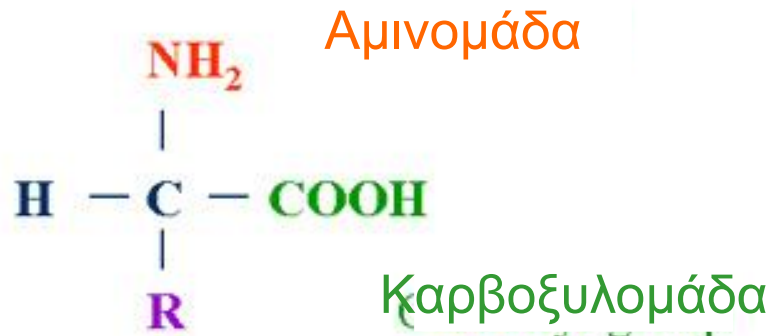
1994 (πρωτεΐνες) Ανακάλυψη των G-πρωτεϊνών και του ρόλου τους στον μηχανισμό μεταφοράς μηνυμάτων στα κύτταρα

1992 (πρωτεΐνες) Αντιστρεπτή φωσφορυλίωση πρωτεϊνών ως βιολογικός ρυθμιστικός μηχανισμός

Τα αμινοξέα είναι οι βασικές δομικές μονάδες των πρωτεϊνών

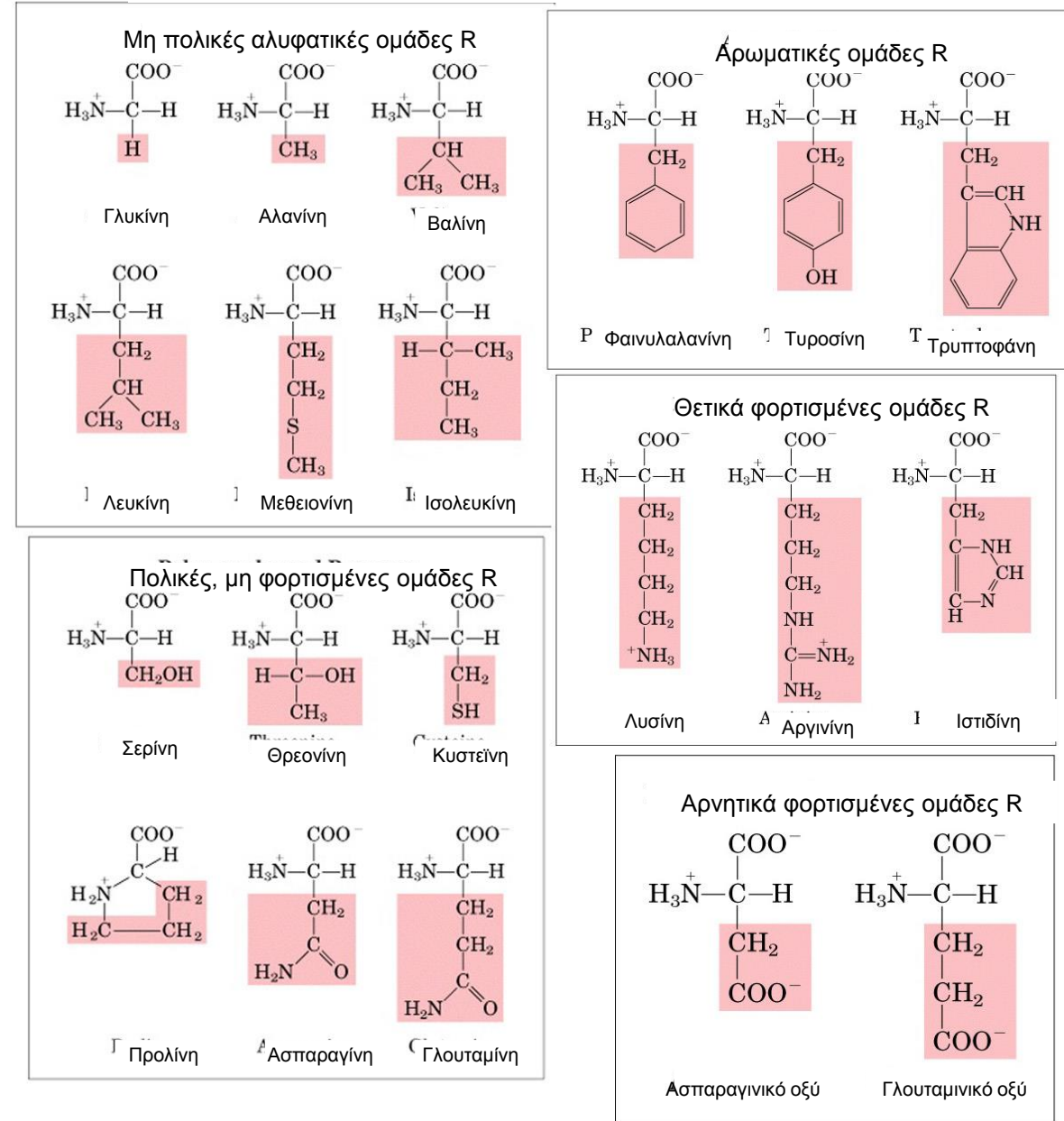
Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

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)**



Πλευρική αλυσίδα

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



Ιδιότητες της πλάγιας αλυσίδας

Τα 20 αμινοξέα της πρωτεϊνικής αλφάβητου

Ένα αμινοξύ: η θεμέλιος λίθος της πρωτεΐνης

Μεταβαλλόμενη πλευρική αλυσίδα

Σταθερός Κορμός

Κλειδί

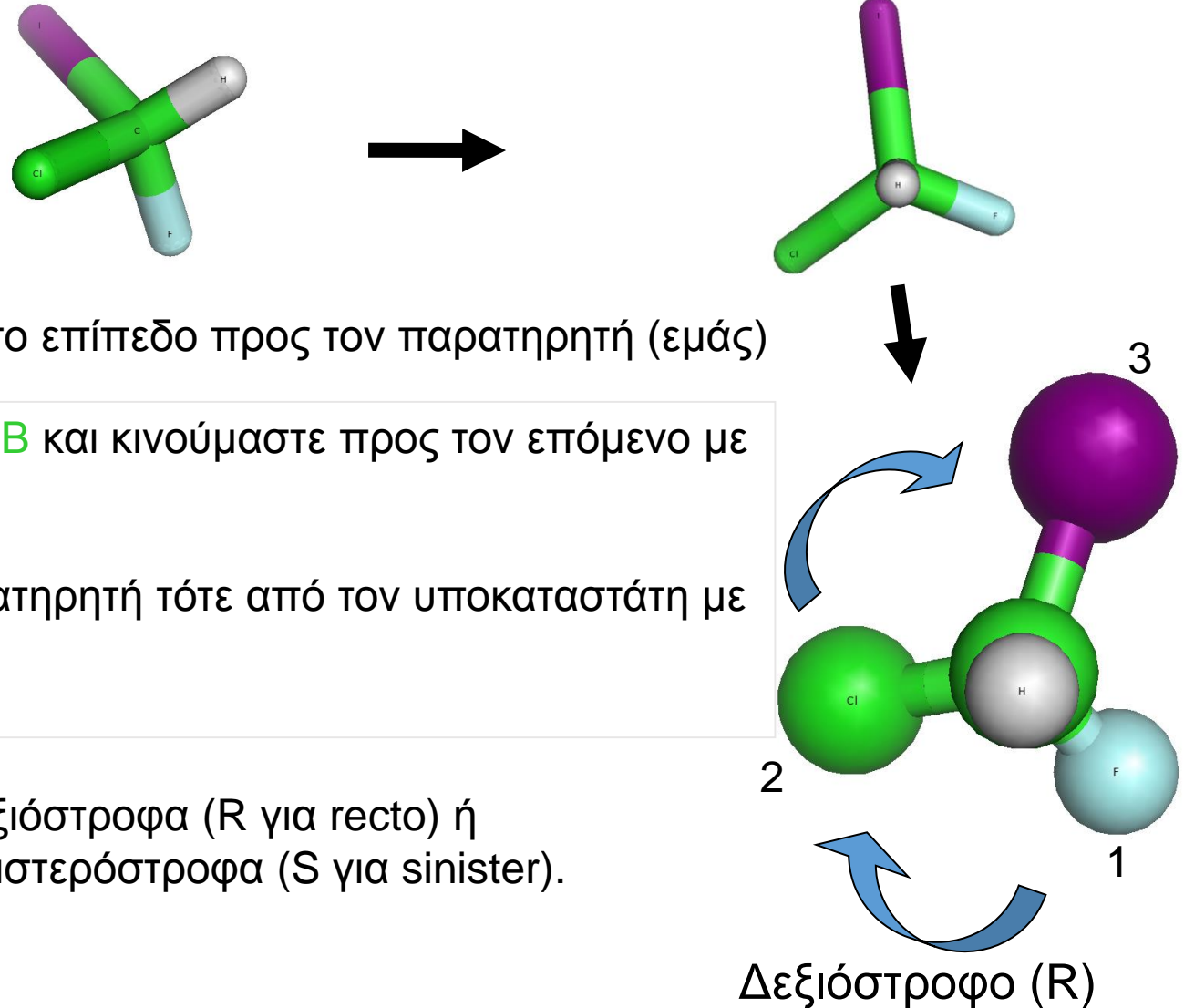
- άνθρακας
- οξυγόνο
- βενζολικός δακτύλιος
- άζωτο
- θείο
- υδρογόνο

Τα αμινοξέα πολυμερίζονται για να δημιουργήσουν μια πρωτεΐνη, με ένα σταθερό κορμό και μια αλληλουχία διαφόρων πλευρικών ομάδων αμινοξέων.

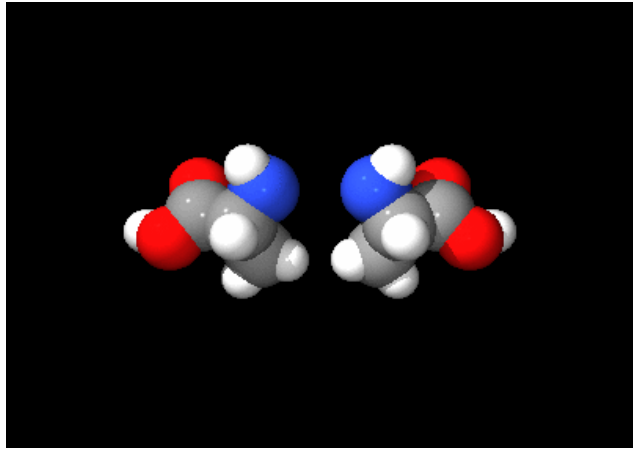
Οι διαφορές των πλάγιων αλυσίδων θα επηρεάσουν την τελικές ιδιότητες της σχηματιζόμενης πρωτεΐνης

Στερεοχημεία

Στερεοχημεία είναι μία υποκατηγορία της [χημείας](#), περιλαμβάνει τη μελέτη της διεύθεσης των [ατόμων](#) στον χώρο μέσα στα [μόρια](#). Στην περίπτωση των αμινοξέων του C με χειρικό κέντρο Ένας σημαντικός κλάδος της στερεοχημείας είναι η μελέτη των [ενεργών κέντρων](#) των ενζύμων.



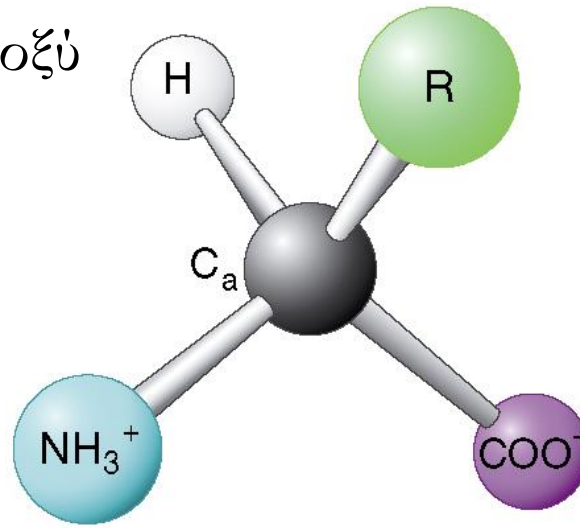
Στερεοχημεία



D και L αλανίνη

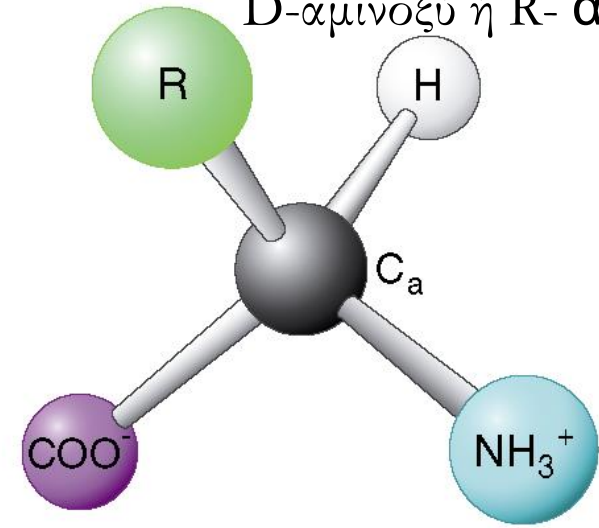
L-αλανίνη ή S-αλανίνη

L ή S-αμινοξύ



Ισομερές L

D-αμινοξύ ή R-αμινοξύ



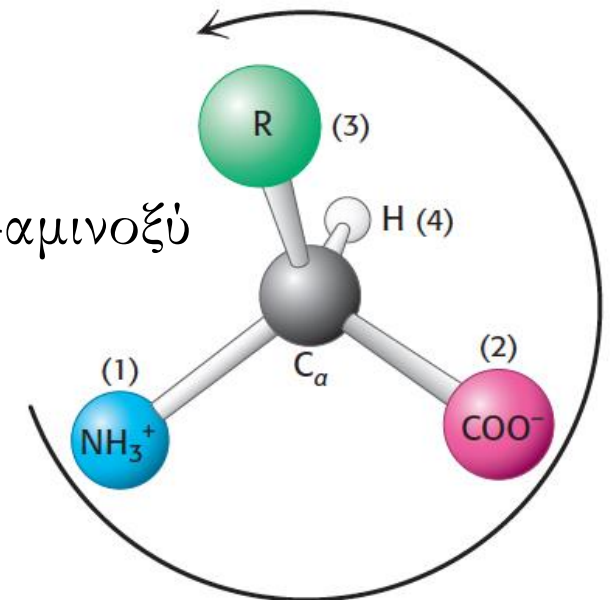
Ισομερές D

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



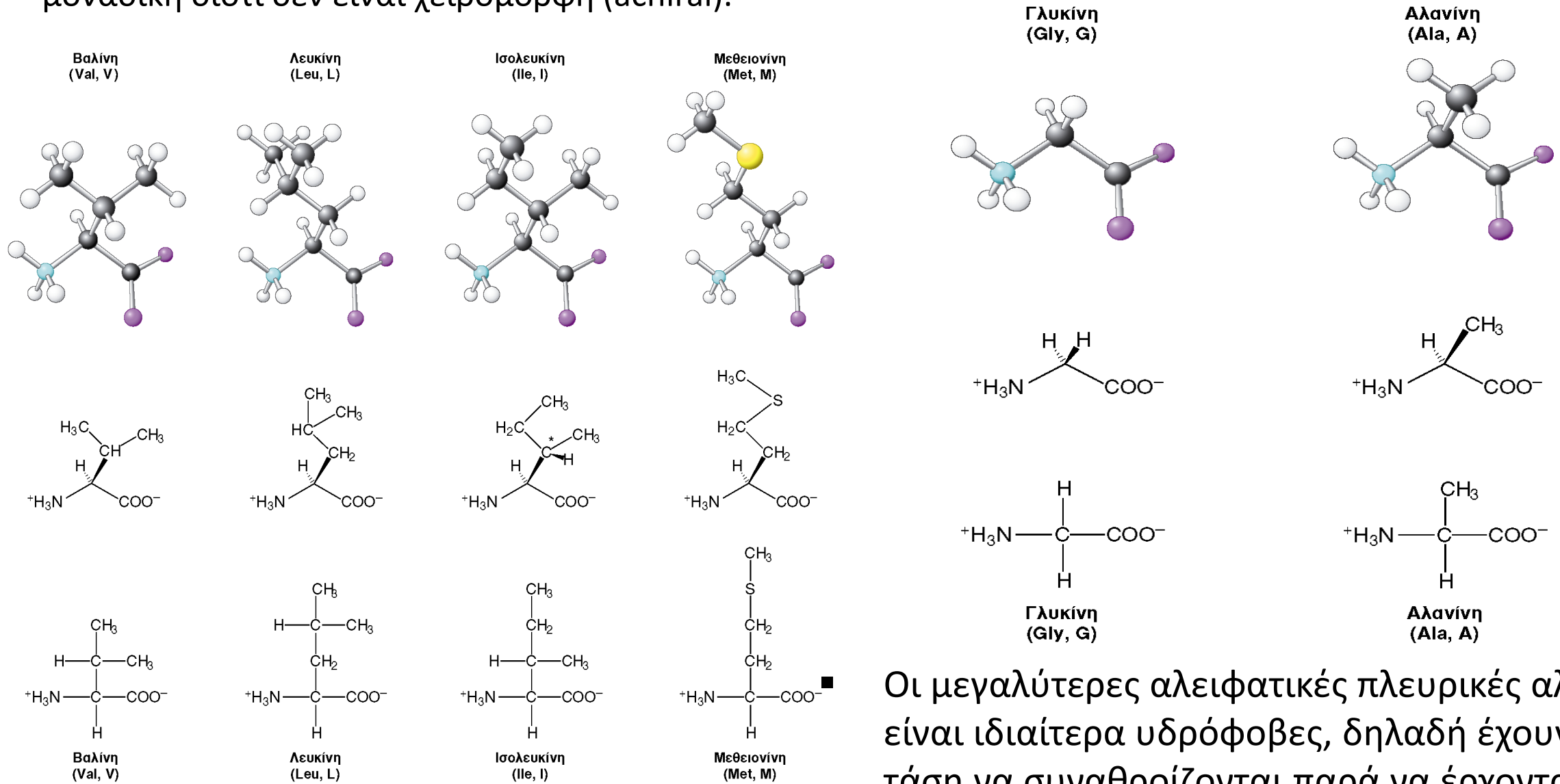
Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

Τα αμινοξέα συχνά συντομογραφούνται με ένα ή με τρία γράμματα.

Πίνακας 2.2 Συντομογραφίες και σύμβολα για αμινοξέα

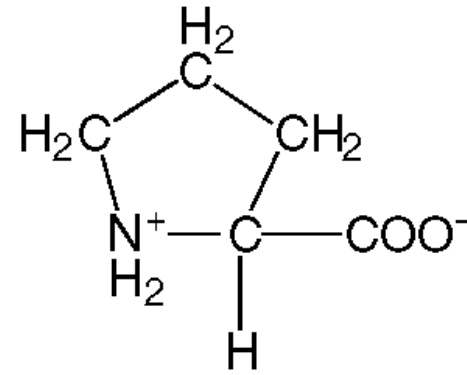
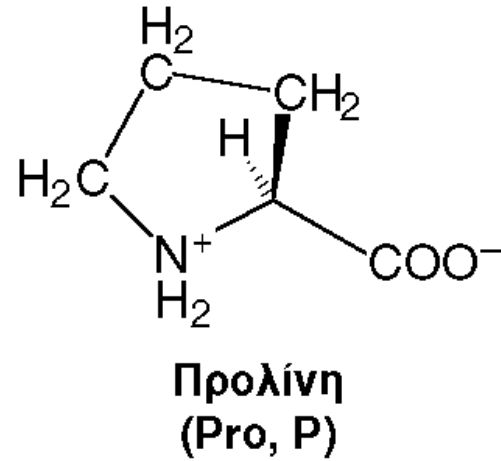
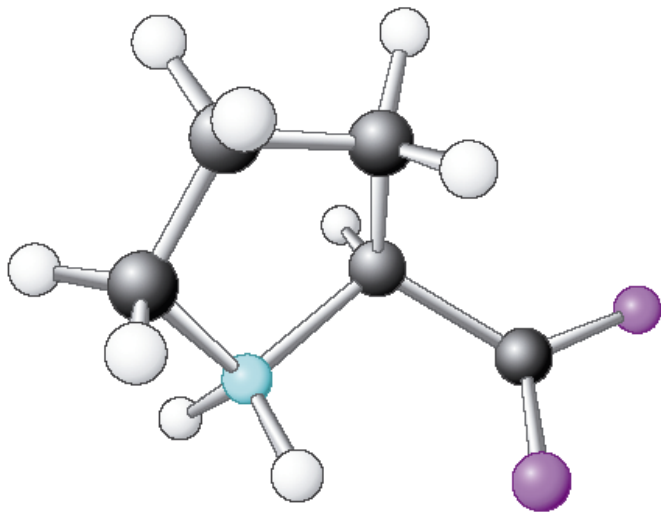
Αμινοξύ	Συντ/γραφία τριών γραμμάτων	Συντ/γραφία ενός γράμματος	Αμινοξύ	Συντ/γραφία τριών γραμμάτων	Συντ/γραφία ενός γράμματος
Αλανίνη	Ala	A	Ιστιδίνη	His	H
Αργινίνη	Arg	R	Κυστεΐνη	Cys	C
Ασπαραγίνη	Asn	N	Λευκίνη	Leu	L
Ασπαραγινικό οξύ	Asp	D	Λυσίνη	Lys	K
Βαλίνη	Val	V	Μεθειονίνη	Met	M
Γλουταμίνη	Gln	Q	Προλίνη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

□ **Υδρόφοβα αμινοξέα.** Το απλούστερο αμινοξύ είναι η γλυκίνη, που έχει μόνο ένα άτομο υδρογόνου ως πλευρική αλυσίδα. Έχοντας δύο άτομα υδρογόνου συνδεδεμένα στο άτομο α-άνθρακα, η γλυκίνη είναι μοναδική διότι δεν είναι χειρόμορφη (achiral).



ΕΙΚΟΝΑ 3.8 Αμινοξέα με αλειφατικές πλευρικές αλυσίδες. Το δεύτερο χειρόμορφο άτομο άνθρακα της ισολευκίνης σημειώνεται με αστερίσκο.

Οι μεγαλύτερες αλειφατικές πλευρικές αλυσίδες είναι ιδιαίτερα υδρόφοβες, δηλαδή έχουν την τάση να συναθροίζονται παρά να έρχονται σε επαφή με το νερό.



ΕΙΚΟΝΑ 3.9 Κυκλικές δομές προλίνης. Η πλευρική αλυσίδα συνδέεται και με το άτομο του α -άνθρακα και με την αμινική ομάδα.

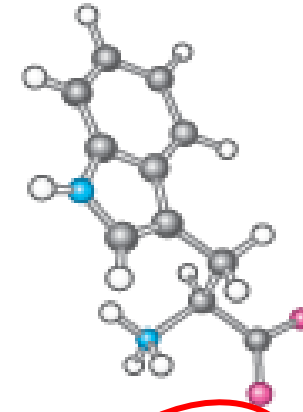
□ Υδρόφοβα αμινοξέα

- Η προλίνη μπορεί να επηρεάσει ιδιαίτερα την πρωτεϊνική αρχιτεκτονική διότι ο δακτύλιος της δομής της καθιστά τη στεροδιάταξή της πιο άκαμπτη από εκείνη των άλλων αμινοξέων.

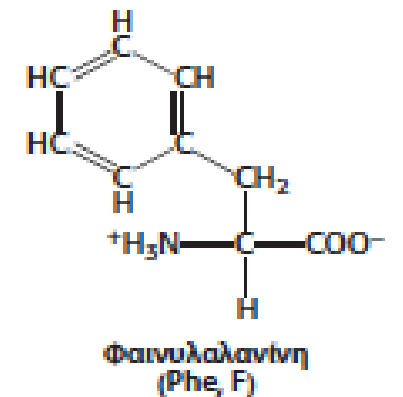
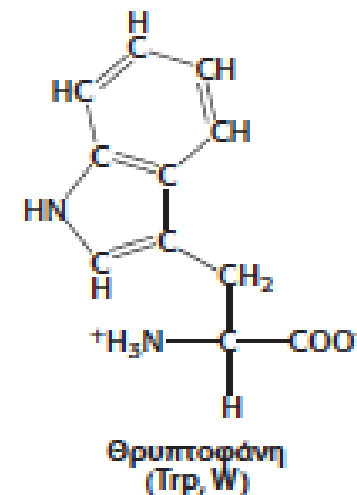
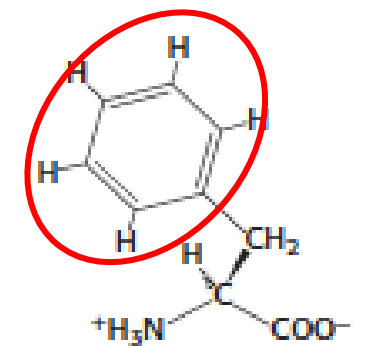
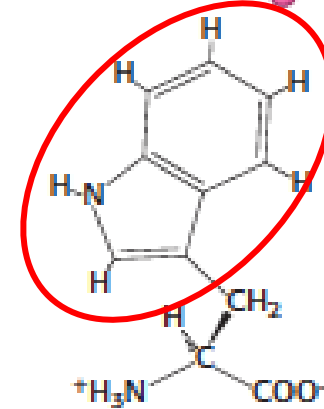
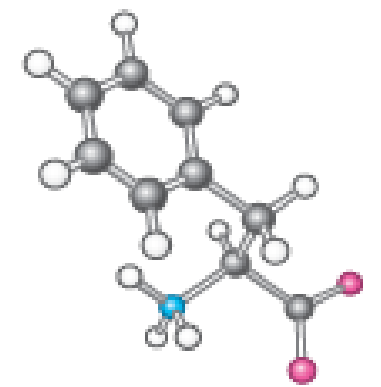
□ Υδρόφοβα (αρωματικά) αμινοξέα

- Στο βασικό σύνολο των υδρόφοβων αμινοξέων περιλαμβάνονται και δύο αμινοξέα με απλές αρωματικές πλευρικές αλυσίδες. Η φαινυλαλανίνη περιέχει έναν φαινολικό δακτύλιο συνδεδεμένο στη θέση ενός από τα υδρογόνα της αλανίνης.
- Η θρυπτοφάνη έχει έναν ινδολικό δακτύλιο συνδεδεμένο με μια μεθυλενική ($-\text{CH}_2-$) ομάδα· η ινδολική ομάδα αποτελείται από δύο συντηγμένους δακτυλίους και μία ομάδα NH.
- Η φαινυλαλανίνη είναι καθαρά υδρόφοβη, ενώ η θρυπτοφάνη είναι λιγότερο υδρόφοβη λόγω της ομάδας NH.

