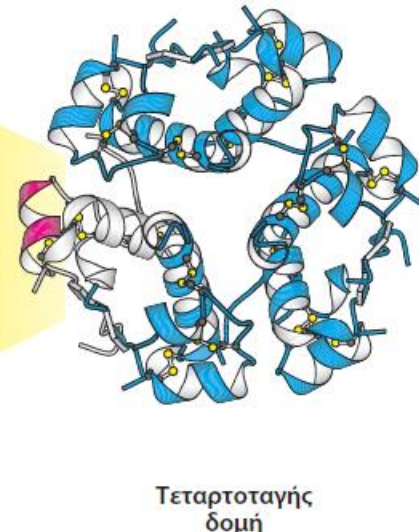
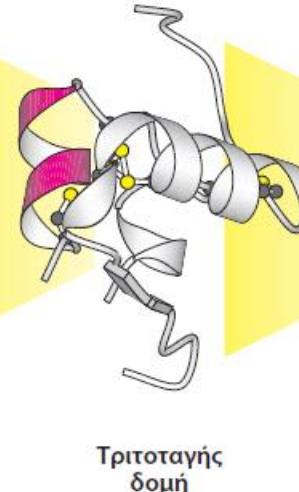


## Δομή και λειτουργία των πρωτεϊνών



Η ινσουλίνη είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη, απολύτως απαραίτητη για τη ρύθμιση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα. (Κάτω) Αυτό που προσδιορίζει μια πρωτεΐνη όπως η ινσουλίνη είναι οι αλυσίδες αμινοξέων σε συγκεκριμένη αλληλουχία (πρωτοταγής δομή). Αμινοξέα που γειτονεύουν στην αλληλουχία αυτή μπορούν να αναδιπλωθούν σε κανονικές δομές (δευτεροταγής δομή), όπως η  $\alpha$ -έλικα. Ολόκληρες αλυσίδες αναδιπλώνονται σε απόλυτα συγκεκριμένες δομές (τριτοταγής δομή) που, στην περίπτωση αυτή, αποτελούν ένα και μόνο μόριο ινσουλίνης. Τέτοιες τριτοταγείς δομές ενώνονται με άλλες αλυσίδες και σχηματίζουν σύμπλοκα, όπως το σύμπλοκο από έξι μόρια ινσουλίνης που φαίνεται στο άκρο δεξιά (τεταρτοταγής δομή). Τα σύμπλοκα αυτά μπορούν συχνά να σχηματίσουν σαφώς καθορισμένους κρυστάλλους, όπως στη φωτογραφία αριστερά. Μελετώντας τους κρυστάλλους μπορούμε να προσδιορίσουμε τις λεπτομέρειες των δομών αυτών. [(Αριστερά): Φωτογραφία από Christo Nanev.]