Θρυπτοφάνη
(Trp, W)



Φαινυλαλανίνη
(Phe, F)

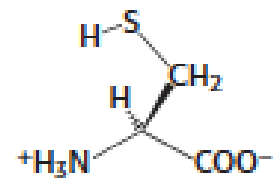
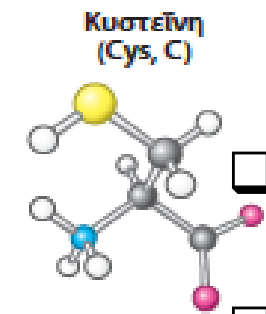
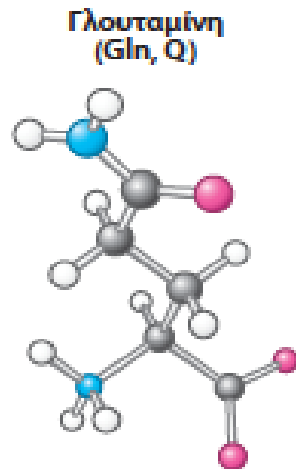
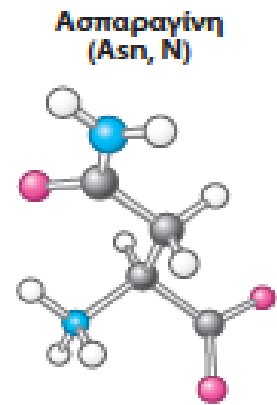
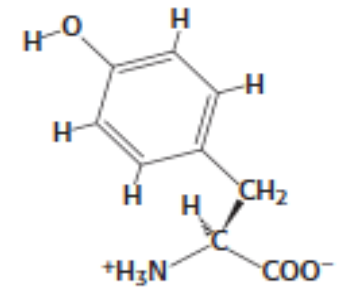
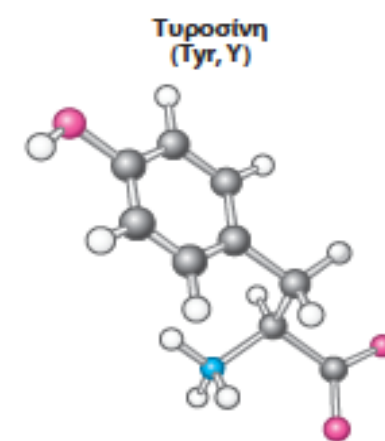
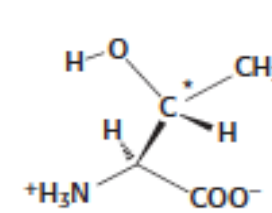
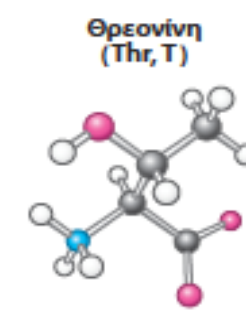
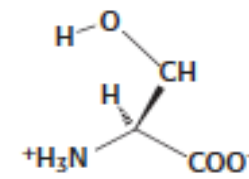
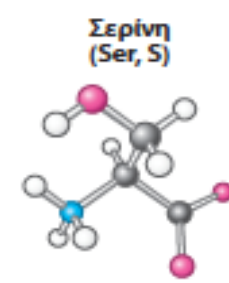


Πολικά αμινοξέα. Έξι αμινοξέα πολικά αλλά αφόρτιστα.

σερίνη, η θρεονίνη και η τυροσίνη, περιέχουν υδροξυλικές ομάδες ($-\text{OH}$)

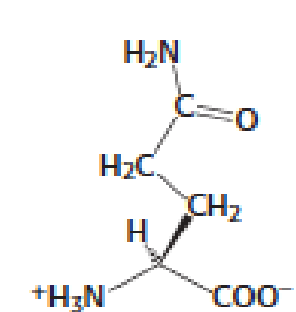
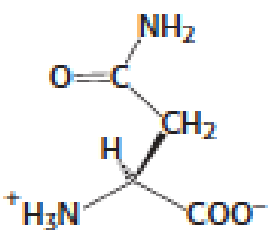
Η υδροξυλομάδα καθιστά τα αμινοξέα πολύ πιο υδρόφιλα

και αντιδραστικά απ' ό,τι τα υδρόφοβα ανάλογά τους.



Ασπαραγίνη και γλουταμίνη με τελική ομάδα καρβοξυλαμιδίου

Η κυστεΐνη περιέχει μια σουλφυδρυλική, ή θειολική ($-\text{SH}$) η οποία είναι πολύ πιο δραστική. Ζεύγη σουλφυδρυλικών ομάδων μπορεί να ενωθούν για να δώσουν δισουλφιδικούς δεσμούς, που είναι ιδιαίτερα σημαντικοί στη σταθεροποίηση πρωτεϊνών, όπως θα δούμε σύντομα.

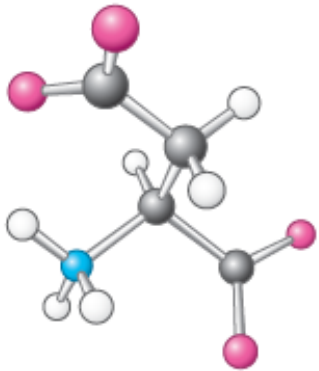


❑ **Φορτισμένα αμινοξέα.** Αμινοξέα με πλήρως θετικά ή αρνητικά φορτία που τα καθιστά ιδιαίτερα υδρόφιλα.

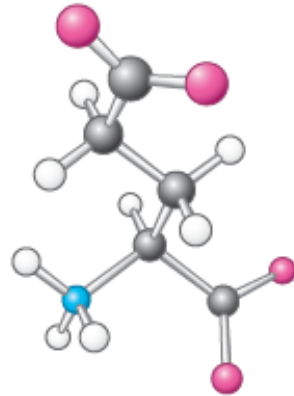
❑ Η λυσίνη και η αργινίνη (γουανιδινική ομάδα) έχουν σχετικά μακριές πλευρικές αλυσίδες.

❑ Η ιστοιδίνη περιέχει μια ομάδα ιμιδαζολίου που μπορεί να είναι είτε φορτισμένη θετικά είτε αφόρτιστη σε ουδέτερο pH, ανάλογα με το μικροπεριβάλλον στο οποίο θα βρεθεί. Απαντάτε πολύ συχνά στο ενεργό κέντρο ενζύμων, όπου ο ιμιδαζολικός δακτύλιος μπορεί να δεσμεύει και να απελευθερώνει πρωτόνια κατά τη διάρκεια των ενζυμικών αντιδράσεων.

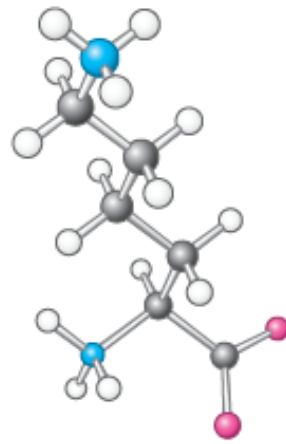
Ασπαραγινικό
(Asp, D)



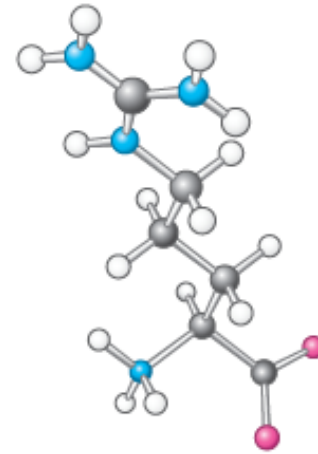
Γλουταμινικό
(Glu, E)



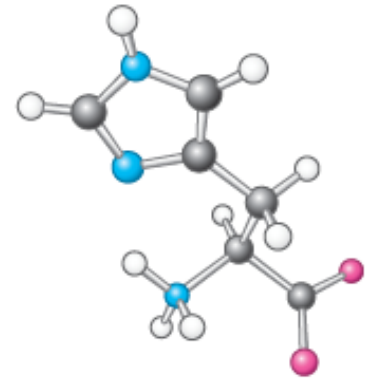
Λυσίνη
(Lys, K)



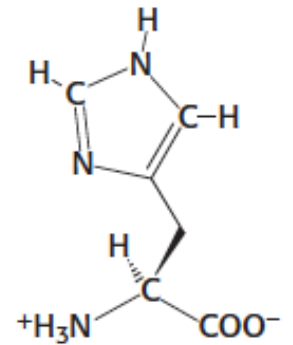
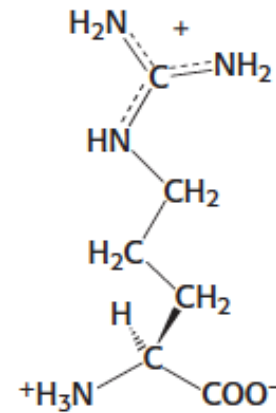
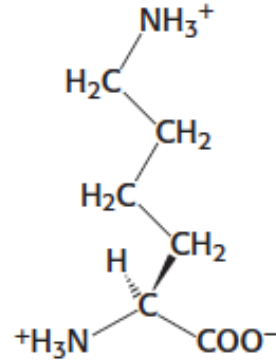
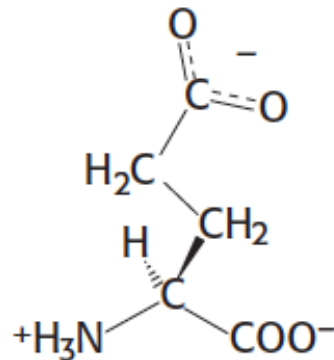
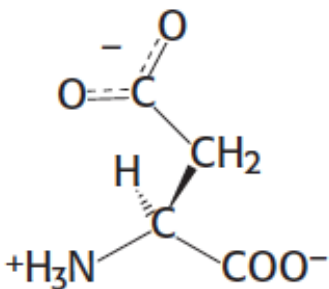
Αργινίνη
(Arg, R)



Ιστοιδίνη
(His, H)

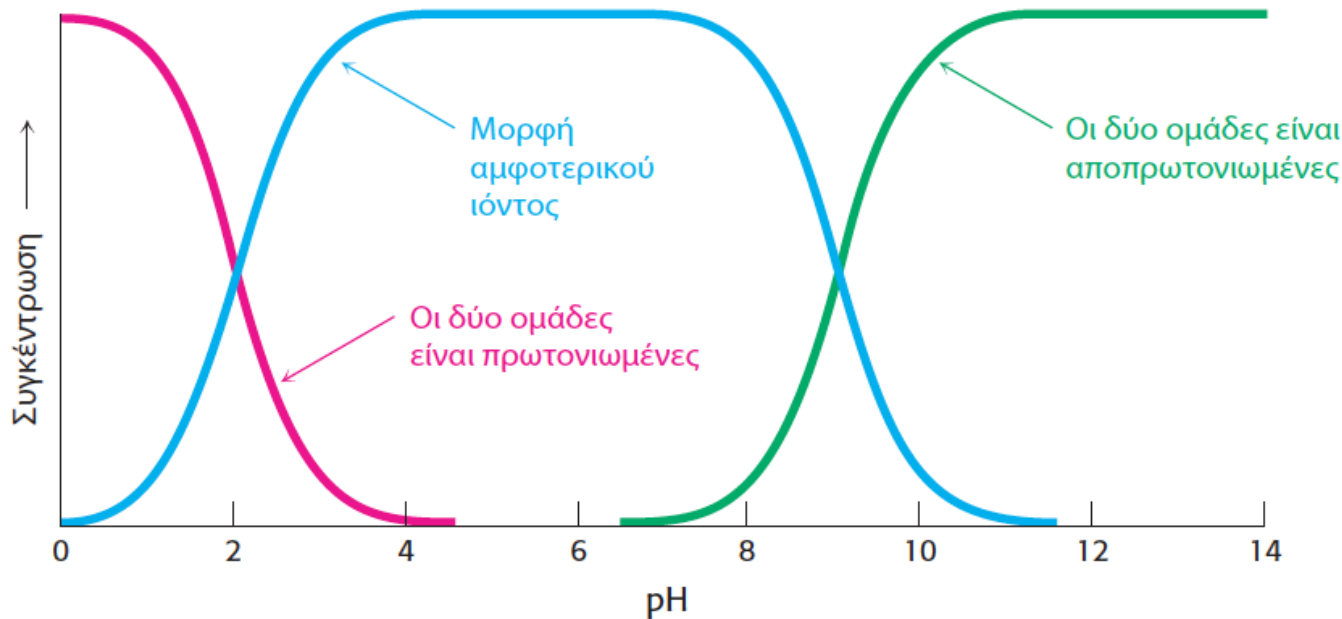
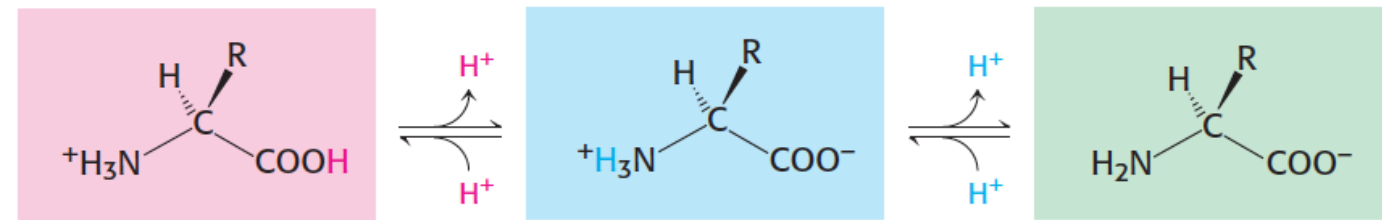


ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ, – ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΗΤΗΣ



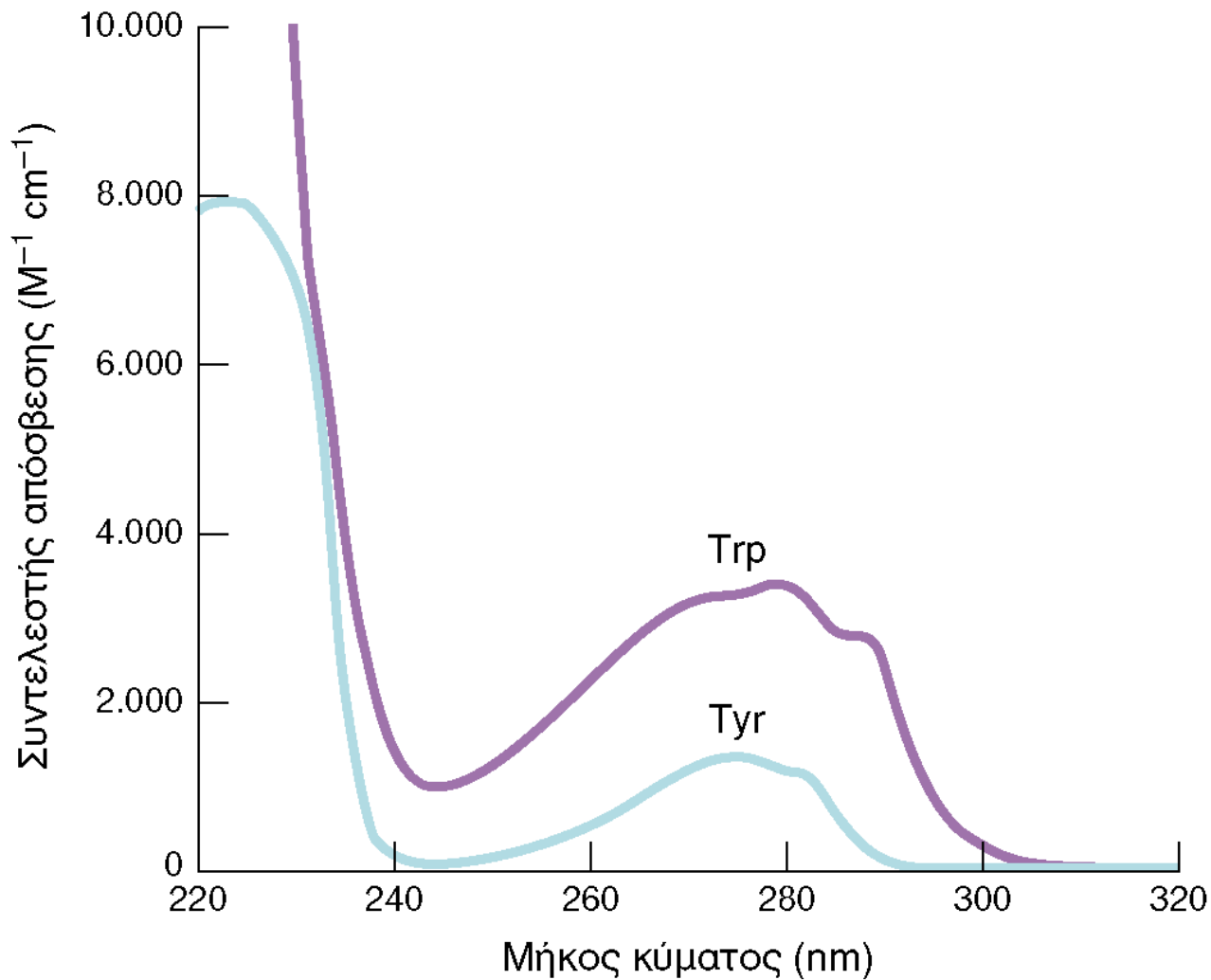
Διαφέρουν χημικά αλλά έχουν κοινές ιδιότητες

- Οπτική ενεργότητα (εκτός γλυκίνης)
- Επαμφοτερίζοντα χαρακτήρα
 - Σχηματίζουν κατιόντα σε όξινο pH, και ανιόντα σε βασικό pH

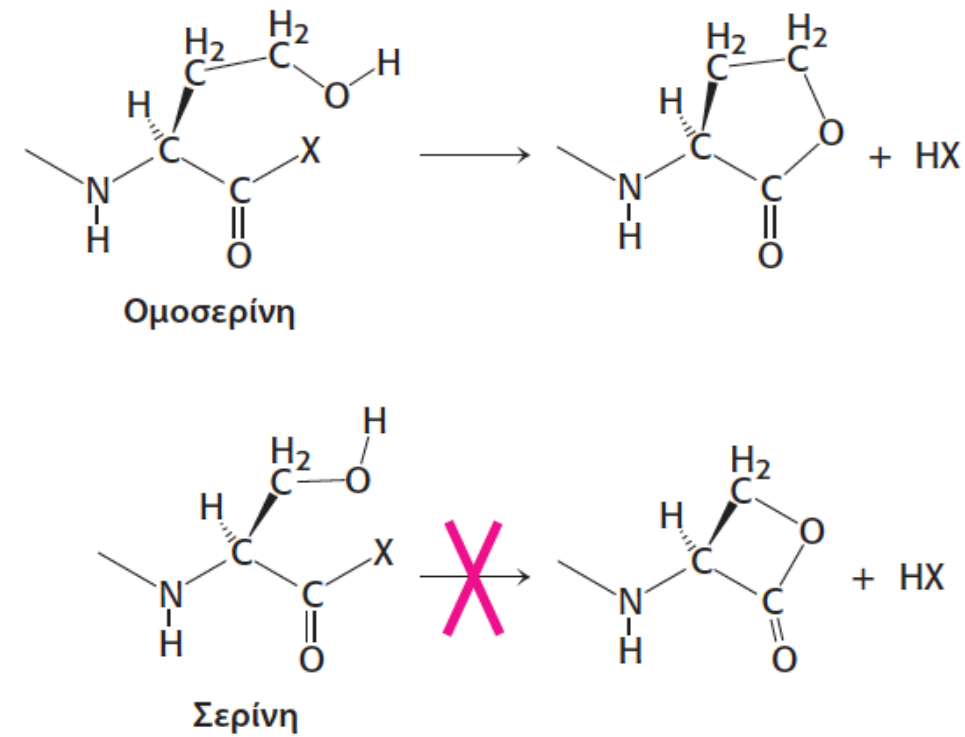


- Καθώς αυξάνεται το pH, η πρώτη ομάδα που απελευθερώνει πρωτόνιο είναι η καρβοξυλική, εφόσον το pK_a γι' αυτήν είναι κοντά στο 2.
- Η διπολική μορφή διατηρείται μέχρι το pH να πλησιάσει το 9, οπότε η πρωτονιωμένη αμινική ομάδα χάνει ένα πρωτόνιο.

ΕΙΚΟΝΑ 2.6 Η κατάσταση ιοντισμού των αμινοξέων ως συνάρτηση του pH. Η κατάσταση ιοντισμού των αμινοξέων μεταβάλλεται όταν αλλάζει το pH. Η μορφή αμφοτερικού ιόντος υπερिशύει όταν η τιμή του pH βρίσκεται κοντά στη φυσιολογική.



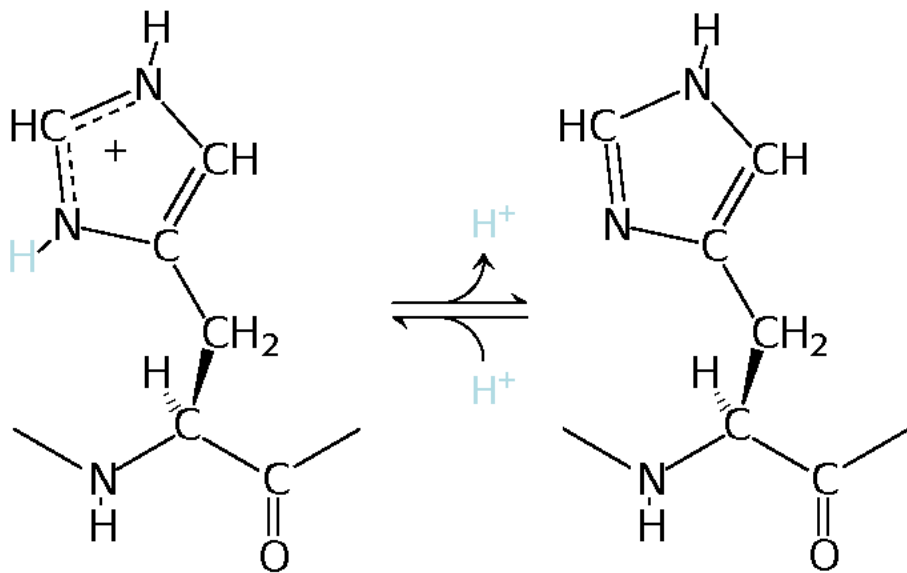
ΕΙΚΟΝΑ 3.11 Φάσματα απορρόφησης των αρωματικών αμινοξέων θρυπτοφάνη (κόκκινο) και τυροσίνη (μπλε). Αυτά είναι τα μόνα αμινοξέα που απορροφούν έντονα γύρω στα 280 nm. [Ευγενική προσφορά Gregory J. Gatto.]



ΕΙΚΟΝΑ 2.12 Ανεπιθύμητη αντιδραστικότητα στα αμινοξέα. Μερικά αμινοξέα δεν είναι κατάλληλα για να συμπεριληφθούν σε πρωτεϊνικές δομές διότι έχουν την τάση να κυκλοποιούνται. Η ομοσερίνη σχηματίζει σταθερές δομές δακτυλίων που αποτελούνται από πέντε άτομα άνθρακα και αυτό έχει ως εν δυνάμει συνέπεια τη διάσπαση του πεπτιδικού δεσμού. Η κυκλοποίηση της σερίνης θα δημιουργούσε έναν δακτύλιο τεσσάρων ατόμων άνθρακα με δεσμούς υπό ένταση, και άρα δεν ευνοείται. Το X στη δομή συμβολίζει την αμινική ομάδα ενός γειτονικού αμινοξέος ή κάποια άλλη ομάδα που μπορεί να απομακρυνθεί.

Μέχρι εδώ 24/10/19

- Επτά από τα 20 αμινοξέα έχουν πλευρικές αλυσίδες που ιοντίζονται εύκολα.
- Αυτά τα 7 αμινοξέα μπορούν να δίνουν και να δέχονται πρωτόνια διευκολύνοντας αντιδράσεις, όπως και τη δημιουργία ιοντικών δεσμών
- Δύο άλλες ομάδες στις πρωτεΐνες που μπορούν να ιοντιστούν είναι η α-αμινοτελική ομάδα και η α-καρβοξυτελική ομάδα.



Πίνακας 2.1 Τυπικές τιμές pK_a ιοντιζόμενων ομάδων στις πρωτεΐνες

Ομάδα	Οξύ	\rightleftharpoons	Βάση	Τυπικό pK_a^*
Τελική α-καρβοξυλομάδα		\rightleftharpoons		3,1
Ασπαραγινικό οξύ Γλουταμινικό οξύ		\rightleftharpoons		4,1
Ιστιδίνη		\rightleftharpoons		6,0
Τελική α-αμινομάδα		\rightleftharpoons		8,0
Κυσταΐνη		\rightleftharpoons		8,3
Τυροσίνη		\rightleftharpoons		10,9
Λυσίνη		\rightleftharpoons		10,8
Αργινίνη		\rightleftharpoons		12,5

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

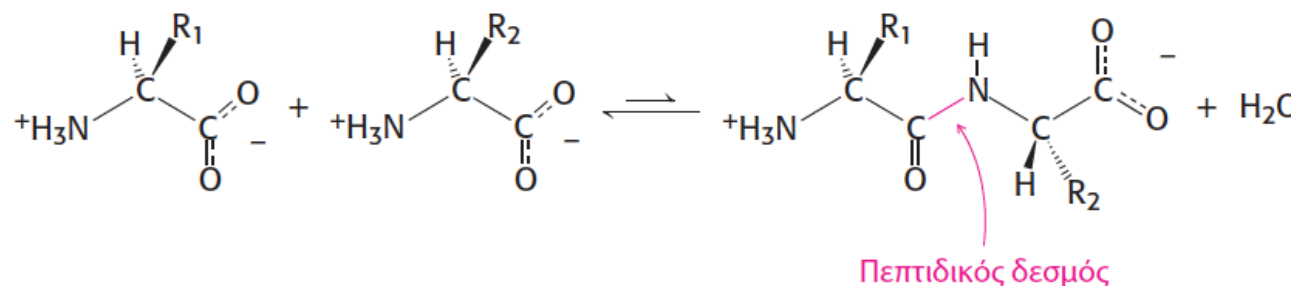
Πρωτοταγής δομή:

αμινοξέα που συνδέονται σε σειρά και 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 .

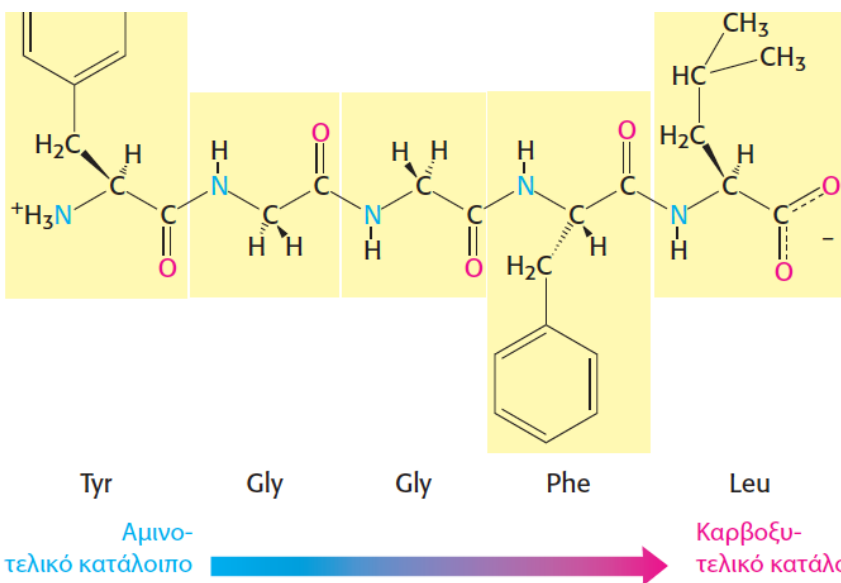


Οι πεπτιδικοί δεσμοί είναι κινητικά σταθεροί επειδή η ταχύτητα υδρόλυσής τους είναι πάρα πολύ αργή. Η διάρκεια ζωής ενός πεπτιδικού δεσμού σε υδατικό διάλυμα, χωρίς καταλύτη, πλησιάζει τα 1000 χρόνια

Πολυπεπτιδική αλυσίδα

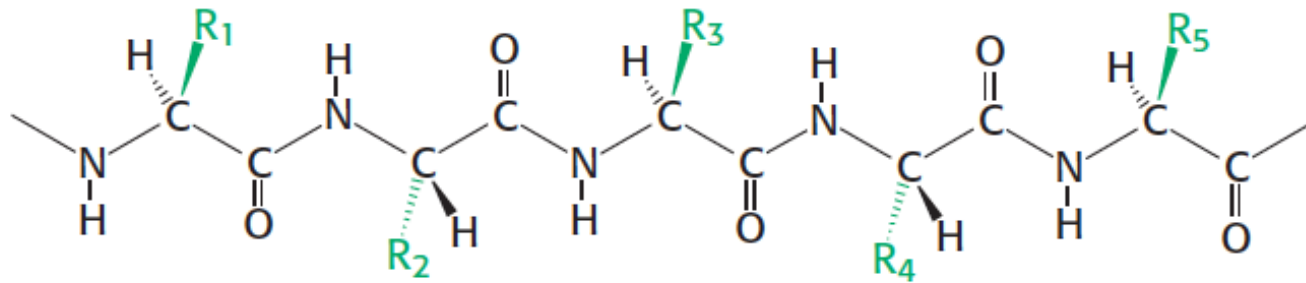
σειρά αμινοξέων (ή κατάλοιπα) ενωμένα με πεπτιδικούς δεσμούς

δύο άκρα αρχικό α-αμινική τελικό α-καρβοξυλική ομάδα



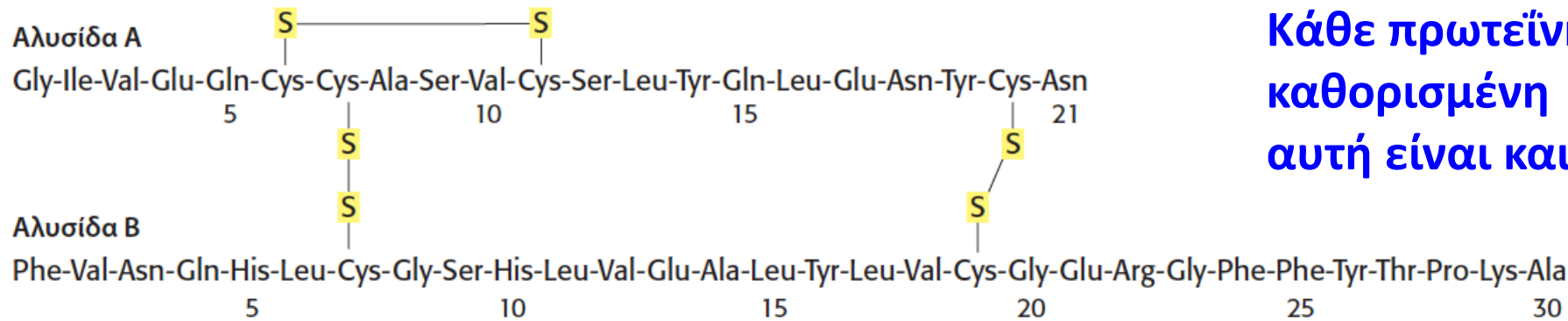
Η αλληλουχία των αμινοξέων αρχίζει με το αμινοτελικό κατάλοιπο.

Οι πρωτεΐνες έχουν μοναδικές αλληλουχίες αμινοξέων που καθορίζονται από γονίδια



Μια πολυπεπτιδική αλυσίδα αποτελείται από ένα σταθερά επαναλαμβανόμενο τμήμα, το οποίο ονομάζεται *κύρια αλυσίδα ή κορμός*, και ένα *μεταβλητό τμήμα*, που αποτελείται από διάφορες πλευρικές αλυσίδες.

Το 1953 ο Frederick Sanger προσδιόρισε την αλληλουχία της πρωτεϊνικής-ορμόνης ινσουλίνης
Η εργασία αυτή αποτελεί ορόσημο για τη βιοχημεία διότι απέδειξε για πρώτη φορά ότι μια πρωτεΐνη έχει μια απόλυτα καθορισμένη αλληλουχία αμινοξέων αποτελούμενη μόνο από L-αμινοξέα που συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς.

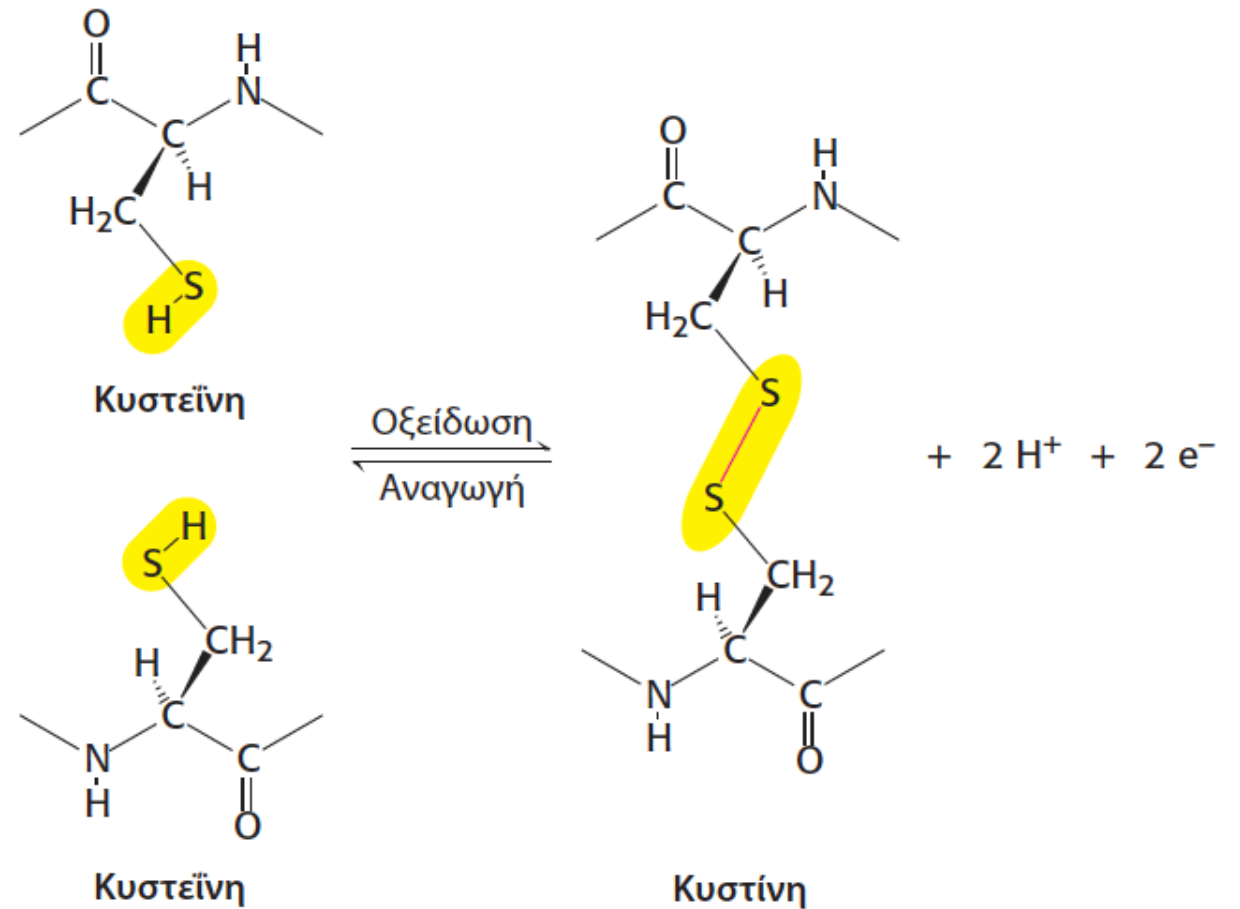


Κάθε πρωτεΐνη έχει μοναδική και απόλυτα καθορισμένη αλληλουχία αμινοξέων αυτή είναι και η πρωτοταγής δομή της.

Σήμερα γνωρίζουμε την αλληλουχία αμινοξέων για περισσότερες από 2.000.000 πρωτεΐνες

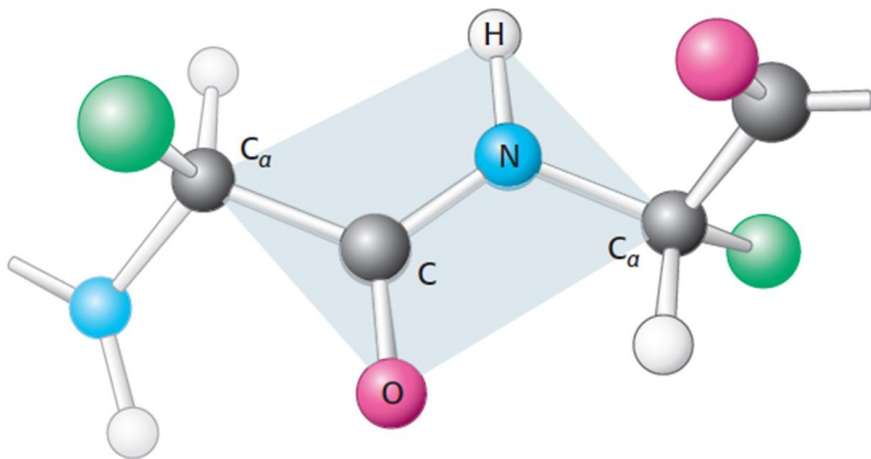
- ❑ Οι περισσότερες φυσικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες περιέχουν από 50 έως 2.000 κατάλοιπα αμινοξέων και συνήθως ονομάζονται **πρωτεΐνες**.
- ❑ Η μεγαλύτερη γνωστή πολυπεπτιδική αλυσίδα είναι μια πρωτεΐνη των μυών, η τιτανίνη (titin), η οποία έχει περισσότερα από 27.000 αμινοξέα.
- ❑ Οι πολυπεπτιδικές 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.

- ❑ 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 συχνά έχουν αρκετούς δισουλφιδικούς δεσμούς, στις ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες οι δεσμοί αυτοί συνήθως απουσιάζουν.



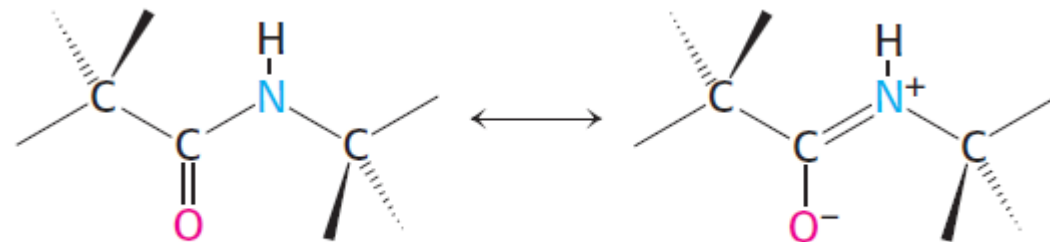
Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι εύκαμπτες αλλά έχουν καθορισμένη στερεοδιάταξη

- ❑ Ο πεπτιδικός δεσμός είναι βασικά επίπεδος.
- ❑ Για κάθε ζεύγος αμινοξέων τα οποία συνδέονται με πεπτιδικό δεσμό, υπάρχουν έξι άτομα που βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο: το άτομο α-άνθρακα και η ομάδα CO του πρώτου αμινοξέος, καθώς και η ομάδα NH και το άτομο α-άνθρακα του δεύτερου αμινοξέος.



ΕΙΚΟΝΑ 2.18 Οι πεπτιδικοί δεσμοί είναι επίπεδοι. Στο ζεύγος συνδεδεμένων αμινοξέων, και τα έξι άτομα (C_{α} , C, O, N, H και C_{α}) βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο. Οι πλευρικές αλυσίδες παρουσιάζονται ως πράσινες σφαίρες.

- ❑ Ο πεπτιδικός δεσμός συντονίζεται μεταξύ απλού και διπλού δεσμού. Εξαιτίας του μερικού χαρακτήρα διπλού δεσμού αποτρέπεται η περιστροφή γύρω από τον εαυτό του και, έτσι, περιορίζονται οι στερεοδιατάξεις του πεπτιδικού κορμού.



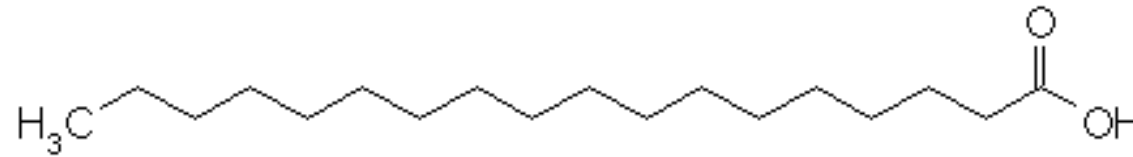
Δομές συντονισμού του πεπτιδικού δεσμού

- ❑ Τούτος ο μερικός χαρακτήρας διπλού δεσμού φαίνεται και στην απόσταση μεταξύ των ομάδων CO και NH.

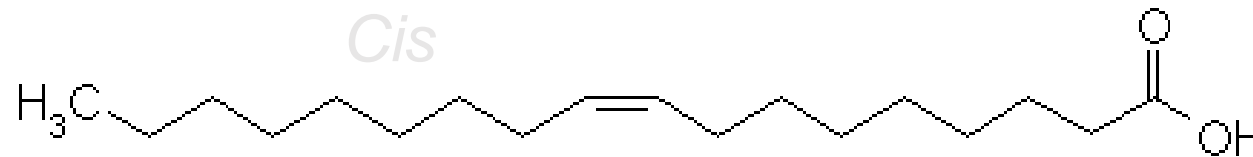
cis και trans δομές

Δύο τύποι κορεσμένα και ακόρεστα

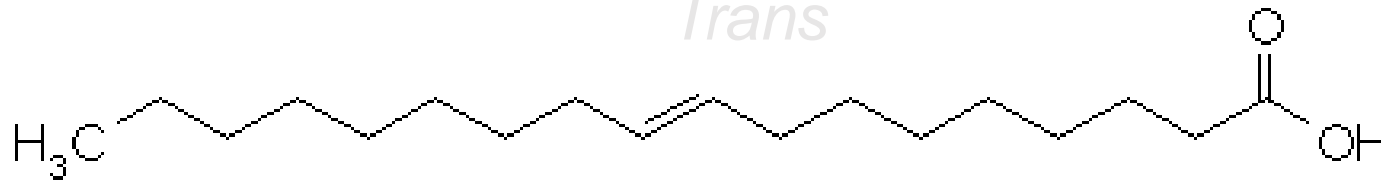
Κορεσμένα



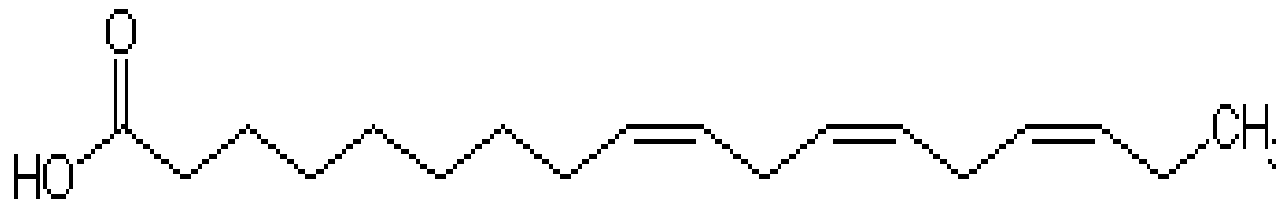
Ακόρεστα



Trans



Πολυακόρεστα

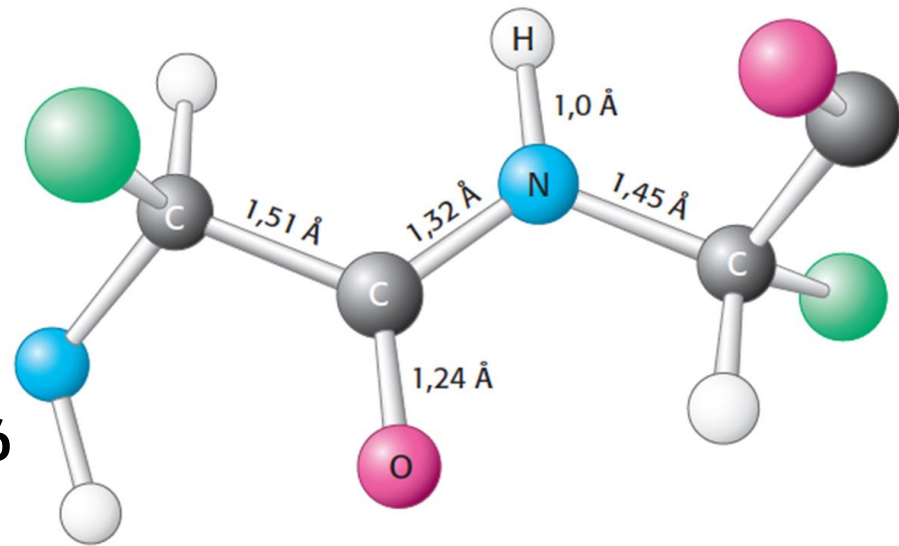


Cis ;

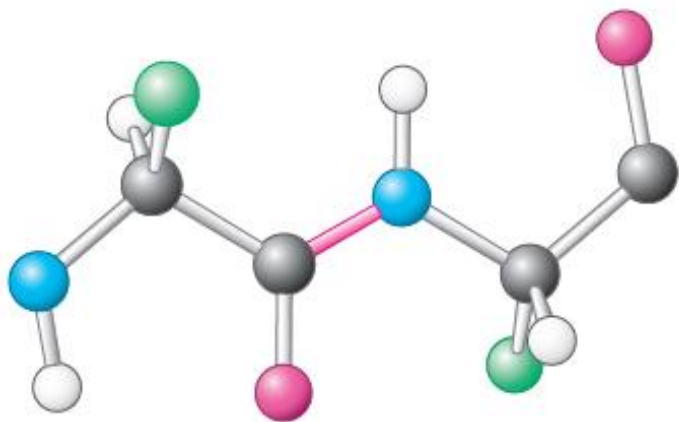
ή

Trans ;

Η απόσταση C—N σε έναν πεπτιδικό δεσμό είναι 1,32 Å, δηλαδή μια τιμή που βρίσκεται μεταξύ των αναμενόμενων για έναν απλό δεσμό C—N (1,49 Å) και για έναν διπλό δεσμό C=N (1,27 Å)

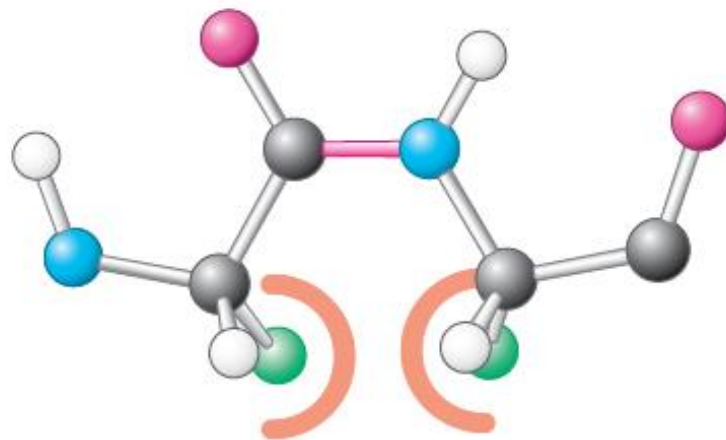


Υπάρχουν δύο πιθανές διαμορφώσεις για έναν πεπτιδικό δεσμό



Trans

διαμόρφωση **trans**, τα δύο άτομα α-άνθρακα βρίσκονται σε αντίθετες θέσεις σε σχέση με τον πεπτιδικό δεσμό



Cis

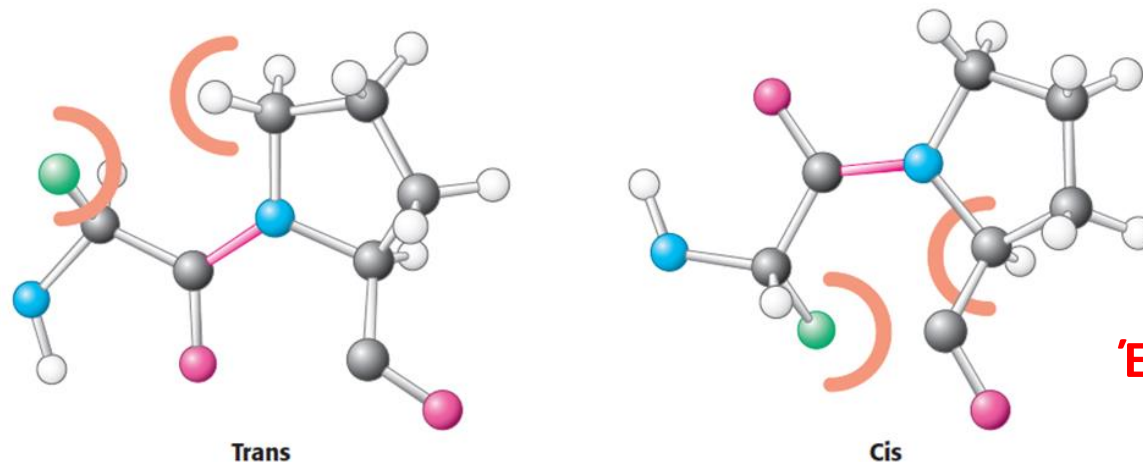
διαμόρφωση **cis**, τα δύο άτομα α-άνθρακα βρίσκονται στην ίδια πλευρά σε σχέση με τον πεπτιδικό δεσμό

Όλοι σχεδόν οι πεπτιδικοί δεσμοί των πρωτεϊνών είναι trans.

Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι εύκαμπτες αλλά έχουν καθορισμένη στερεοδιάταξη

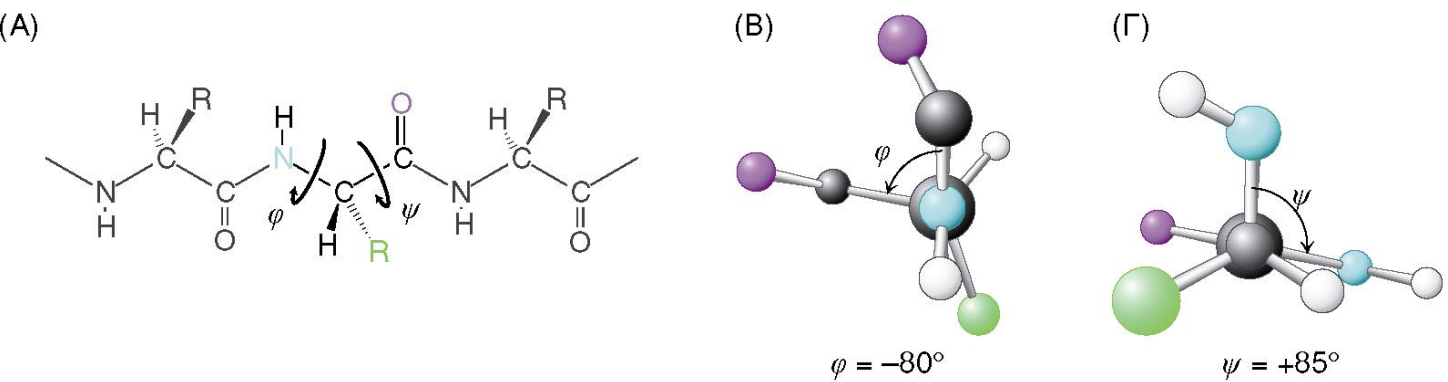
- ❑ Οι πιο κοινές περιπτώσεις δεσμών cis αφορούν την προλίνη (XPro, όπου X οποιοδήποτε άλλο αμινοξύ).
- ❑ Οι δεσμοί αυτοί έχουν μικρότερη προτίμηση για τη διαμόρφωση trans διότι το άζωτο της προλίνης είναι δεσμευμένο σε δύο τετρασθενή άτομα άνθρακα, γεγονός που περιορίζει ουσιαστικά τις στερικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των μορφών trans και cis.
- ❑ Η γωνία περιστροφής γύρω από τον δεσμό μεταξύ των ατόμων αζώτου και α-άνθρακα ονομάζεται ϕ .
- ❑ Η γωνία περιστροφής γύρω από τον δεσμό ατόμου α-άνθρακα και της καρβονυλικής ομάδας ονομάζεται ψ .

ΕΙΚΟΝΑ 2.21 Δεσμοί X-προλίνης trans και cis. Η ενέργεια είναι περίπου ίδια διότι υπάρχουν αντίστοιχα προβλήματα στερικών συγκρούσεων και στις δύο μορφές, που υποδεικνύονται με τα πορτοκαλί ημικύκλια.



Έως εδώ 1^η Νοεμ18

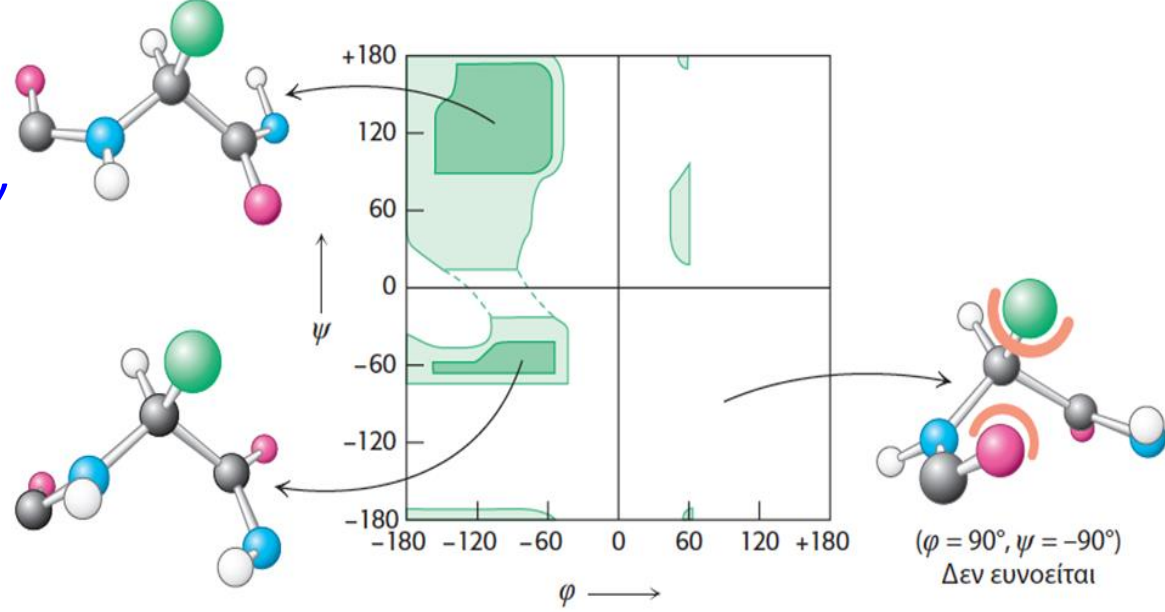
Ποιοι συνδυασμοί είναι, όμως, δυνατοί για τις γωνίες ϕ και ψ ;



Ο Gopalasamudram Ramachandran διαπίστωσε ότι πολλοί συνδυασμοί δεν είναι δυνατοί λόγω των στερικών συγκρούσεων μεταξύ των ατόμων.

Οι επιτρεπτές τιμές εμφανίζονται σε ένα δισδιάστατο σχήμα που ονομάζεται διάγραμμα Ramachandran. Τα τρία τέταρτα των πιθανών συνδυασμών των γωνιών ϕ και ψ αποκλείονται διότι δημιουργούν τοπικές στερικές συγκρούσεις.

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



ΕΙΚΟΝΑ 2.23 Ένα διάγραμμα Ramachandran που δείχνει τις τιμές των ϕ και ψ . Οι τιμές ϕ και ψ είναι περιορισμένες λόγω των συγκρούσεων μεταξύ ατόμων. Οι επιτρεπτές τιμές ϕ και ψ φαίνονται με σκούρο πράσινο, ενώ οι οριακές τιμές φαίνονται με ανοιχτό πράσινο. Η δομή που φαίνεται δεξιά δεν ευνοείται λόγω στερικών συγκρούσεων μεταξύ των ατόμων.

Τελικά με βάση όλα τα παραπάνω και τις επιπλέον αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ατόμων τις πρωτεΐνης οδηγούμαστε σε καθορισμένες δομές

Το συμπαγές της πεπτιδικής μονάδας και το μικρό εύρος των επιτρεπόμενων γωνιών ϕ και ψ περιορίζουν αρκετά τον αριθμό των δομών που μπορεί να επιτύχει η ξεδιπλωμένη μορφή της πρωτεΐνης ώστε να επιτραπεί η διεργασία αναδίπλωσής της.

- ❑ Η ικανότητα των πρωτεϊνών, να αναδιπλώνονται σε καλά καθορισμένες δομές είναι *θερμοδυναμικώς ιδιαίτερα αξιοσημείωτη*.
- ❑ Ένα ξεδιπλωμένο πολυμερές έχει στερεοδιάταξη τυχαίου σπειράματος: κάθε αντίγραφο του ξεδιπλωμένου πολυμερούς θα έχει διαφορετική στερεοδιάταξη, άρα θα υπάρχει ένα μείγμα πολλών πιθανών στερεοδιατάξεων.
- ❑ Η ευνοϊκή εντροπία που αφορά ένα μείγμα πολλών στερεοδιατάξεων αντιστρατεύεται την αναδίπλωση και πρέπει να υπερνικηθεί με αλληλεπιδράσεις που ευνοούν την αναδιπλωμένη μορφή.
- ❑ Επομένως, τα πολύ ευέλικτα πολυμερή που έχουν μεγάλο αριθμό πιθανών αναδιπλώσεων δεν οδηγούν σε απόλυτα καθορισμένες μοναδικές δομές.

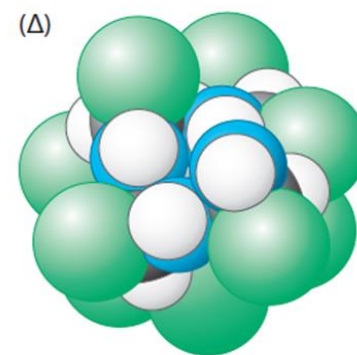
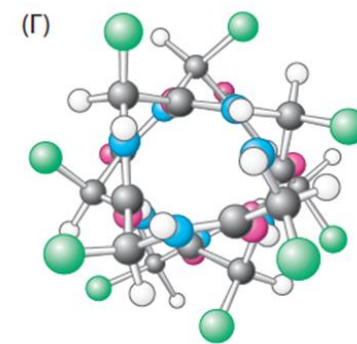
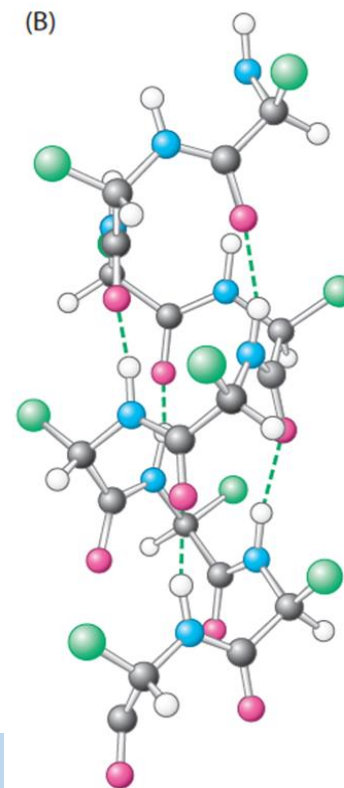
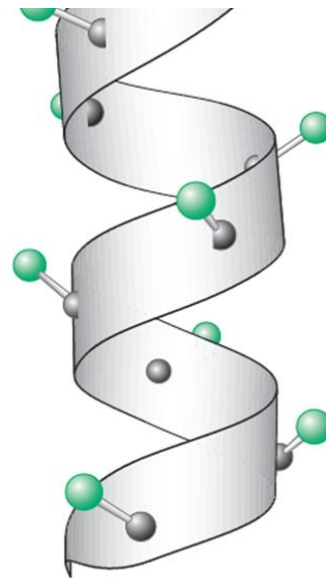
Δευτεροταγής δομή:

οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες μπορούν να αναδιπλώνονται σε κανονικές δομές όπως η α -έλικα, η β -πτυχωτή επιφάνεια, οι στροφές και οι θηλιές.

- ❑ Είναι δυνατόν μια πολυπεπτιδική αλυσίδα να αναδιπλώνεται σε κανονικά επαναλαμβανόμενες δομές;
- ❑ Το 1951 οι Linus Pauling και Robert Corey πρότειναν δύο τέτοιες περιοδικές δομές που τις ονόμασαν **α -έλικα και β -πτυχωτή επιφάνεια**.
- ❑ Στη συνέχεια καθορίστηκαν και άλλες δομές όπως η β -στροφή και η Ω -θηλιά.
- ❑ Παρόλο που οι δομές αυτές δεν παρουσιάζουν περιοδικότητα, αποτελούν καλά προσδιορισμένες στροφές ή θηλιές και συνοδεύουν τις α -έλικες και τις β -πτυχωτές επιφάνειες στην τελική τρισδιάστατη δομή της πρωτεΐνης.
- ❑ Οι α -έλικες, οι β -πτυχώσεις και οι στροφές σχηματίζονται από ένα κανονικό σχήμα δεσμών υδρογόνου μεταξύ των πεπτιδικών ομάδων $N-H$ και $C=O$ εκείνων των αμινοξέων που είναι κοντά το ένα στο άλλο στη γραμμική αλληλουχία τους.
- ❑ Αυτά τα αναδιπλωμένα τμήματα συνθέτουν τη δευτεροταγή δομή της πρωτεΐνης.

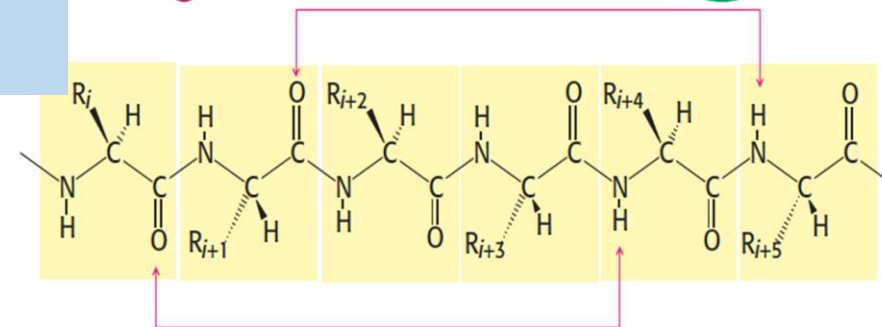
Δευτεροταγής δομή α-έλικας: δομή σπειράματος που σταθεροποιείται με ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου

- Δομή α-έλικας: ραβδόμορφη
- 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.



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

Αμινοξέα που απέχουν δύο θέσεις στην αλληλουχία, βρίσκονται το ένα απέναντι από το άλλο στην έλικα και είναι απίθανο να έρθουν σε επαφή.



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

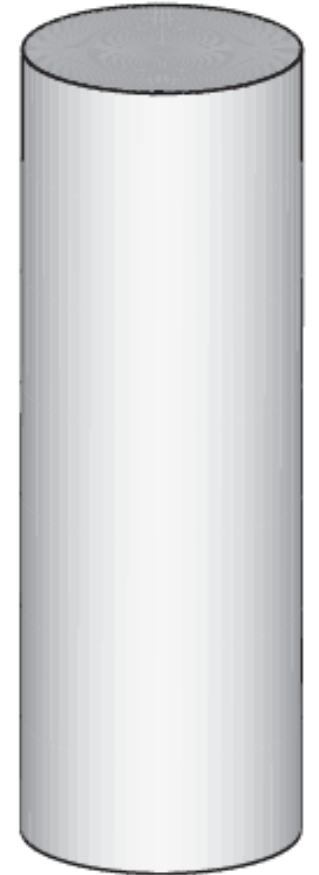
α-έλικα δομή σπειράματος

- ❑ Ουσιαστικά, όλες οι α-έλικες που απαντούν στις πρωτεΐνες είναι δεξιόστροφες.
- ❑ Στη σχηματική απεικόνιση των πρωτεϊνών, οι α-έλικες εμφανίζονται σαν στριμμένες κορδέλες ή κύλινδροι.
- ❑ Δεν μπορούν όλα τα αμινοξέα να βρεθούν σε δομή α-έλικας με την ίδια ευκολία.
- ❑ Οι διακλαδώσεις των ατόμων β-άνθρακα της βαλίνης, της θρεονίνης και της ισολευκίνης τείνουν αποσταθεροποιούν τις α-έλικες λόγω στερικών συγκρούσεων.
- ❑ Η σερίνη, το ασπαραγινικό και η ασπαραγίνη έχουν την τάση να αποδιατάσσουν τις α-έλικες.
- ❑ Η προλίνη επίσης διασπά τη συνέχεια στις α-έλικες, διότι δεν έχει ομάδα NH.

(A)

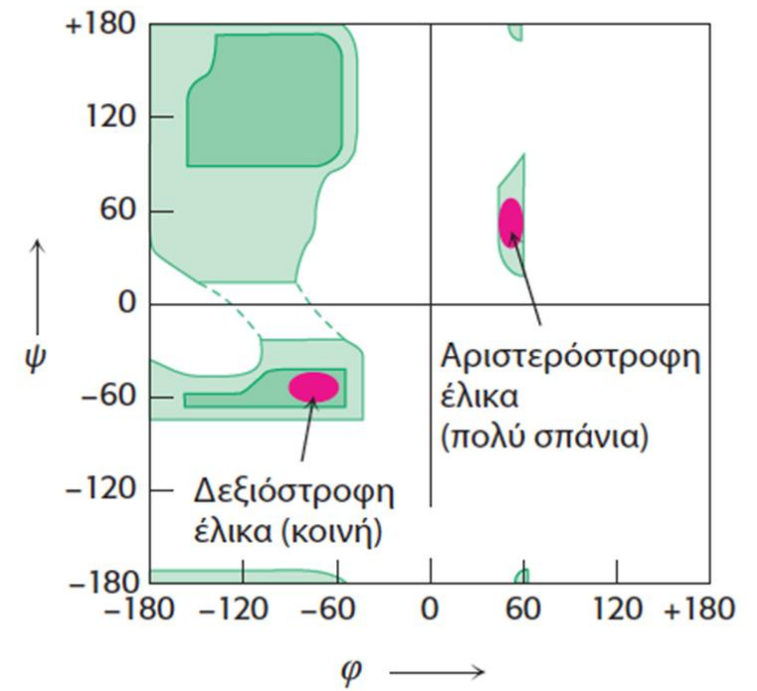


(B)



ΕΙΚΟΝΑ 2.27 Σχηματική απεικόνιση μιας α-έλικας. (A) Απεικόνιση κορδέλας. (B) Απεικόνιση κυλίνδρου.

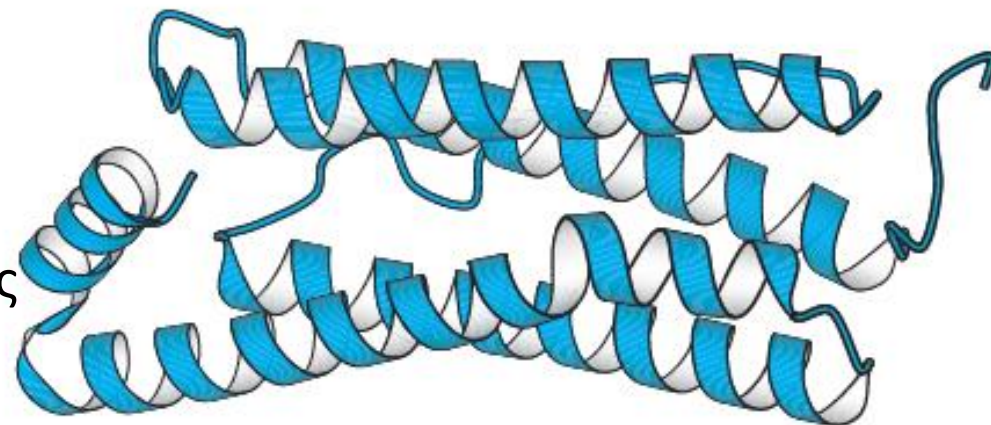
- ❑ Βήμα α-έλικας: το μήκος κατ' άξονα μιας πλήρους στροφής επάνω στην έλικά, ισούται με το γινόμενο της μετατόπισης $1,5 \text{ \AA}$ (απόσταση μεταξύ δύο καταλοίπων) επί τον αριθμό των καταλοίπων ανά στροφή (3,6), και είναι $5,4 \text{ \AA}$.
- ❑ Η έλικά μπορεί να είναι δεξιόστροφη ή αριστερόστροφη.
- ❑ Το διάγραμμα Ramachandran αποκαλύπτει ότι και η δεξιόστροφη και η αριστερόστροφη έλικά αποτελούν επιτρεπτές στερεοδιατάξεις.
- ❑ Οι δεξιόστροφες έλικες είναι ενεργειακά πιο ευνοούμενες γιατί παρουσιάζουν λιγότερες συγκρούσεις μεταξύ των πλευρικών αλυσίδων και του κορμού.



ΕΙΚΟΝΑ 2.26 Διάγραμμα Ramachandran των ελίκων. Οι δύο μορφές της έλικας, δεξιόστροφη και αριστερόστροφη, βρίσκονται σε περιοχές επιτρεπόμενων στερεοδιατάξεων όταν αναλυθούν κατά Ramachandran. Ωστόσο, σχεδόν όλες οι α-έλικες στις πρωτεΐνες είναι δεξιόστροφες.

Παράδειγμα α -έλικας

- ❑ Το ποσοστό της α -έλικας των πρωτεϊνών ποικίλλει από 0% έως και 100% ανά περίπτωση.
- ❑ Το 75% περίπου των καταλοίπων της φερριτίνης, πρωτεΐνης αποθήκευσης του σιδήρου, βρίσκονται σε α -έλικες.
- ❑ περίπου το 25% όλων των υδατοδιαλυτών πρωτεϊνών απαρτίζονται από α -έλικες
- ❑ συνδεδεμένες μεταξύ τους με στροφές και θηλιές της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Οι μονές α -έλικες συνήθως έχουν μήκος μικρότερο από 45 Å.
- ❑ Πολλές πρωτεΐνες που διασχίζουν βιολογικές μεμβράνες περιέχουν επίσης α -έλικες στα ενδομεμβρανικά τους τμήματα.



ΕΙΚΟΝΑ 2.28 Μια πρωτεΐνη με βασική διαμόρφωση α -έλικας. Η φερριτίνη, μια πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου, σχηματίζεται από δέσμη α -ελίκων. [Σχεδιασμένο από 1AEW.pdb.]

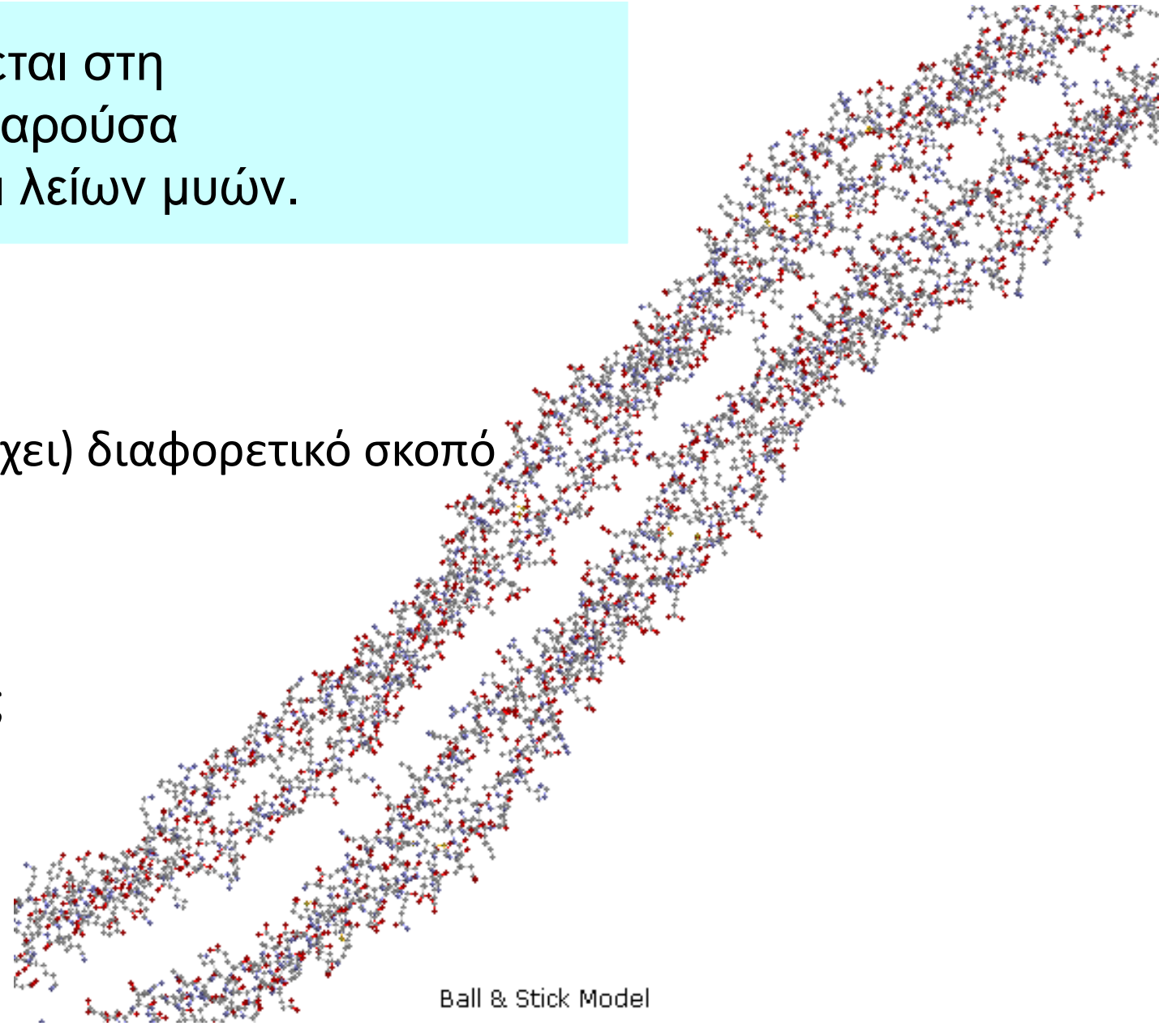
Τρόποι παρουσίασης της πρωτεΐνης

Τροπομοσίνη

Μια ινώδης πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη ρύθμιση της μυϊκής χαλάρωσης. Παρούσα σε όλες τις μορφές γραμμωτών και λείων μυών.

Κάθε τρόπος παρουσίασης επιτελεί (έχει) διαφορετικό σκοπό

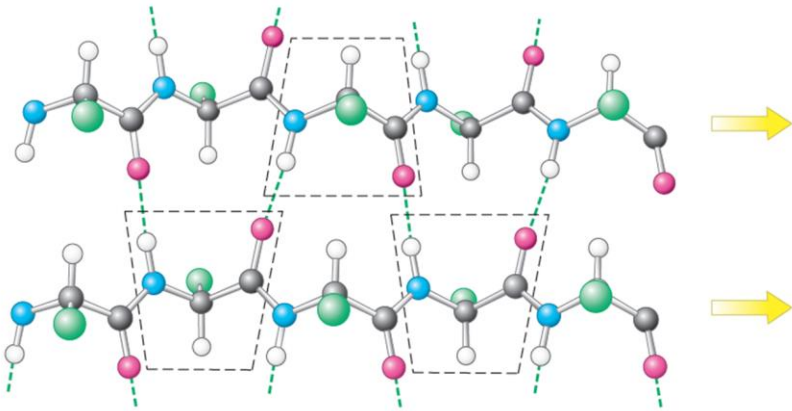
- παρουσίαση δευτεροταγή δομή
- παρουσίαση όγκο
- παρουσίαση αριθμό ατόμων
- παρουσίαση δεσμών και γεωμετρίας



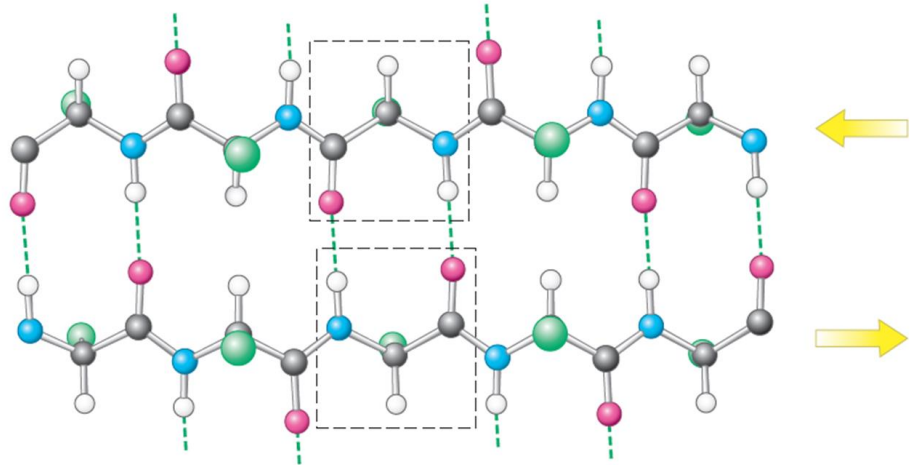
Ball & Stick Model

Δευτεροταγής δομή: β-πτυχώσεις

σταθεροποιούνται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των πολυπεπτιδικών αλυσίδων

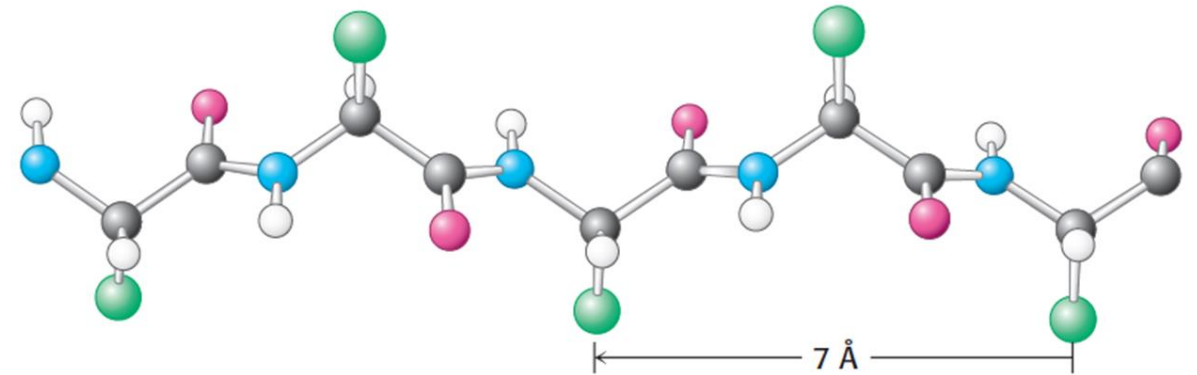


ΕΙΚΟΝΑ 2.32 Μια παράλληλη β-επιφάνεια. Οι γειτονικές β-πτυχώσεις έχουν την ίδια κατεύθυνση, όπως υποδεικνύουν τα βέλη. Οι δεσμοί υδρογόνου συνδέουν κάθε αμινοξύ της μιας πτύχωσης με δύο διαφορετικά αμινοξέα στη γειτονική πτύχωση.



ΕΙΚΟΝΑ 2.31 Μια αντιπαράλληλη β-επιφάνεια. Οι γειτονικές β-πτυχώσεις έχουν αντίθετες κατευθύνσεις, όπως υποδεικνύουν τα βέλη. Οι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των ομάδων NH και CO συνδέουν το κάθε αμινοξύ με ένα μόνο αμινοξύ στη γειτονική β-πτυχωση, σταθεροποιώντας τη δομή.

- ❑ Οι πλευρικές αλυσίδες των γειτονικών αμινοξέων έχουν αντίθετη κατεύθυνση.
- ❑ β-επιφάνεια δημιουργείται όταν δύο ή περισσότερες β-πτυχώσεις βρεθούν η μία δίπλα στην άλλη (δεσμοί H)
- ❑ β-επιφάνεια μπορεί να έχει ίδια κατεύθυνση → παράλληλη β-επιφάνεια ή → αντιπαράλληλη β-επιφάνεια.

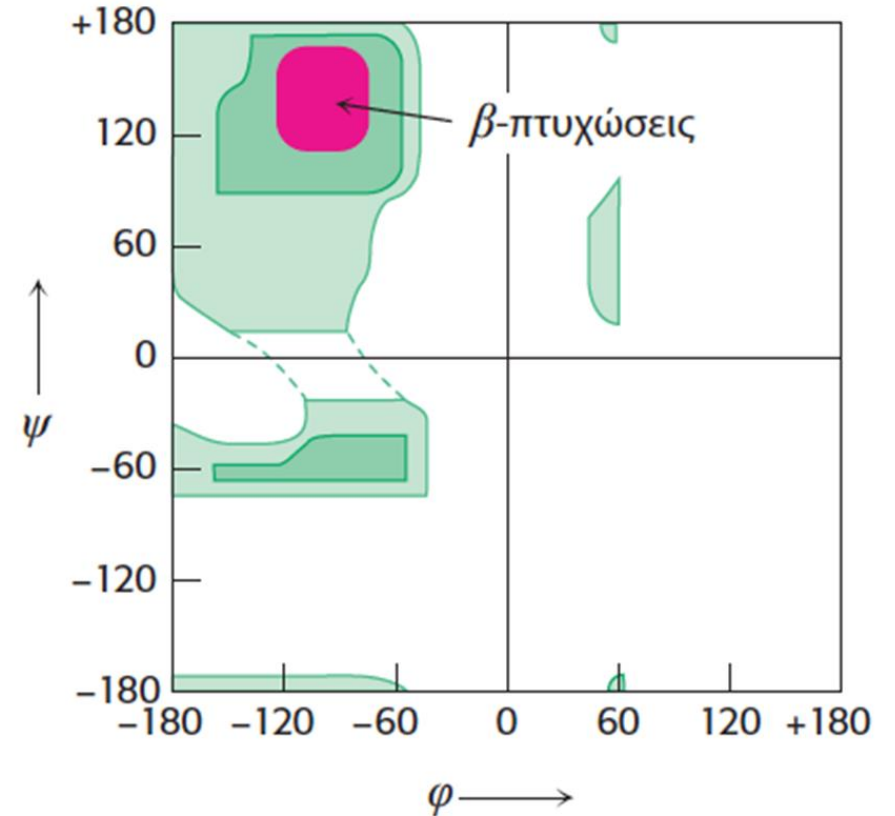


ΕΙΚΟΝΑ 2.30 Η δομή της β-πτυχωσης. Οι πλευρικές αλυσίδες (πράσινο) βρίσκονται εναλλάξ επάνω και κάτω από το επίπεδο της β-πτυχωσης.

- ❑ Απόσταση μεταξύ γειτονικών αμινοξέων σε μια β-πτυχωση: $\approx 3,5 \text{ \AA}$ ($1,5 \text{ \AA}$ α-έλικας).

Δευτεροταγής δομή: με β -πτυχωτές επιφάνειες

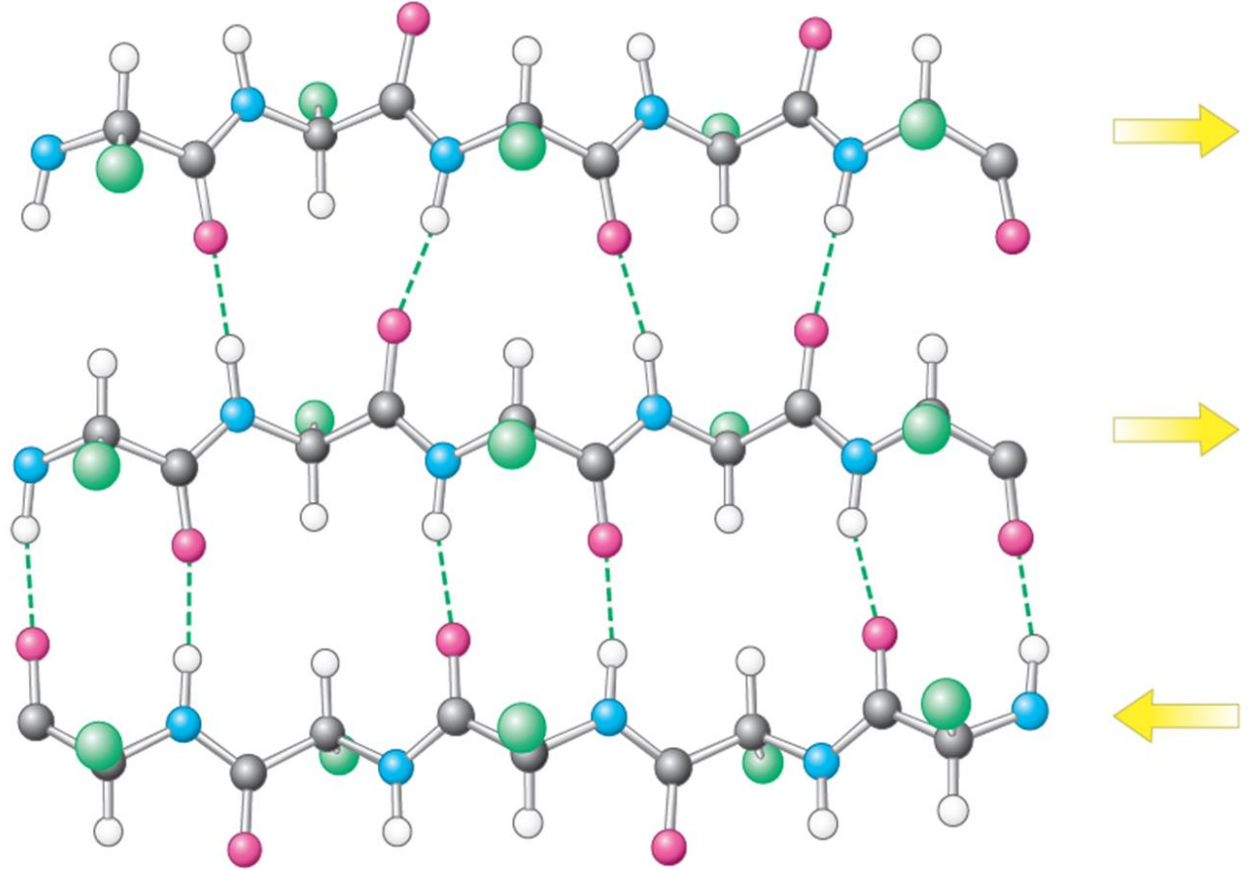
- ❑ β -πτυχωτή επιφάνεια: β , διότι ήταν η δεύτερη δομή που προσδιόρισαν (πρώτη ήταν η α -έλικα).
- ❑ Η β -πτυχωτή επιφάνεια (ή απλώς β -επιφάνεια) διαφέρει σημαντικά από τη ραβδόμορφη α -έλικα.
- ❑ Μια β -πτύχωση είναι σχεδόν πλήρως εκτεταμένη, αντίθετα από το συμπαγές σπείραμα στην α -έλικα.
- ❑ Η στερεοδιάταξη αυτή επιτρέπει ένα φάσμα από εκτεταμένες δομές χωρίς στερικά προβλήματα.



ΕΙΚΟΝΑ 2.29 Διάγραμμα Ramachandran για τις β -πτυχώσεις. Στην κόκκινη περιοχή του διαγράμματος φαίνονται οι στερεοχημικά επιτρεπτές δομές εκτεταμένων β -πτυχώσεων.

Δευτεροταγής δομή: με β -πτυχωτές επιφάνειες

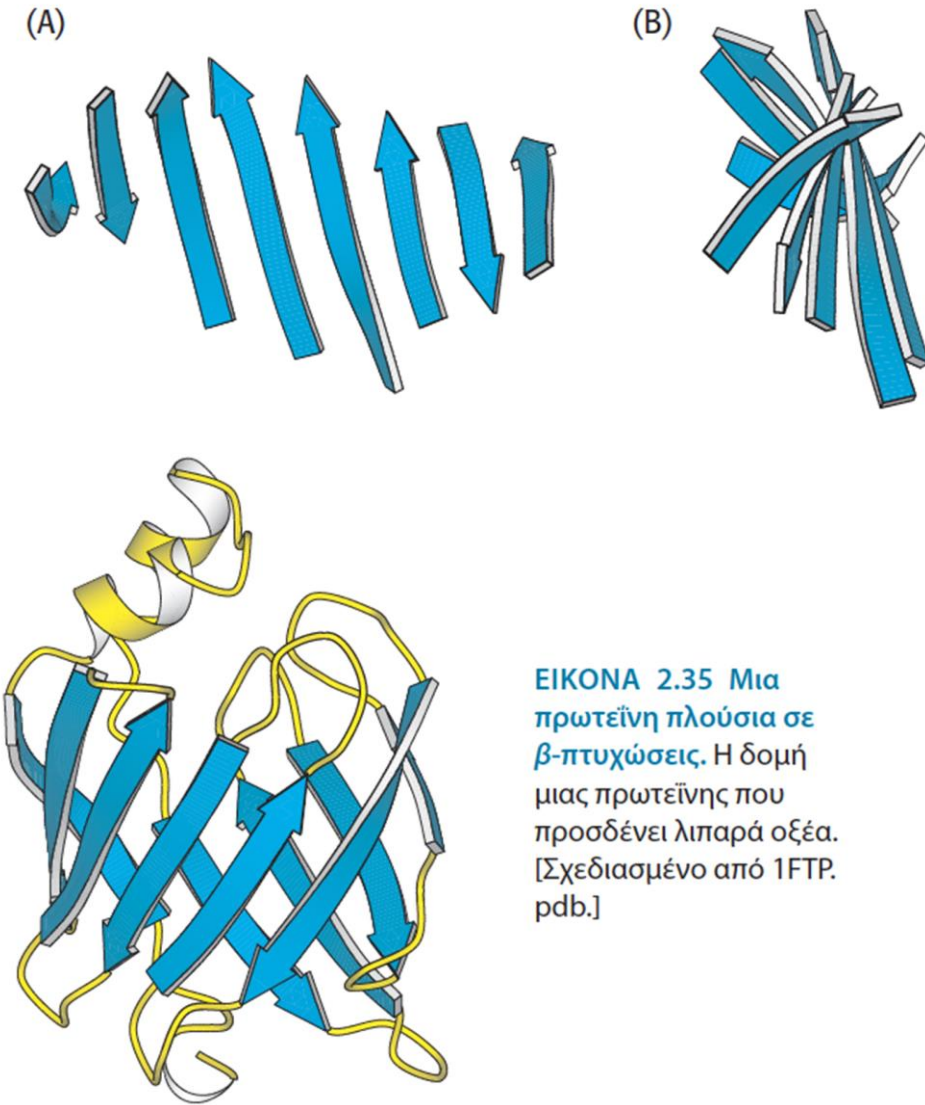
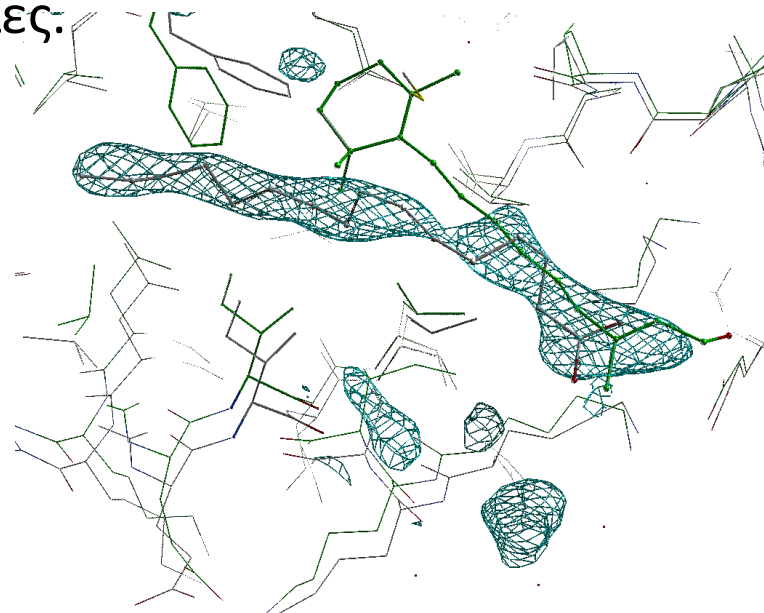
- ❑ Για να προκύψουν β -επιφάνειες πρέπει να συνδεθούν πολλές πτυχώσεις, συνήθως 4-5, αλλά μπορεί και 10 ή περισσότερες.
- ❑ Τέτοιες β -επιφάνειες μπορεί να είναι μόνο αντιπαράλληλες, μόνο παράλληλες, ή μεικτές.
- ❑ β -επιφάνεια: σημαντικό δομικό συστατικό πολλών πρωτεϊνών.



ΕΙΚΟΝΑ 2.33 Δομή μιας μεικτής β -πτυχωτής επιφάνειας. Τα βέλη υποδεικνύουν την κατεύθυνση κάθε β -πύχωσης.

Δευτεροταγής δομή: με β -πτυχωτές επιφάνειες

- ❑ Στις σχηματικές αναπαραστάσεις, οι β -πτυχώσεις συνήθως εμφανίζονται ως φαρδιά βέλη με κατεύθυνση προς το καρβοξυτελικό άκρο, προσδιορίζοντας τον τύπο της β -επιφάνειας (παράλληλη ή αντιπαράλληλη).
- ❑ Οι β -επιφάνειες παρουσιάζουν μεγαλύτερη ποικιλία, μπορούν να είναι σχεδόν επίπεδες, όμως οι περισσότερες εμφανίζονται με την κάθε πτύχωση ελαφρά συνεστραμμένη.
- ❑ Οι πρωτεΐνες που δεσμεύουν τα λιπαρά οξέα (σημαντικές για τον μεταβολισμό των λιπιδίων) αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από β -επιφάνειες.

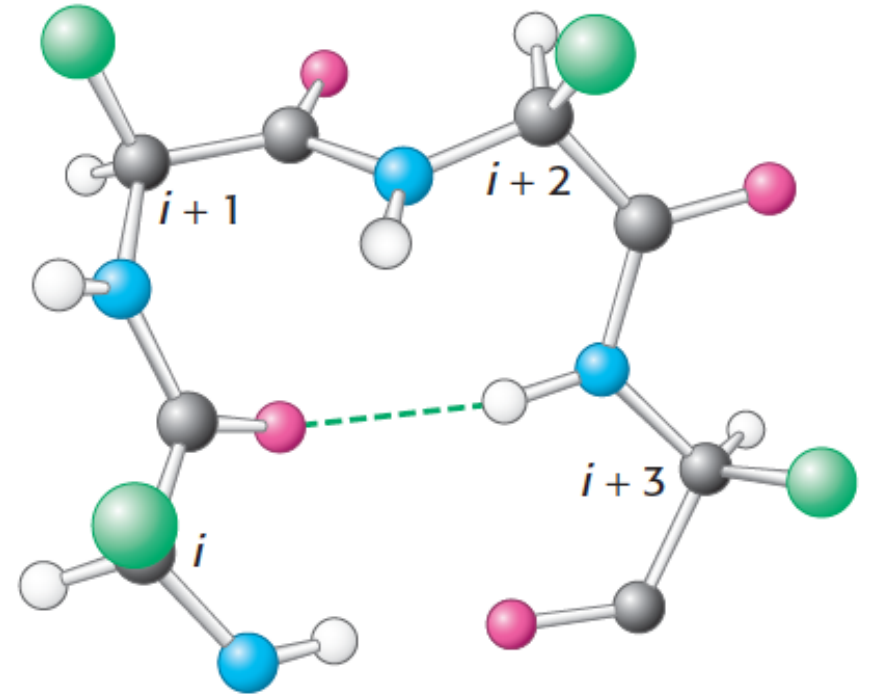


ΕΙΚΟΝΑ 2.35 Μια πρωτεΐνη πλούσια σε β -πτυχώσεις. Η δομή μιας πρωτεΐνης που προσδένει λιπαρά οξέα. [Σχεδιασμένο από 1FTP.pdb.]

Δευτεροταγής δομή:

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

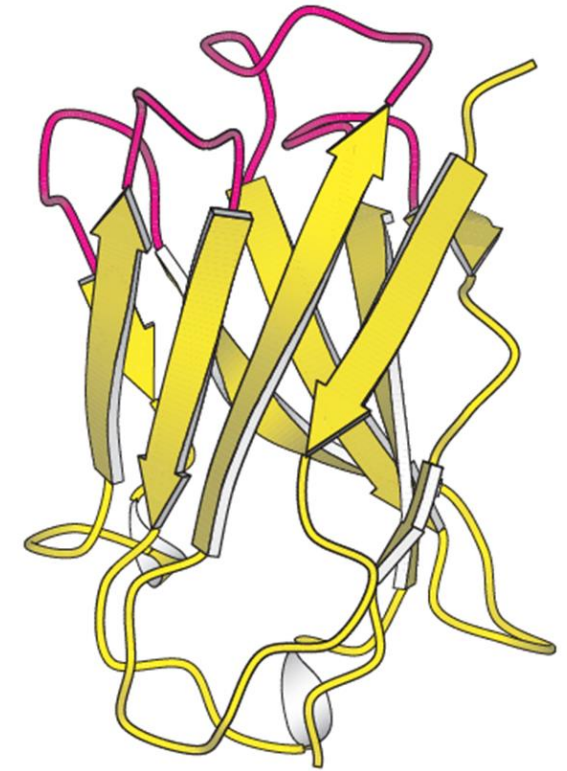
- ❑ Οι πιο πολλές πρωτεΐνες έχουν συμπαγές σφαιρικό σχήμα λόγω των αναστροφών στην κατεύθυνση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας τους.
- ❑ Πολλές από τις αναστροφές επιτυγχάνονται με ένα κοινό δομικό στοιχείο που ονομάζεται ανάστροφη στροφή (γνωστό επίσης και ως β-στροφή ή στροφή φουρκέτας).
- ❑ Σε πολλές β-στροφές, η ομάδα CO του καταλοίπου i της αλυσίδας του πολυπεπτιδίου δημιουργεί δεσμό υδρογόνου με την ομάδα NH του καταλοίπου $i + 3$.
- ❑ Η αλληλεπίδραση αυτή σταθεροποιεί την απότομη αλλαγή στην κατεύθυνση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας.



ΕΙΚΟΝΑ 2.36 Δομή μιας ανάστροφης στροφής. Η ομάδα CO του καταλοίπου i της πολυπεπτιδικής αλυσίδας σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με την ομάδα NH του καταλοίπου $i + 3$ για τη σταθεροποίηση της στροφής.

Δευτεροταγής δομή: στροφές και θηλιές.


- ❑ Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες η αναστροφή της αλυσίδας γίνεται μέσω πιο πολύπλοκων δομών.
- ❑ Αυτές οι δομές ονομάζονται θηλιές ή και Ω-θηλιές λόγω του σχήματός τους.
- ❑ Οι θηλιές, σε αντίθεση με τις α-έλικες και τις β-επιφάνειες, δεν έχουν κανονικές περιοδικές δομές.
- ❑ Οι δομές θηλιάς έχουν συχνά σταθερή και απόλυτα καθορισμένη δομή.
- ❑ Οι στροφές και οι θηλιές βρίσκονται κυρίως στην επιφάνεια των πρωτεϊνών και επομένως συμμετέχουν συχνά στην αλληλεπίδρασή τους με άλλα μόρια.



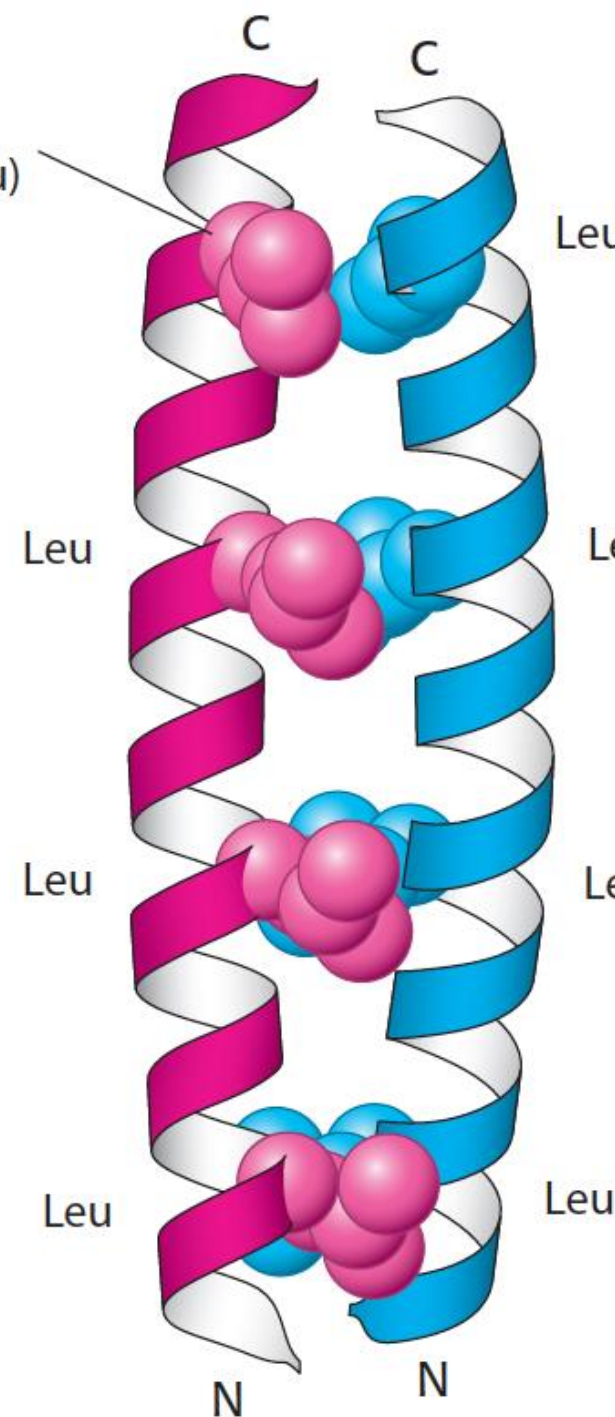
ΕΙΚΟΝΑ 2.37 Θηλιές στην επιφάνεια μιας πρωτεΐνης. Οι θηλιές που υπάρχουν σε τμήμα της επιφάνειας ενός μορίου αντισώματος (με κόκκινο) συμμετέχουν σε αλληλεπιδράσεις με άλλα μόρια. [Σχεδιασμένο από 7FTP.pdb.]

Ινώδεις πρωτεΐνες δομική στήριξη σε κύτταρα και ιστούς

Πρωτεΐνες μεγάλου μήκους και αυξημένης αντοχής έχουν δευτεροταγής δομές α -έλικας Π.χ. Κερατίνη, μαλλιά, φτερά, νύχια κέρατα

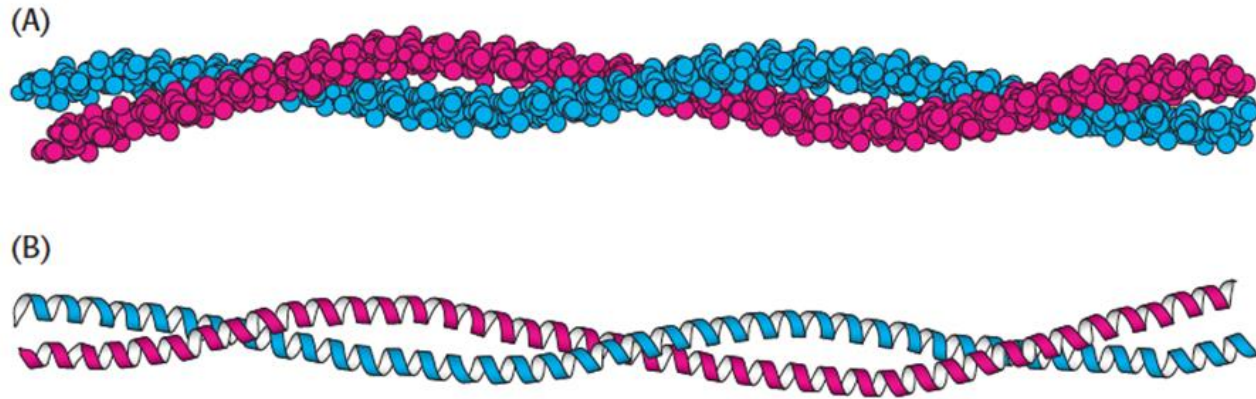
 **ΕΙΚΟΝΑ 2.39** Επαναλήψεις επτάδας σε μια πρωτεΐνη με δομή ελικοειδούς σπειράματος. Το έβδομο κατάλοιπο σε κάθε έλικα είναι λευκίνη. Οι δύο έλικες συγκρατούνται μεταξύ τους μέσω αλληλεπιδράσεων van der Waals, κυρίως μεταξύ των καταλοίπων λευκίνης. [Σχεδιασμένο από 2ZTA.pdb.]

Κατάλοιπο
λευκίνης (Leu)



Οι ινώδεις πρωτεΐνες παρέχουν δομική στήριξη σε κύτταρα και ιστούς

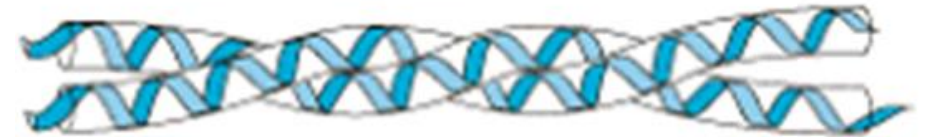
- ❑ Η **α-κερατίνη**: οι δύο δεξιόστροφες α-έλικες περιπλεγμένες μεταξύ τους έτσι ώστε να σχηματίζεται μια αριστερόστροφη υπερέλικα που ονομάζεται **α-ελικοειδές σπείραμα**.
- ❑ Η α-κερατίνη είναι μέλος μιας υπεροικογένειας πρωτεϊνών οι οποίες ονομάζονται πρωτεΐνες ελικοειδούς σπειράματος. Οι δύο ή περισσότερες α-έλικες περιπλέκονται μεταξύ τους για να σχηματιστεί μια πολύ σταθερή δομή, η οποία μπορεί να έχει μήκος 1000 Å (100 nm ή 0,1 μm) ή περισσότερο.
- ❑ Υπάρχουν 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 μυοσίνη και τροπομυοσίνη.



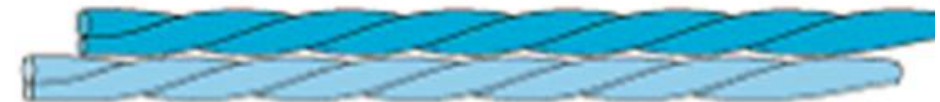
α-Helix



Coiled coil of two α-helices



Protofilament (pair of coiled coils)



Filament (four right-hand twisted protofibrils)

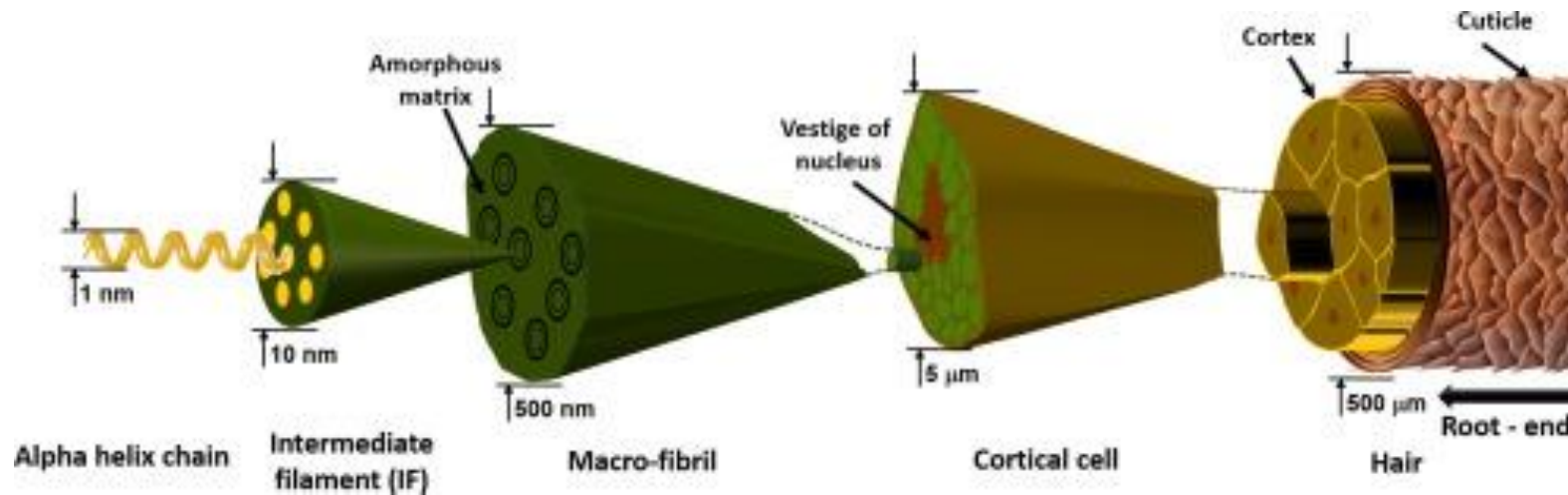


ΕΙΚΟΝΑ 2.38 Ένα α-ελικοειδές σπείραμα.

(A) Χωροπληρωτικό μοντέλο. (B) Διάγραμμα κορδέλας. Οι δυο έλικες ελίσσονται η μία γύρω από την άλλη και σχηματίζουν μια υπερέλικα. Οι δομές αυτές απαντούν σε πολλές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της κερατίνης των μαλλιών, των φτερών, των νυχιών και των κεράτων των ζώων. [Σχεδιασμένο από 1 C1G.pdb.]

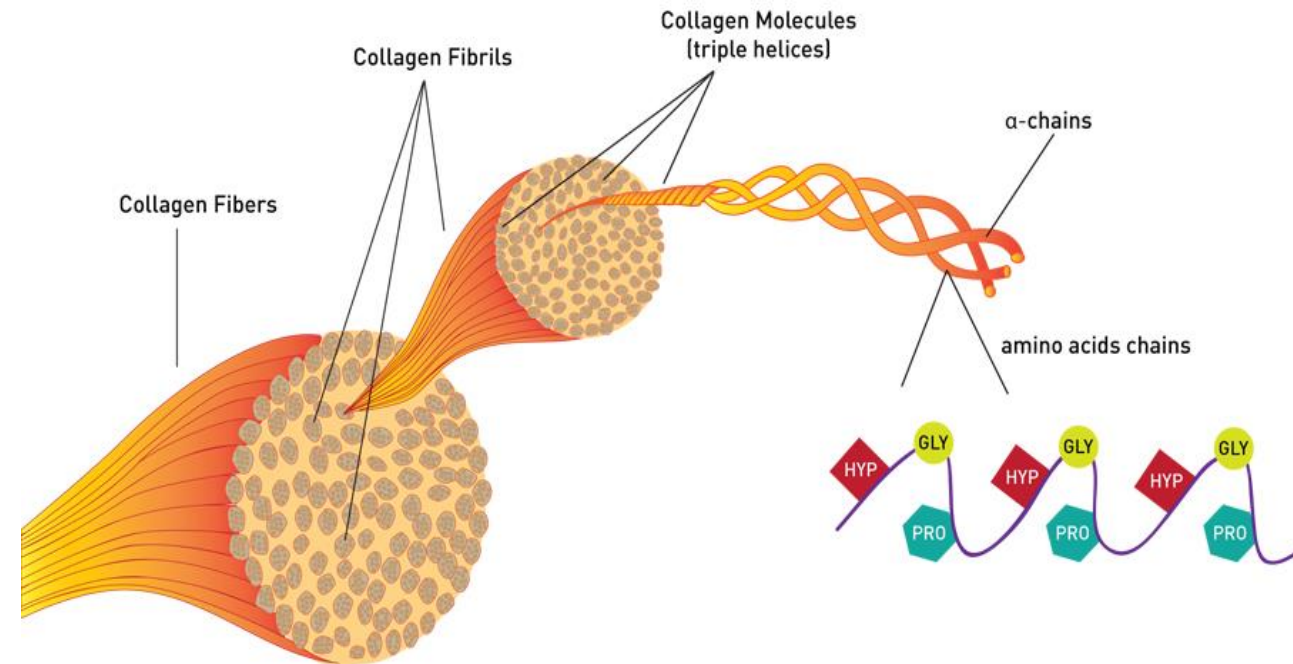
Οι ινώδεις πρωτεΐνες παρέχουν δομική στήριξη σε κύτταρα και ιστούς

- ❑ Οι δύο α-έλικες στην α-κερατίνη είναι συνδεδεμένες μεταξύ τους με ασθενείς αλληλεπιδράσεις, όπως ιοντικές αλληλεπιδράσεις καθώς και δυνάμεις van der Waals ή μπορεί να είναι συνδεδεμένες μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς μεταξύ γειτονικών καταλοίπων κυστεΐνης.
- ❑ Οι τρόποι αλληλεπίδρασης των δύο ελίκων εξηγούν τις φυσικές ιδιότητες του μαλλιού, ένα παράδειγμα της α-κερατίνης.
- ❑ Το μαλλί είναι εκτατό και μπορεί να επεκταθεί μέχρι το διπλάσιο του μήκους του, διότι οι α-έλικες μπορούν να τεντωθούν, αναιρώντας έτσι τις ασθενείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ γειτονικών ελίκων.
- ❑ οι ομοιοπολικοί δισουλφιδικοί δεσμοί ανθίστανται στη διάσπαση και συνεπώς η ίνα επιστρέφει στην αρχική της κατάσταση μόλις πάψει να υφίσταται η εκτατική δύναμη.
- ❑ Το μαλλί και οι τρίχες, έχοντας λιγότερες τέτοιες διασυνδέσεις, είναι εύκαμπτα. **Αντιθέτως, τα κέρατα, οι γαμψώνυχες και οι οπλές έχουν περισσότερες διασυνδέσεις και είναι πολύ πιο σκληρά**



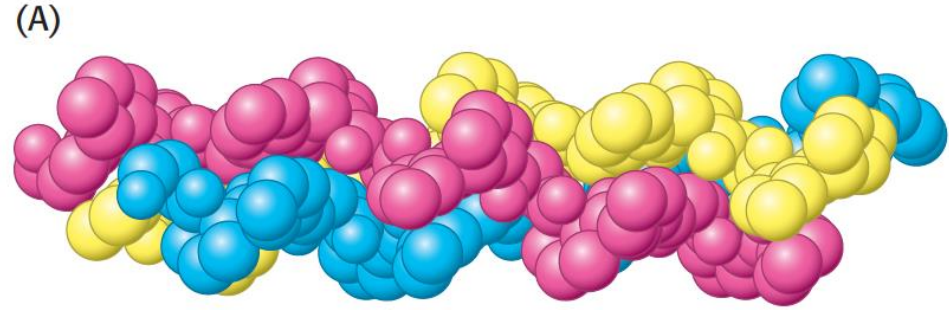
Οι ινώδεις πρωτεΐνες με δομική στήριξη σε κύτταρα και ιστούς **κολλαγόνο**

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



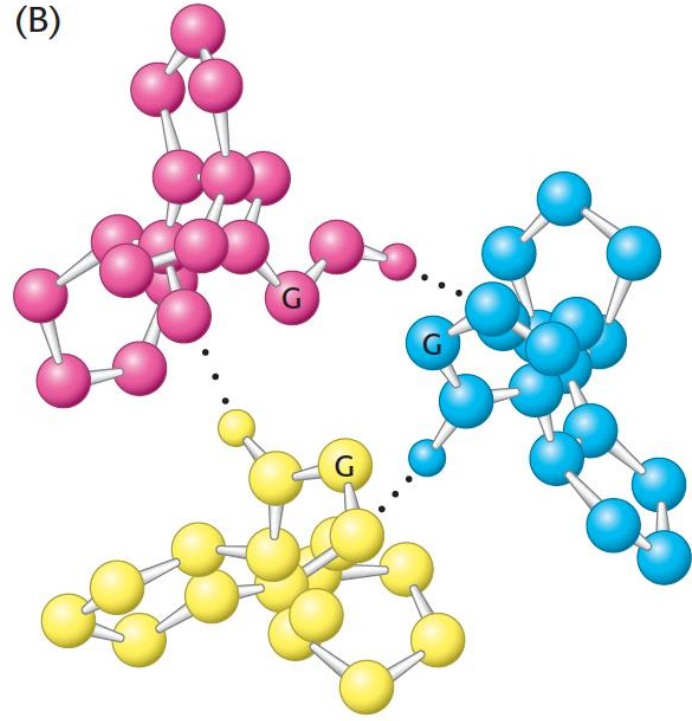
Παράδειγμα κολλαγόνου (δέρμα). Πρώτη σε αφθονία πρωτεΐνη των θηλαστικών

ΕΙΚΟΝΑ 2.41 Η στερεοδιάταξη μιας αλυσίδας της τριπλής κολλαγονικής έλικας.



ΕΙΚΟΝΑ 2.42 Δομή της πρωτεΐνης κολλαγόνο.

A) Χωροπληρωτικό μοντέλο του κολλαγόνου. Κάθε αλυσίδα εμφανίζεται με διαφορετικό χρώμα. (B) Εγκάρσια τομή μοντέλου δομής του κολλαγόνου. Κάθε αλυσίδα σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου με τις άλλες δύο. Το άτομο α-άνθρακα ενός κατάλοιπου γλυκίνης ταυτοποιείται με το γράμμα G. Κάθε τρίτο κατάλοιπο πρέπει να είναι γλυκίνη, διότι στο κέντρο της έλικας δεν υπάρχει χώρος για κάτι ογκωδέστερο. Προσέξτε ότι τα κατάλοιπα πυρρολιδίνης βρίσκονται στην εξωτερική πλευρά της έλικας.



Η σημασία της γλυκίνης (μικρός όγκος) στο εσωτερικό

Απουσία των υδροξυλομάδων (συνενζυμο βιταμίνη C) οδηγεί σε σκορβούτο

- 13 -Gly-Pro-Met-Gly-Pro-Ser-Gly-Pro-Arg-
- 22 -Gly-Leu-Hyp-Gly-Pro-Hyp-Gly-Ala-Hyp-
- 31 -Gly-Pro-Gln-Gly-Phe-Gln-Gly-Pro-Hyp-
- 40 -Gly-Glu-Hyp-Gly-Glu-Hyp-Gly-Ala-Ser-
- 49 -Gly-Pro-Met-Gly-Pro-Arg-Gly-Pro-Hyp-
- 58 -Gly-Pro-Hyp-Gly-Lys-Asn-Gly-Asp-Asp-

ΕΙΚΟΝΑ 2.40 Αλληλουχία αμινοξέων τμήματος της κολλαγονικής αλυσίδας. Κάθε τρίτο κατάλοιπο είναι γλυκίνη. Υπάρχουν επίσης άφθονα κατάλοιπα προλίνης και υδροξυπρολίνης (Hyp).

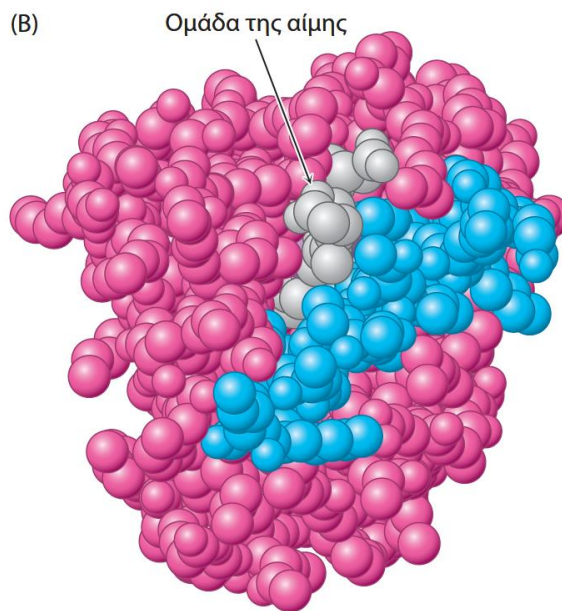
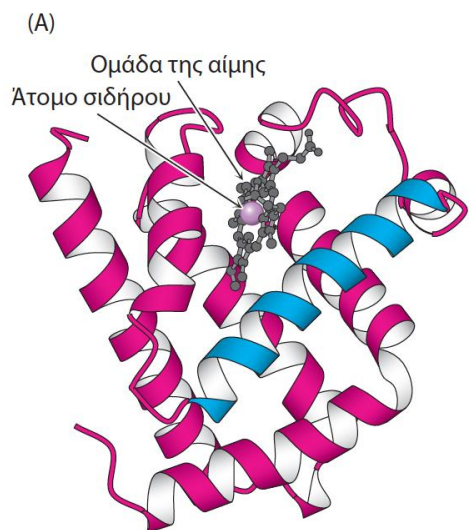
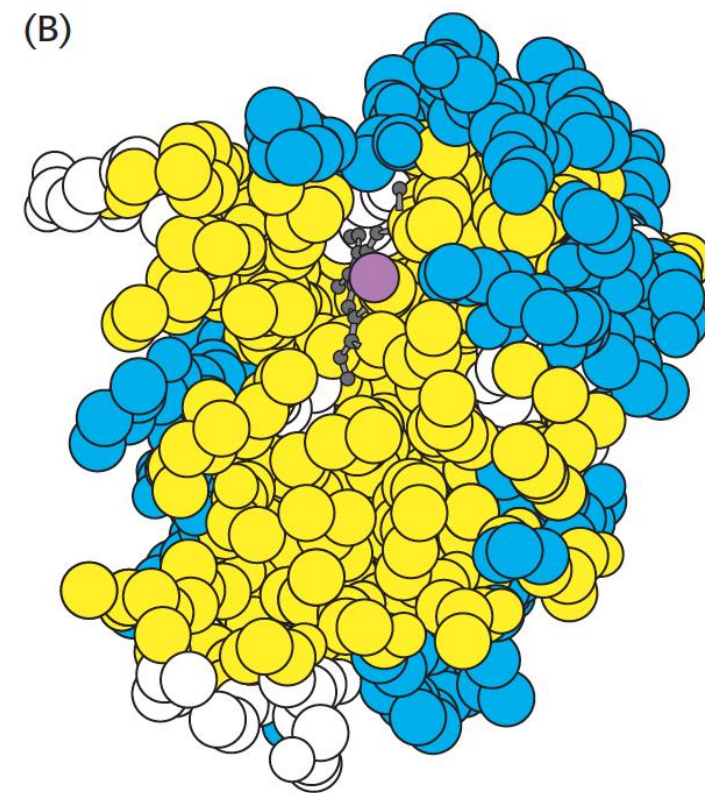
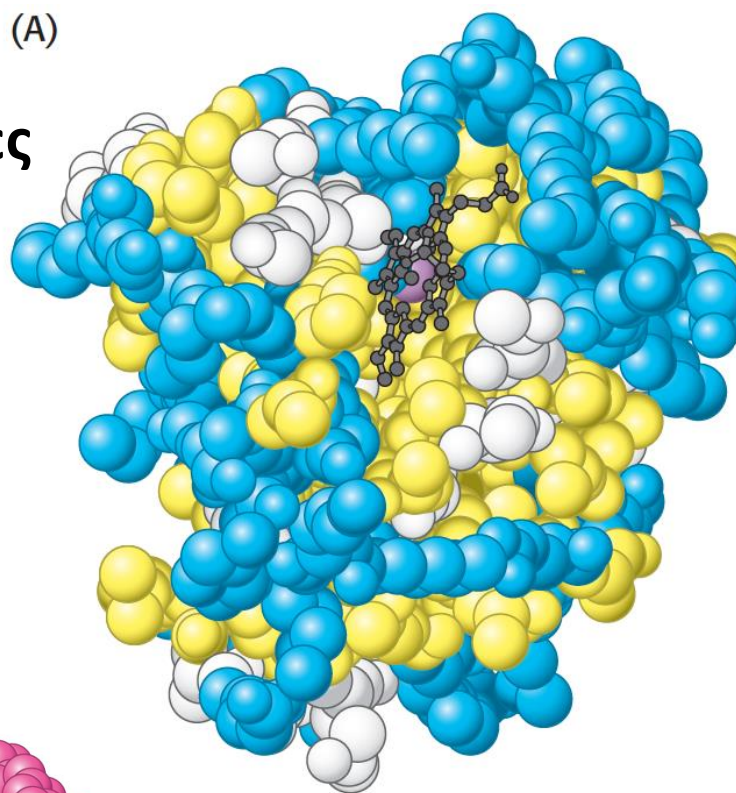
Αντικατάσταση της Gly με άλλο αμινοξύ οδηγεί στην οστεοψαθύρωση (εσφαλμένη αναδίπλωση του κολλαγόνου)

Τεταρτοταγής δομή: οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες μπορούν να συγκροτήσουν δομές πολλών υπομονάδων

- Όταν εξετάζουμε την πρωτεϊνική αρχιτεκτονική, συνήθως αναφερόμαστε σε τέσσερα επίπεδα δομής. Μέχρι τώρα αναλύσαμε τα τρία.
- Η **πρωτοταγής δομή** αναφέρεται στην αλληλουχία αμινοξέων.
- Η **δευτεροταγής δομή** αναφέρεται στη χωροδιάταξη των αμινοξέων που γειτονεύουν στην πρωτοταγή δομή.
- Ορισμένες από τις διατάξεις αυτές έχουν κανονικότητα ώστε να προκύπτουν περιοδικές επαναλήψεις επιμέρους δομών.
- Η α-έλικα και η β-πτυχωση αποτελούν στοιχεία δευτεροταγούς δομής.
- Η **τριτοταγής δομή** αναφέρεται στη χωροταξική σχέση αμινοξέων που απέχουν αρκετά μεταξύ τους στην αλληλουχία, και στη θέση των δισουλφιδικών δεσμών.

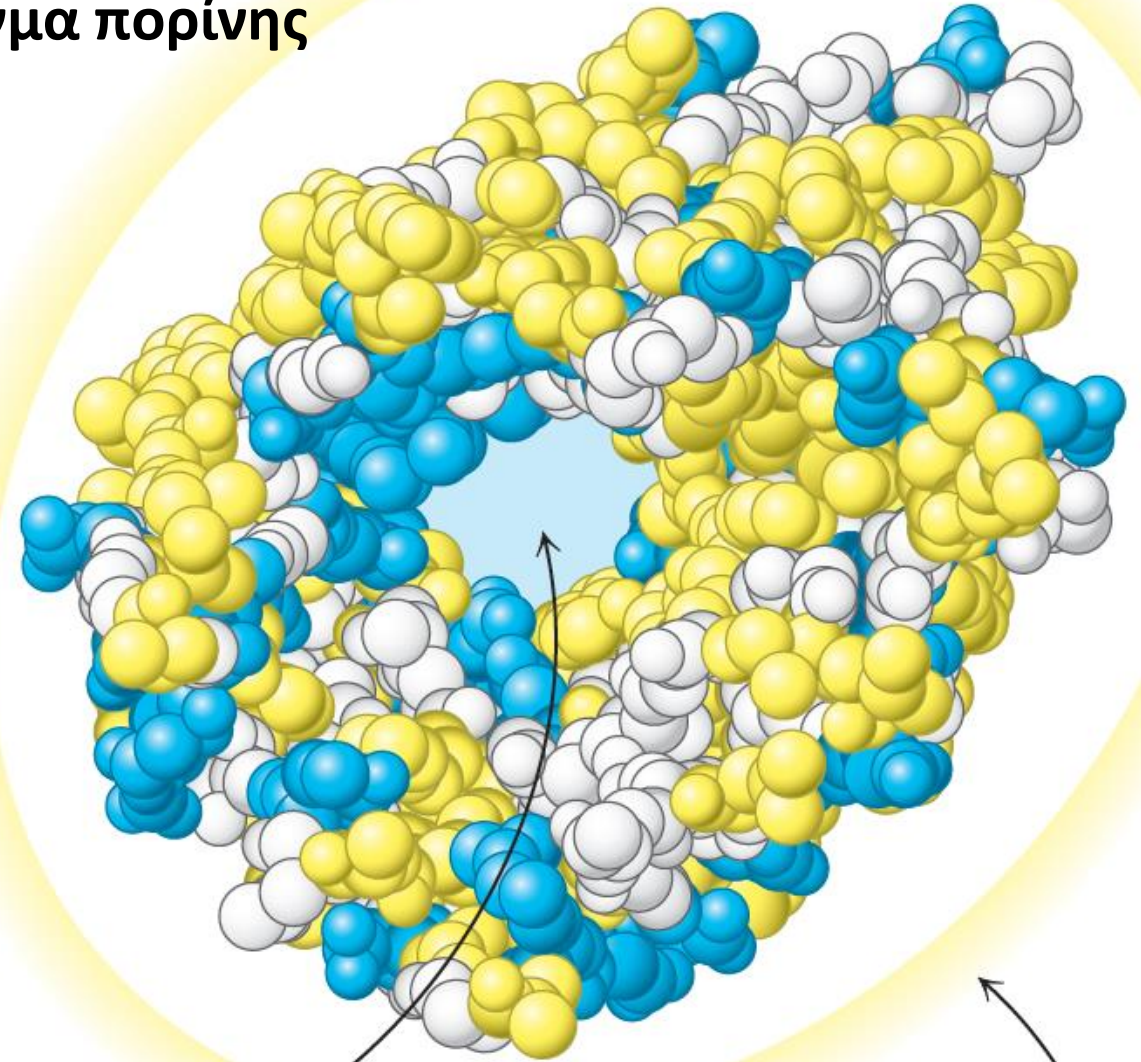
- Πρωτεΐνες που έχουν περισσότερες από μία πολυπεπτιδικές αλυσίδες???
- Οι πρωτεΐνες αυτές εμφανίζουν το τέταρτο επίπεδο δομικής οργάνωσης. Κάθε πολυπεπτιδική αλυσίδα σε τούτα τα μόρια ονομάζεται υπομονάδα.
- Η **τεταρτοταγής δομή** αναφέρεται στη χωροδιάταξη των υπομονάδων και στα είδη των αλληλεπιδράσεων που εμφανίζουν.

Οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες σε
αναδιπλώνονται σε συμπαγείς δομές
με μη πολικά κέντρα
Παράδειγμα μυσφαιρίνης



EΙΚΟΝΑ 2.44 Η κατανομή των αμινοξέων στη μυσφαιρίνη. (A) Χωροπληρωτικό μοντέλο της μυσφαιρίνης με τα υδρόφοβα αμινοξέα με κίτρινο, τα φορτισμένα αμινοξέα με μπλε και τα υπόλοιπα με άσπρο χρώμα. Προσέξτε ότι η επιφάνεια του μορίου έχει πολλά φορτισμένα αμινοξέα καθώς και μερικά υδρόφοβα αμινοξέα. (B) Σε αυτή την εγκάρσια τομή του μορίου προσέξτε ότι τα υδρόφοβα αμινοξέα βρίσκονται κυρίως στο εσωτερικό της δομής, ενώ τα φορτισμένα αμινοξέα βρίσκονται κυρίως στην επιφάνεια της πρωτεΐνης. [Σχεδιασμένο από 1MBD.pdb.]

Αντίθετα με τις υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες οι πρωτεΐνες των κυτταρικών μεμβρανών (λιπόφιλο περιβάλλον) αναδιπλώνονται σε δομές με τα **μη πολικά κετρα** στην εξωτερική επιφάνεια
Παράδειγμα πορίνης



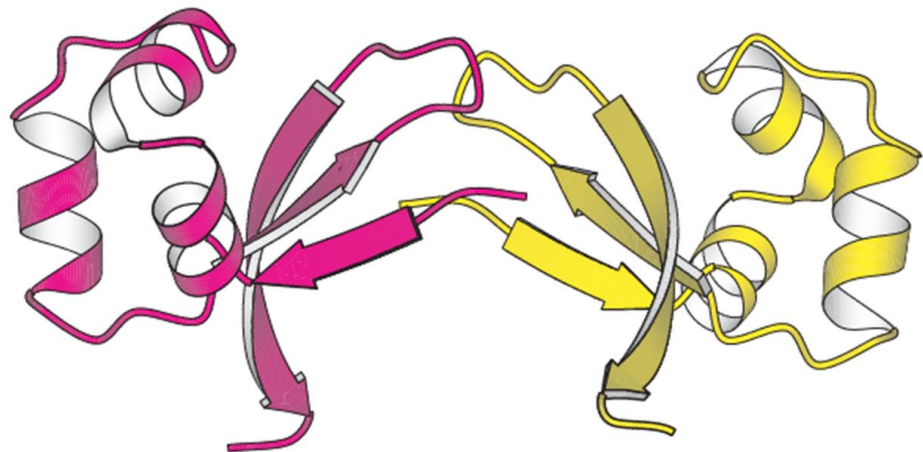
ΕΙΚΟΝΑ 2.45 Η πορίνη έχει αντίστροφη κατανομή αμινοξέων. Το εξωτερικό της πορίνης (που έρχεται σε επαφή με υδρόφοβα τμήματα των μεμβρανών) καλύπτεται κυρίως από υδρόφοβα κατάλοιπα, ενώ το κέντρο περιλαμβάνει έναν διάυλο γεμάτο νερό που απαρτίζεται από φορτισμένα και πολικά αμινοξέα. [Σχεδιασμένο από 1PRN.pdb.]

Υδρόφιλος διάυλος
γεμάτος με μόρια νερού

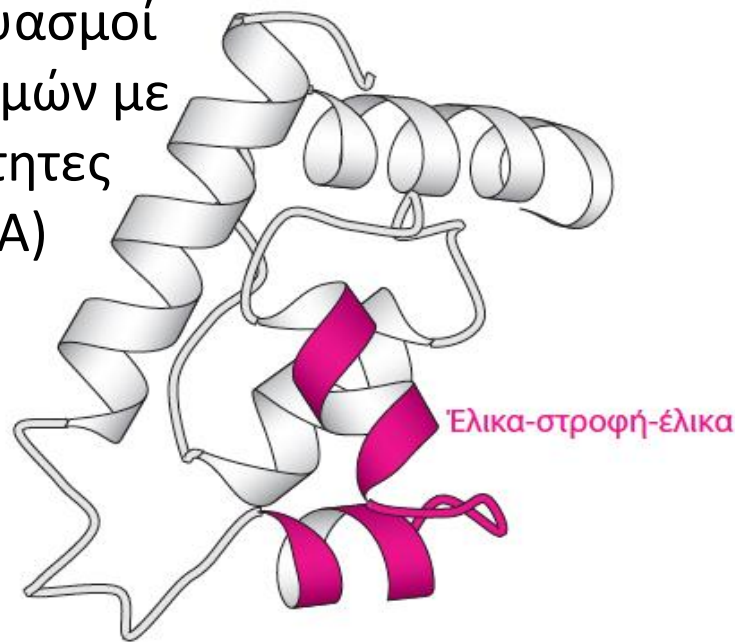
Εξωτερική επιφάνεια,
κυρίως υδρόφοβη

Τεταρτοταγής δομή: δομές που συγκροτούνται από πολυπεπτιδικές αλυσίδες

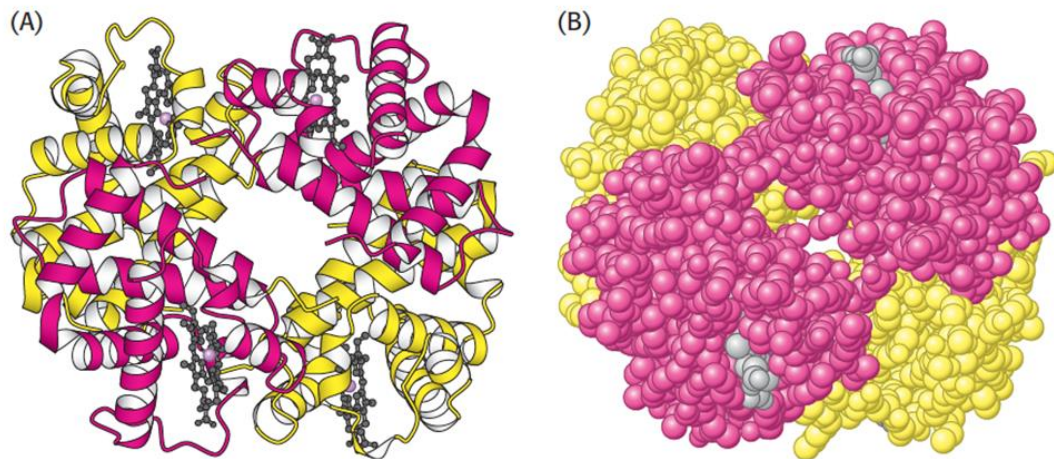
διμερές, που αποτελείται από δύο ίδιες υπομονάδες



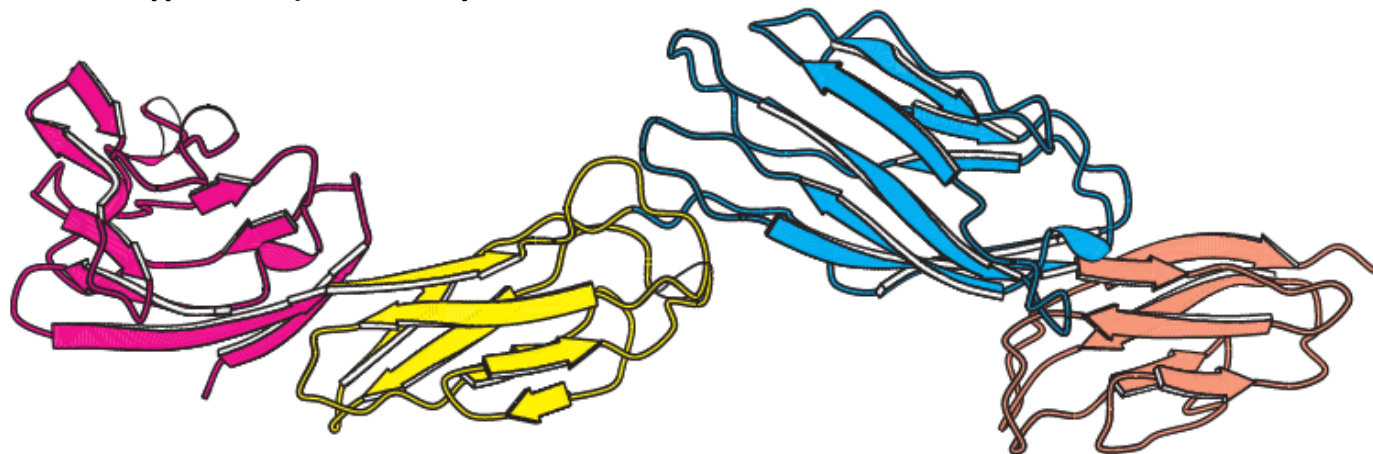
Μοτίβα: Οι συνδυασμοί δευτεροταγών δομών με λειτουργικές ιδιότητες (πρόσδεση σε DNA)



Αιμοσφαιρίνη (H), έχει δύο υπομονάδες α και δύο υπομονάδες β άρα τετραμερές $\alpha_2\beta_2$

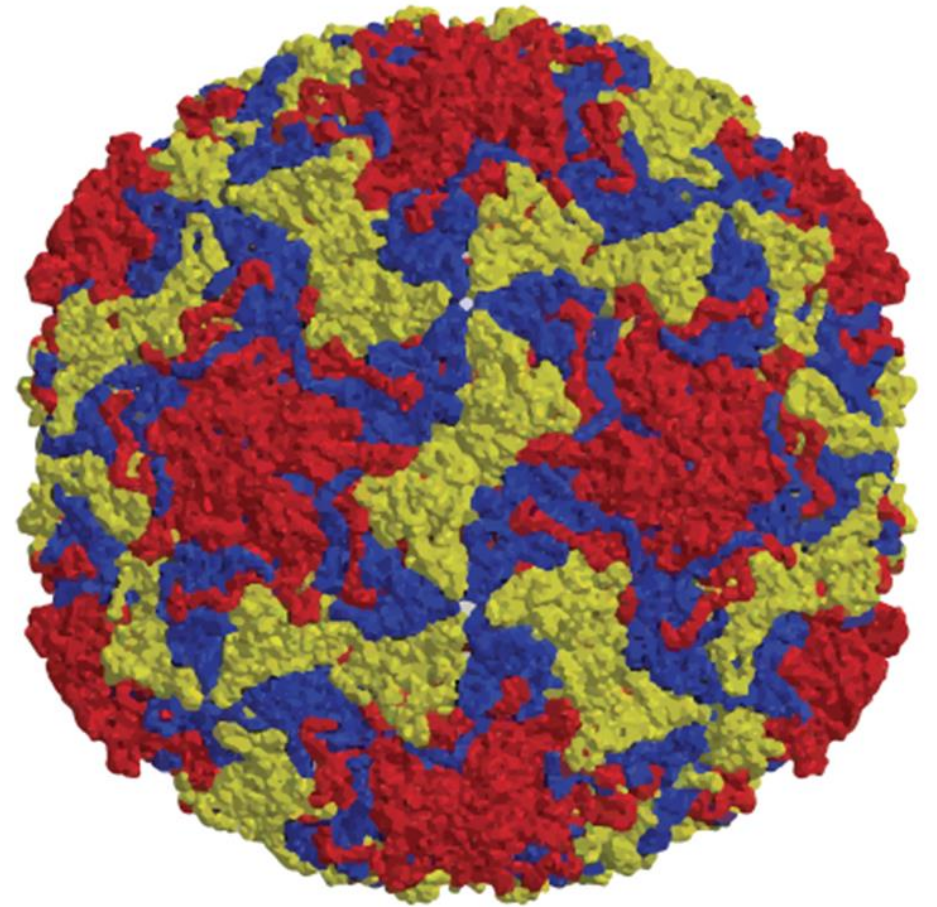


CD4 δομική περιοχή κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που προσκολλάται ο HIV



Τεταρτοταγής δομή

- ❑ Οι ιοί αξιοποιούν ιδιαίτερα καλά τις περιορισμένες πληροφορίες του γονιδιώματός τους, σχηματίζοντας καλύμματα αποτελούμενα από το ίδιο είδος υπομονάδας τοποθετημένο συμμετρικά.
- ❑ Το κάλυμμα του ρινοϊού, του ιού που προκαλεί το κοινό κρυολόγημα, περιλαμβάνει τέσσερις διαφορετικές υπομονάδες σε 60 αντίγραφα η κάθε μία.
- ❑ Οι υπομονάδες αυτές ενώνονται για να δημιουργήσουν ένα σχεδόν σφαιρικό κέλυφος που περιβάλλει το μικρό γονιδίωμά του.

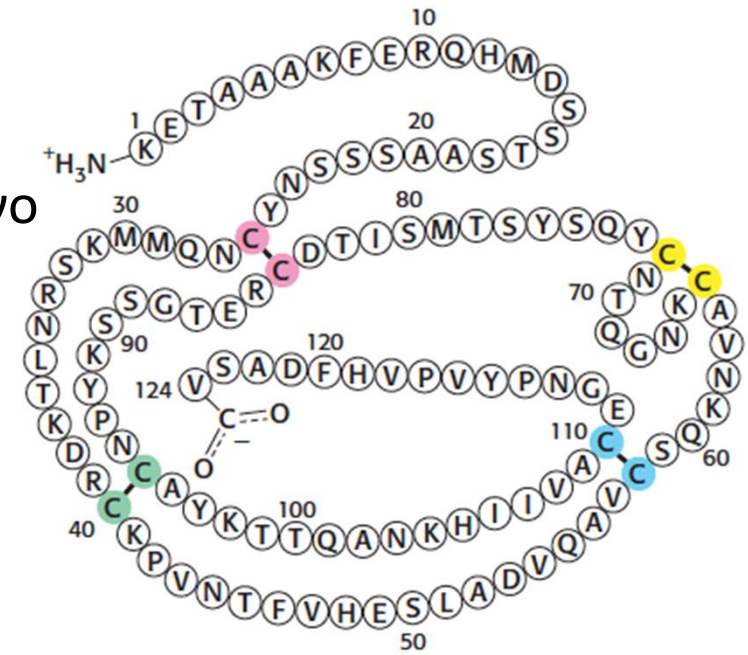
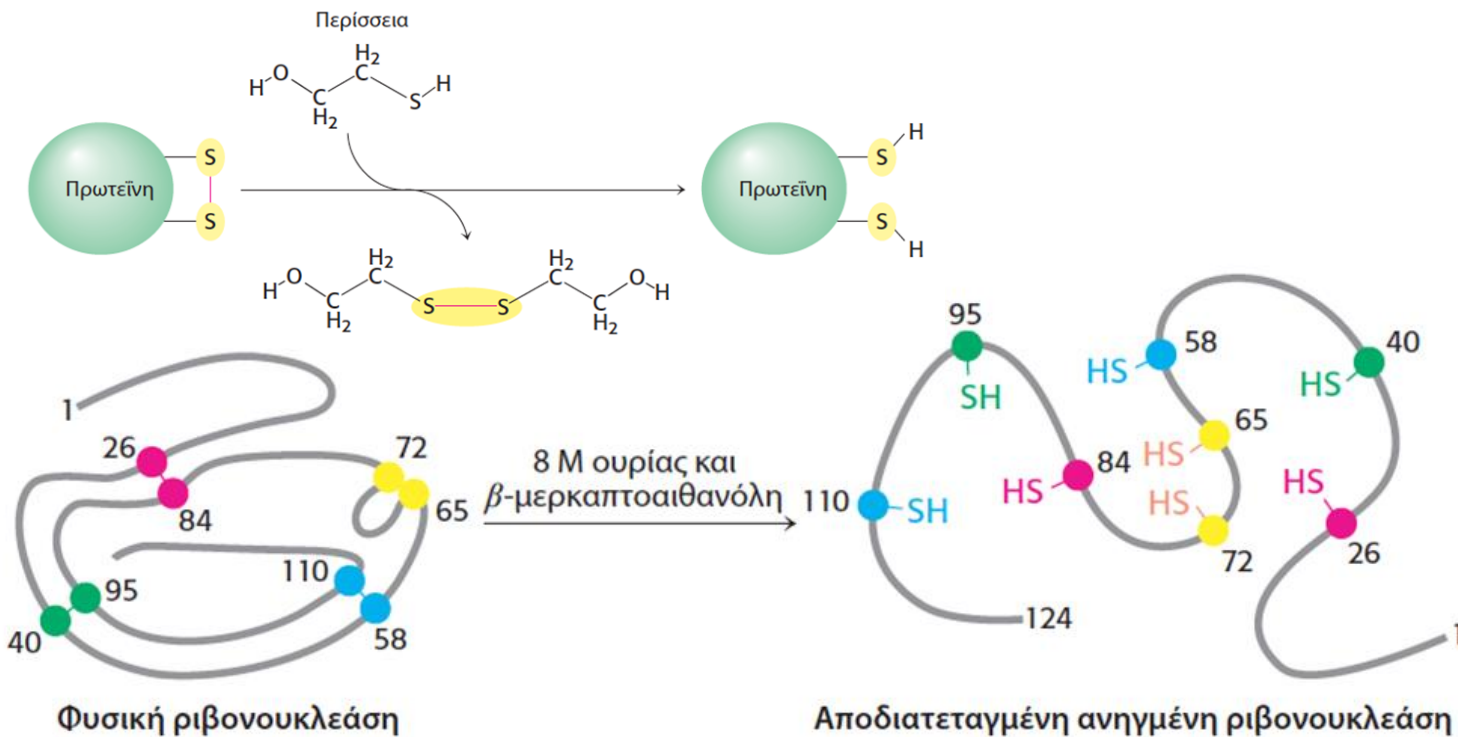


ΕΙΚΟΝΑ 2.50 Πολύπλοκη τεταρτοταγής δομή. Το κάλυμμα του ανθρώπινου ρινοϊού, που προκαλεί το κοινό κρυολόγημα, αποτελείται από τέσσερις υπομονάδες με 60 αντίγραφα η κάθε μία. Οι τρεις πιο προφανείς υπομονάδες παρουσιάζονται με διαφορετικά χρώματα.

Αποδιάταξη – μετουσίωση Πρωτεϊνών

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.

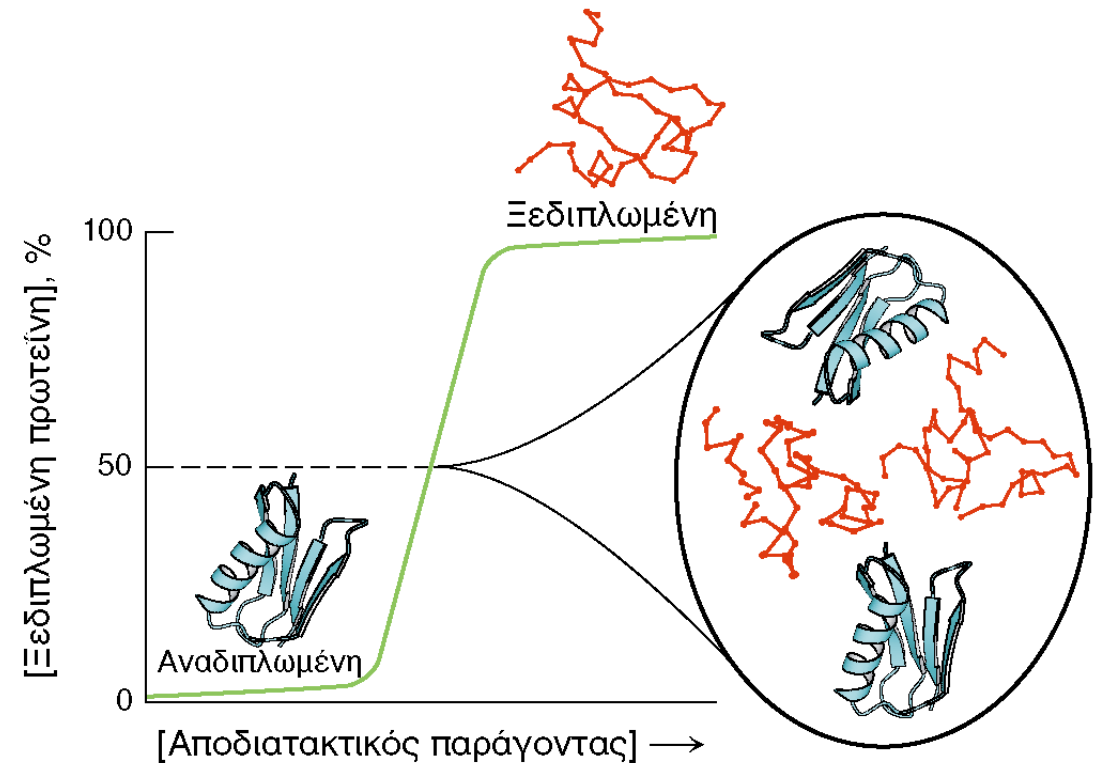
η ριβονουκλεάση διαλύθηκε σε διάλυμα ουρίας 8 M που περιείχε β-μερκαπτοαιθανόλη, το προϊόν της αντίδρασης ήταν ένα πλήρως ανηγμένο πολυπεπτίδιο τυχαίου σπειράματος χωρίς ενζυμική δραστηκότητα



ΕΙΚΟΝΑ 2.51 Η αλληλουχία αμινοξέων της βόειας ριβονουκλεάσης. Οι τέσσερις δισουλφιδικοί δεσμοί φαίνονται έγχρωμοι. [Κατά C.H.W. Hirs, S. Moore & W.H. Stein, *J. Biol. Chem.*, 235:633-647, 1960.]

Κεντρικής αρχής της βιοχημείας: η αλληλουχία καθορίζει τη στερεοδιάταξη.

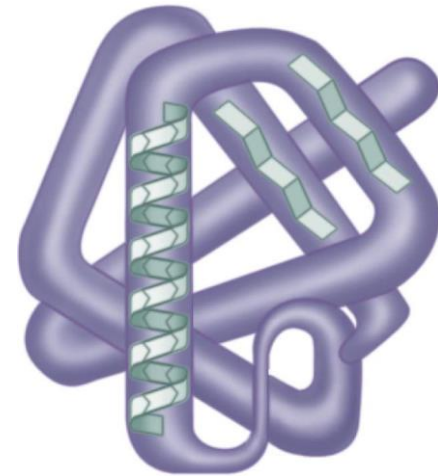
- ❑ Η αποδιατεταγμένη ριβονουκλεάση, που απελευθερώνεται από την ουρία και τη β-μερκαπτοαιθανόλη με διαπίδυση, αποκτά σταδιακά ενζυμική δραστικότητα.
- ❑ Σχεδόν όλη η αρχική ενζυμική δραστικότητα ανακτήθηκε όταν τα σουλφυδρύλια οξειδώθηκαν
- ❑ Όλες οι καταμετρημένες φυσικές και χημικές ιδιότητες του αναδιπλωμένου ενζύμου ήταν ουσιαστικά ταυτόσημες με εκείνες του αρχικού φυσικού ενζύμου.
- ❑ Οι πληροφορίες που απαιτούνται για να καθοριστεί η πολύπλοκη και καταλυτικά ενεργός τριδιάστατη δομή της ριβονουκλεάσης περιέχονται στην αλληλουχία των αμινοξέων της.

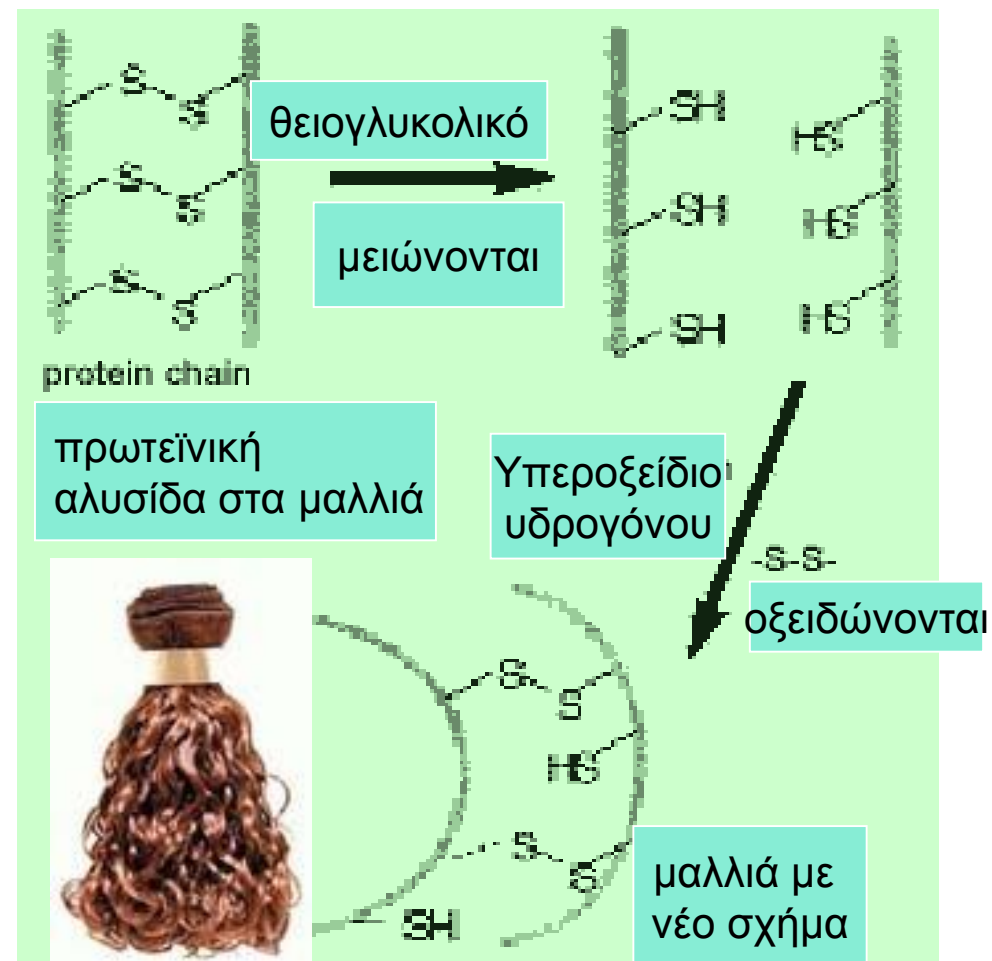
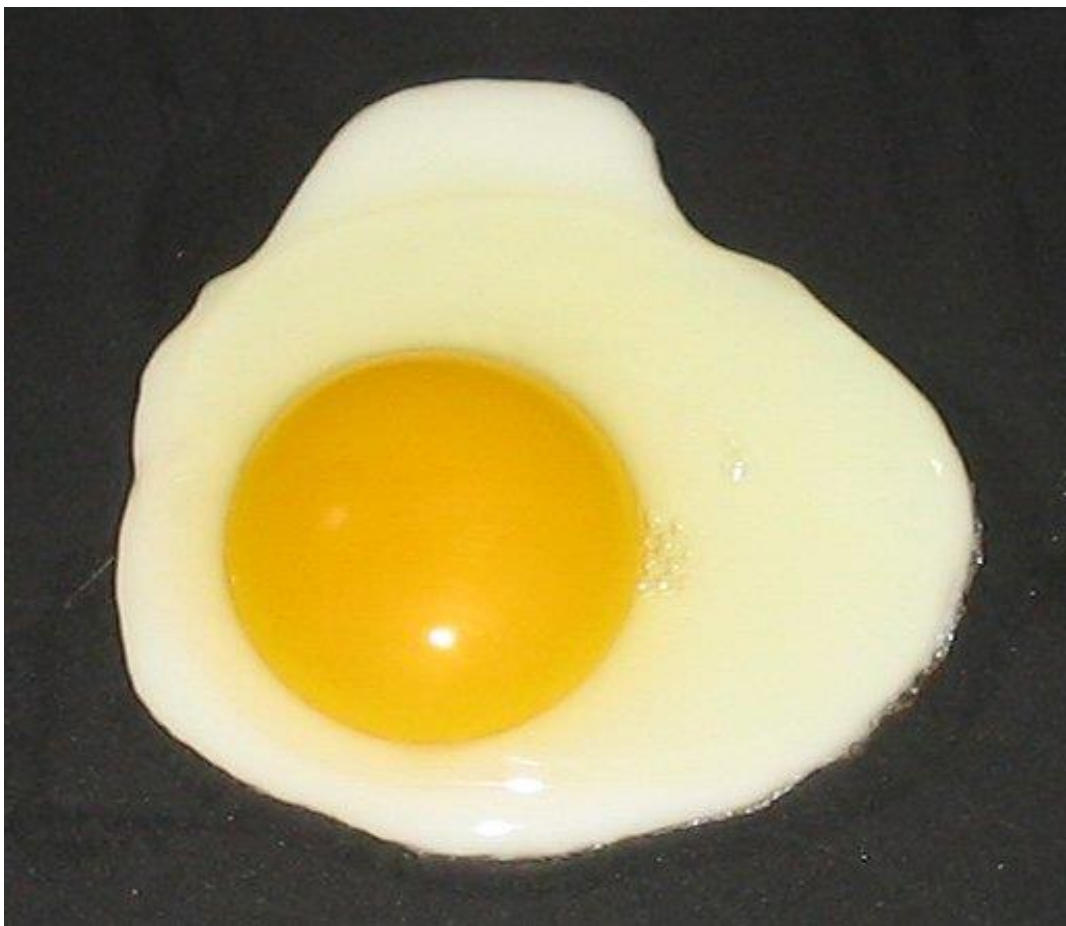


Φυσικές ιδιότητες

- **Ισοηλεκτρικό σημείο**
- **Διαλυτότητα**
- **Ζελατινοποίηση**
 - Συγκράτηση μεγάλης ποσότητας νερού στο πλέγμα
- **Υδρόλυση**
 - με οξέα, βάσεις ή ένζυμα
 - Θέρμανση
- **Μετουσίωση**
 - Άλατα
 - Θερμοκρασία
 - pH
 - Οργανικοί διαλύτες
 - Βαρέα μέταλλα
 - Αναγωγικά αντιδραστήρια → σπάνε τον δεσμό S-S

Tertiary structure of protein



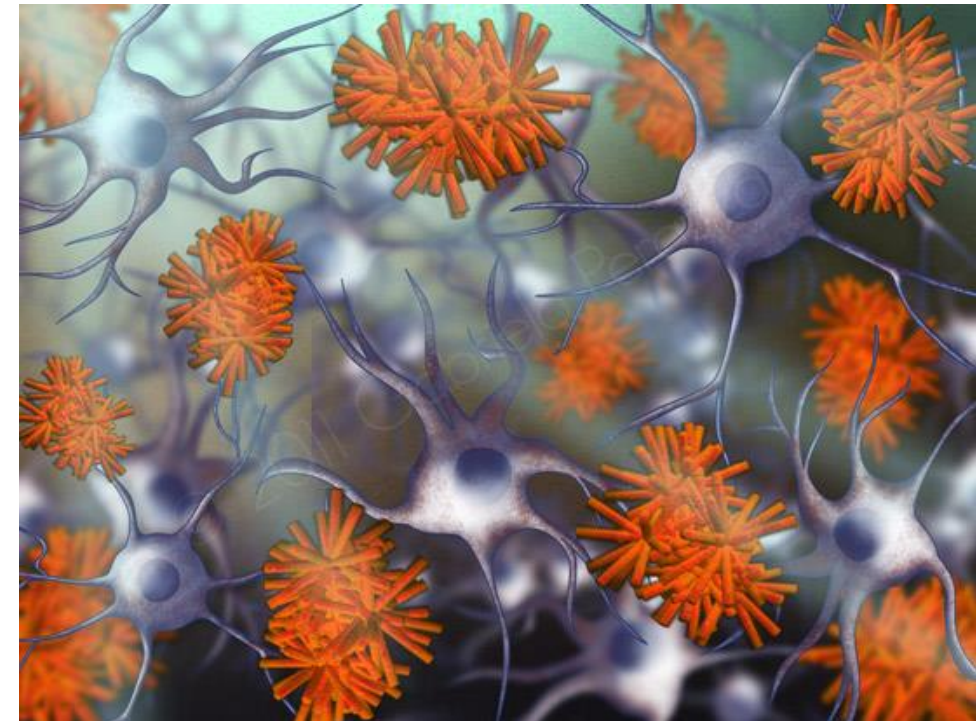


Μη αντιστρεπτή μετουσίωση των πρωτεϊνών του αυγού και απώλεια της διαλυτότητας, εξαιτίας της υψηλής θερμοκρασίας (κατά το μαγείρεμα)

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

Η εσφαλμένη αναδίπλωση και το συσσωμάτωμα των πρωτεϊνών σχετίζονται με ορισμένες νόσους του νευρικού συστήματος.

- ❑ Υπάρχει ολόκληρη ομάδα νοσημάτων που σχετίζονται με λανθασμένα αναδιπλωμένες πρωτεΐνες, μεταξύ των οποίων:
 - η νόσος Alzheimer,
 - η νόσος Parkinson,
 - η νόσος Huntington και
 - οι μεταδοτικές σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες (νόσος του πρίον)
- ❑ Όλες αυτές οι νόσοι έχουν ως αποτέλεσμα την εναπόθεση συσσωματωμάτων πρωτεΐνης, που ονομάζονται ινίδια αμυλοειδούς ή πλάκες, εξ ου και ονομάζονται **αμυλοειδώσεις**.
- ❑ Ένα κοινό γνώρισμα των αμυλοειδώσεων είναι ότι φυσιολογικά διαλυτές πρωτεΐνες μετατρέπονται σε αδιάλυτα ινίδια τα οποία είναι πλούσια σε β-πτυχωτές επιφάνειες.
- ❑ Η ορθά αναδιπλωμένη πρωτεΐνη είναι μόνον οριακά πιο σταθερή από την εσφαλμένα αναδιπλωμένη.
- ❑ Όμως, η δεύτερη συσσωματώνεται έλκοντας όλο και περισσότερη από την πρώτη.

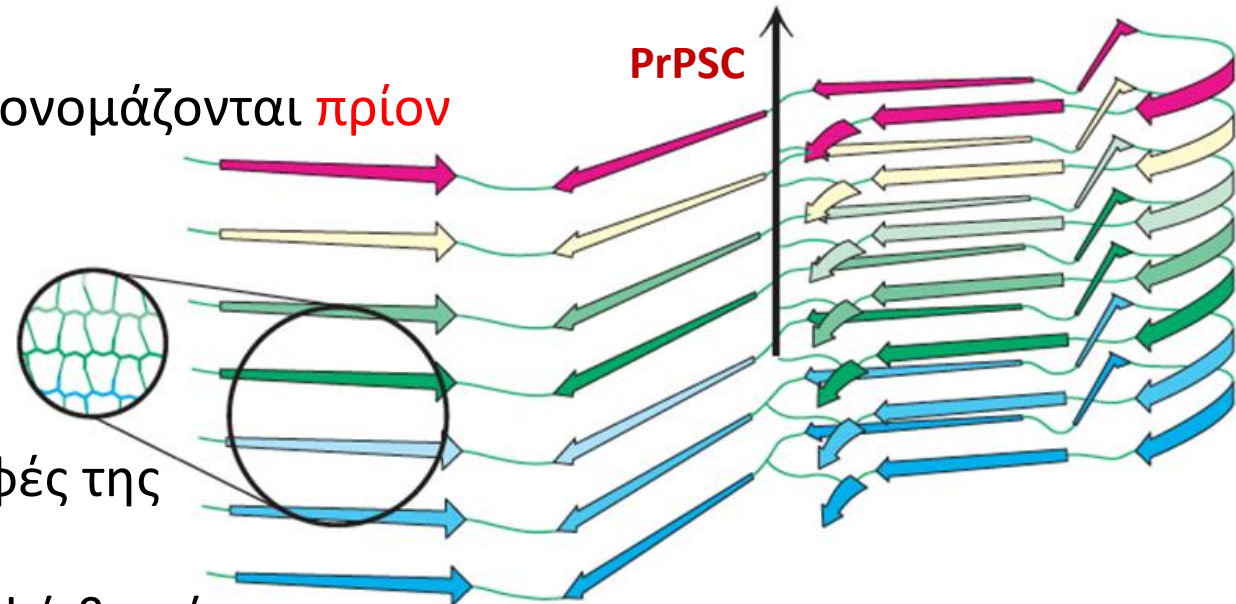


Η εσφαλμένη αναδίπλωση και το συσσωμάτωμα των πρωτεϊνών σχετίζονται με ορισμένες νόσους του νευρικού συστήματος.

- ❑ Μια από τις μεγάλες εκπλήξεις τις σύγχρονης ιατρικής ήταν η διαπίστωση ότι ορισμένα μολυσματικά νοσήματα του νευρικού συστήματος μεταδίδονται από παράγοντες που αποτελούνται μόνον από πρωτεΐνη.
- ❑ τα νοσήματα περιλαμβάνουν βόεια σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια (νόσο των τρελών αγελάδων και ανάλογα νόσος Creutzfeld-Jakob στους ανθρώπους (τρομώδης νόσος πρόβατα, χρόνια απισχναντική νόσος ελάφια-τάρανδοι).



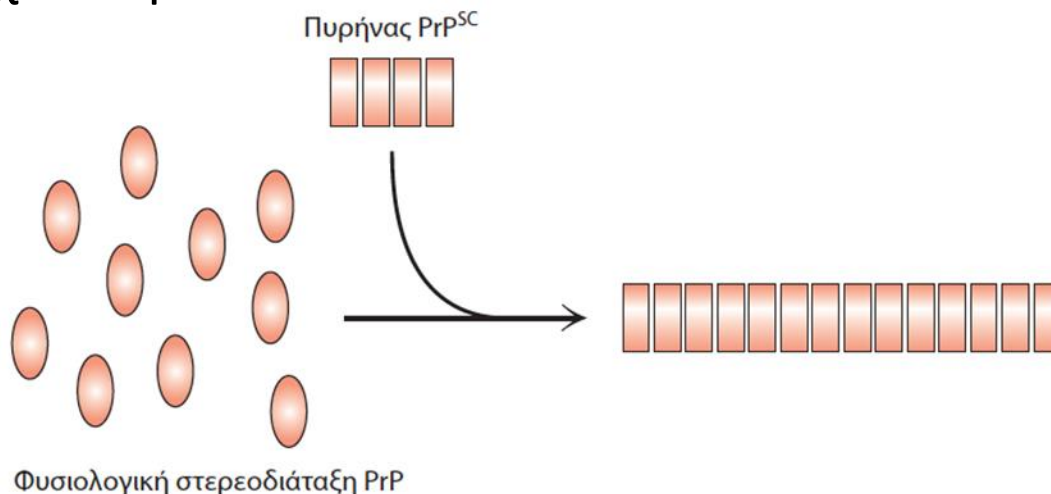
- ❑ Οι παράγοντες που προκαλούν αυτά τα νοσήματα ονομάζονται **πρίον** (prion, protein infection agent).



- ❑ Τα λοιμογόνα πρίον είναι συσσωματωμένες μορφές της πρωτεΐνης PrP που ονομάζονται **PrP^{Sc}** τα οποία από μορφή α-έλικας ή στροφής έχουν μετατραπεί σε μορφή β-πτυχωσης.

Η εσφαλμένη αναδίπλωση και το συσσωμάτωμα των πρωτεϊνών σχετίζονται με ορισμένες νόσους του νευρικού συστήματος.

- ❑ Με τη διαπίστωση ότι ο μολυσματικός παράγοντας στις νόσους των πρίον είναι η συσσωματωμένη μορφή μιας πρωτεΐνης που ήδη βρίσκεται στον εγκέφαλο, προέκυψε και ένα μοντέλο για τη μετάδοση της νόσου.
- ❑ Συσσωμάτωμα πρωτεϊνών που αποτελούνται από τις ελαττωματικές μορφές της PrP^{Sc} λειτουργούν ως πυρήνες στους οποίους προσελκύονται και προσδένονται και άλλα μόρια PrP.
- ❑ Τα νοσήματα των πρίον μπορούν έτσι να μεταδοθούν από ένα άτομο σε ένα άλλο, μέσω της μεταφοράς του συσσωματωμένου πυρήνα, όπως κατά πάσα πιθανότητα συνέβη με την εκδήλωση της νόσου των τρελών αγελάδων στο Ηνωμένο Βασίλειο τη δεκαετία του 1990.
- ❑ Αγελάδες στις οποίες είχε δοθεί τροφή που περιείχε υλικό από ήδη νοσούντα ζώα ανέπτυξαν στη συνέχεια τη νόσο.



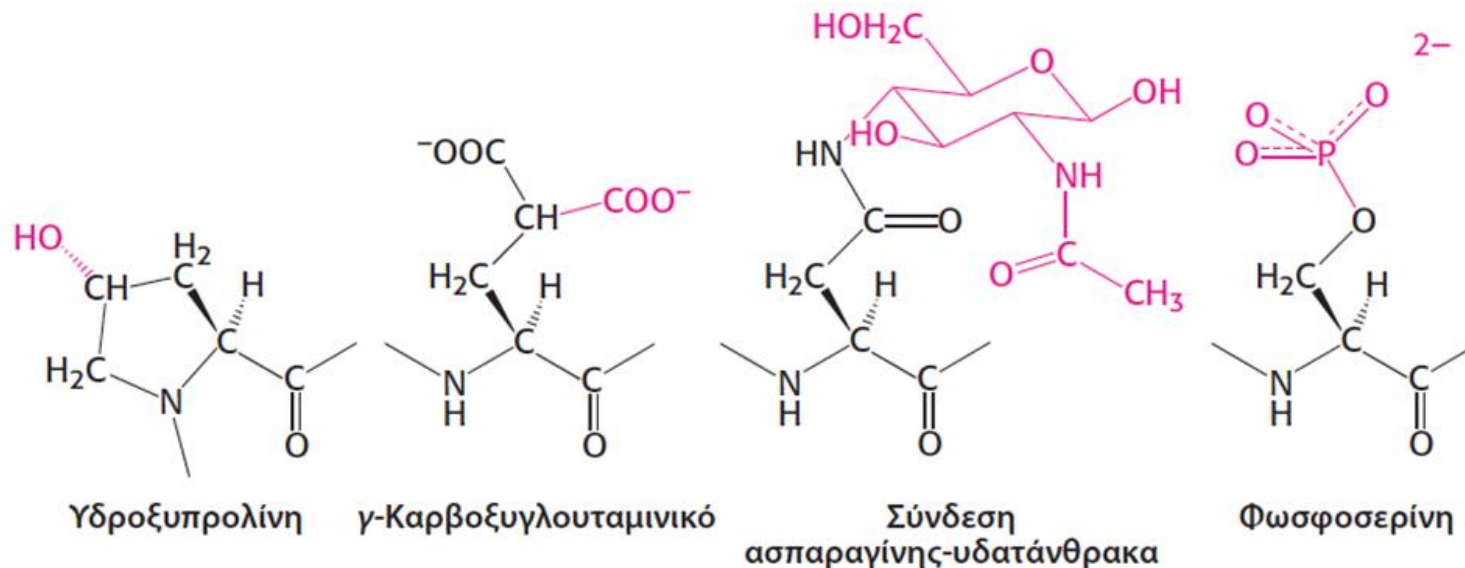
ΕΙΚΟΝΑ 2.63 Το πρότυπο της μετάδοσης της νόσου του πρίον αποκλειστικά μέσω πρωτεϊνών. Ένας πυρήνας που αποτελείται από πρωτεΐνες παθολογικής στερεοδιάταξης, αυξάνεται με την προσθήκη πρωτεϊνών φυσιολογικής στερεοδιάταξης.

Η τροποποίηση και η διάσπαση των πρωτεϊνών προσφέρουν νέες δυνατότητες

- ❑ Τέλος, πολλές πρωτεΐνες **τέμνονται και «ψαλιδίζονται»** μετά τη σύνθεσή τους.
- ❑ Τα ένζυμα της πέψης συντίθενται ως ανενεργά πρόδρομα μόρια που μπορούν έτσι να αποθηκευθούν στο πάγκρεας χωρίς συνέπειες.
- ❑ Η ενεργοποίηση των πρόδρομων μορίων αφού απελευθερωθούν στο έντερο πραγματοποιείται με διάσπαση των πεπτιδικών δεσμών.
- ❑ Κατά την πήξη του αίματος, η διάσπαση πεπτιδικών δεσμών μετατρέπει το διαλυτό ινωδογόνο σε αδιάλυτο ινώδες.
- ❑ Ομοίως, πολλές πρωτεΐνες ιών παράγονται από τη διάσπαση μεγάλων πολυπρωτεϊνικών προδρόμων.
- ❑ **Όλες αυτές οι «τελικές πινελιές» των πρωτεϊνών εξηγούν το πολυσχιδές και την ακρίβεια της δράσης τους και της ρύθμισης αυτής της δράσης.**

Η τροποποίηση και η διάσπαση των πρωτεϊνών προσφέρουν νέες δυνατότητες

- ομοιοπολική τροποποίηση των πρωτεϊνών με προσθήκη ομάδων αυξάνει την ποικιλία των δράσεών τους
- ακετυλικές ομάδες στο αμινοτελικό άκρο πολλών πρωτεϊνών αυξάνει την ανθεκτικότητά τους στην αποικοδόμηση.
- Η βιολογική σημασία της τροποποίησης στη νόσο σκορβούτο: η έλλειψη της βιταμίνης C οδηγεί σε ανεπαρκή υδροξυλίωση του κολλαγόνου (υδροξυπρολίνη) και αδυναμία να διατηρήσουν τη δύναμη των ιστών σε φυσιολογικά επίπεδα
- γ-καρβοξυγλουταμινικό: ανεπάρκεια βιταμίνης K οδηγεί σε ανεπαρκής καρβοξυλίωση του γλουταμινικού της προθρομβίνης (αίμα) και σε αιμορραγίες
- προσθήκη σακχάρων καθιστά τις πρωτεΐνες πιο υδρόφιλες και διευκολύνει τις αλληλεπιδράσεις τους με άλλες πρωτεΐνες



ΕΙΚΟΝΑ 2.64 «Τελικές πινελιές».

Απεικονίζονται μερικές κοινές και σημαντικές ομοιοπολικές τροποποιήσεις των πλευρικών αλυσίδων των αμινοξέων.

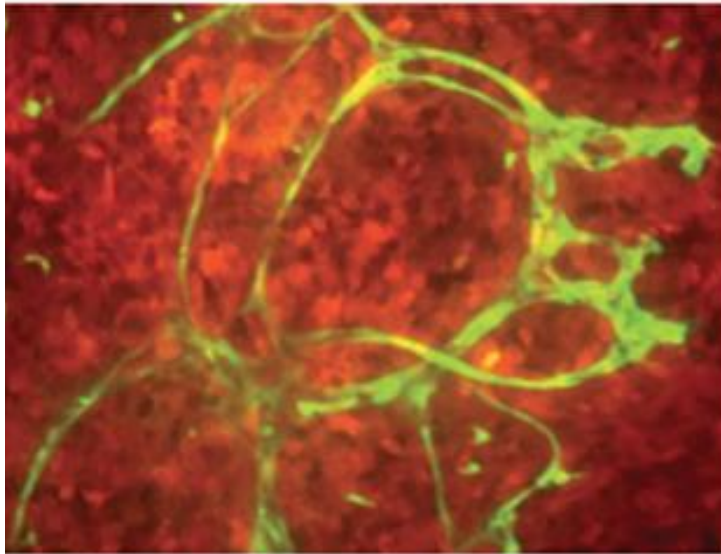
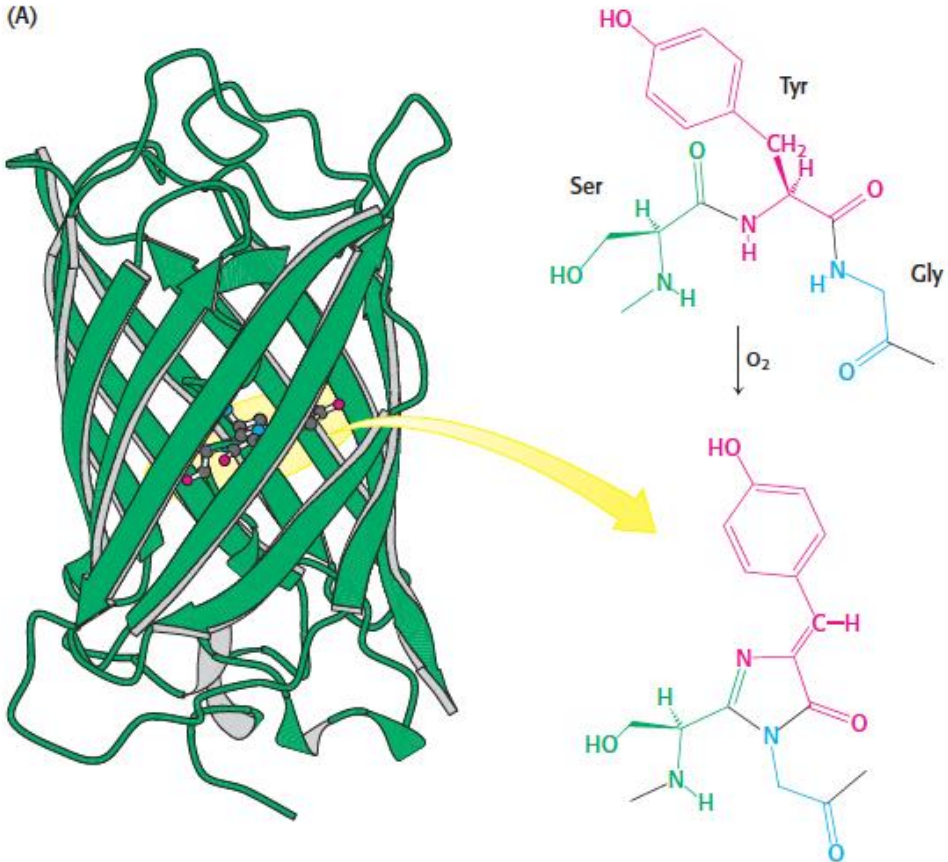
Η τροποποίηση και η διάσπαση των πρωτεϊνών προσφέρουν νέες δυνατότητες

- προσθήκη λιπαρού οξέος στην α-αμινική ομάδα ή στο σουλφυδρύλιο της κυστεΐνης παράγει μια πιο υδρόφοβη πρωτεΐνη
- **ορμόνες** (επινεφρίνη αδρεναλίνη), μεταβάλλουν τη δραστικότητα ενζύμων ενεργοποιώντας τη **φωσφορυλίωση** σερίνη και θρεονίνη· **η φωσφοσερίνη και η φωσφοθρεονίνη**
- Αυξητικοί παράγοντες (ινσουλίνη) ενεργοποιούν τη φωσφορυλίωση της υδροξυλικής (τυροσίνη) και τη δημιουργία **φωσφοτυροσίνης**.

Τα φωσφορικά απομακρύνονται εύκολα και επομένως η φωσφορυλίωσή τους αποτελεί έναν αντιστρεπτό «διακόπτη» για πολλές ρυθμίσεις κυτταρικών διεργασιών.

Η τροποποίηση και η διάσπαση των πρωτεϊνών προσφέρουν νέες δυνατότητες

- ❑ τροποποιήσεις που αφορούν τη δημιουργία ειδικών ομάδων μέσω χημικής αναδιάταξης των **πλευρικών αλυσίδων**. Η μέδουσα *Aequorea victoria* παράγει μια πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη, την GFP, η οποία εκπέμπει πράσινο φως όταν διεγερθεί με μπλε φως.
- ❑ Ο φθορισμός προέρχεται από μια ομάδα που δημιουργείται από την αυθόρμητη αναδιάταξη και οξείδωση της αλληλουχίας Ser–Tyr–Gly στο κέντρο της πρωτεΐνης



Με γενετική μηχανική έχει δημιουργηθεί ένας αριθμός μεταλλαγμένων μορφών της GFP, οι οποίες απορροφούν και εκπέμπουν φως σε όλο το ορατό φάσμα. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στους ερευνητές ως ενδοκυτταρικοί δείκτες.