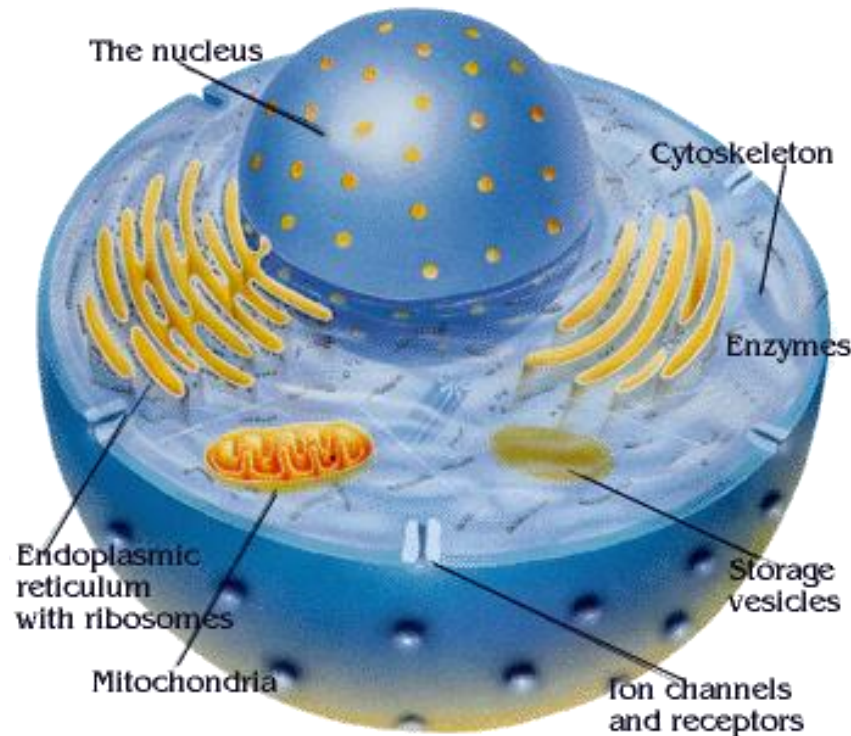


# Πρωτεΐνες

Οι πρωτεΐνες είναι τα εργαλεία των ζωντανών οργανισμών

Οι πρωτεΐνες είναι υπεύθυνες για όλες τις αντιδράσεις και τις δραστηριότητες του κυττάρου

- 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



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)

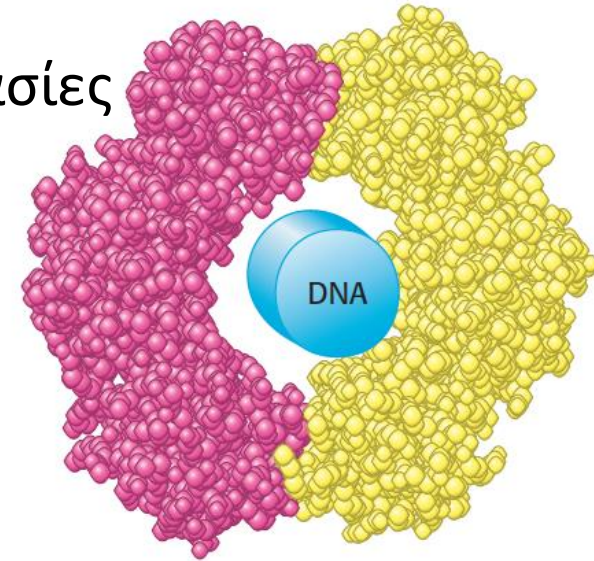
Αντιστρεπτή φωσφορυλίωση πρωτεϊνών ως βιολογικός ρυθμιστικός μηχανισμός



# Πρωτεΐνες

## Τα πιο πολυδύναμα μακρομόρια στους ζώντες οργανισμούς

- Εξυπηρετούν βασικές λειτουργίες σε όλες σχεδόν τις βιολογικές διεργασίες
- Λειτουργούν ως καταλύτες
- Μεταφέρουν και αποθηκεύουν μόρια όπως το οξυγόνο
- Παρέχουν μηχανική στήριξη
- Ανοσοπροστασία
- Δημιουργούν κίνηση
- Διαβιβάζουν νευρικές ώσεις
- Ρυθμίζουν την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση



**ΕΙΚΟΝΑ 2.1** Η δομή καθορίζει τη λειτουργία. Ένα πρωτεϊνικό συστατικό τού μηχανισμού αντιγραφής του DNA περιβάλλει μια περιοχή της διπλής έλικας του DNA που εμφανίζεται ως κύλινδρος. Η πρωτεΐνη, που αποτελείται από δύο πανομοιότυπες υπομονάδες (κόκκινο και κίτρινο), λειτουργεί ως «τανάλια» και επιτρέπει σε ένα μεγάλο τμήμα του DNA να αντιγραφεί χωρίς να απομακρυνθεί ο μηχανισμός αντιγραφής από το DNA. [Σχεδιάστηκε από 2POL.pdb.]

# Πρωτεΐνες

## Τα πιο πολυδύναμα μακρομόρια στους ζώντες οργανισμούς

**Βασικές ιδιότητες των πρωτεϊνών τις επιτρέπουν να συμμετέχουν σε ένα τόσο ευρύ φάσμα λειτουργιών:**

### **1. Οι πρωτεΐνες είναι γραμμικά πολυμερή δομούμενα από μονομερή αμινοξέων**

- Πρωτοταγής δομή:* Η αλληλουχία των συνδεδεμένων αμινοξέων
- Οι πρωτεΐνες αναδιπλώνονται αυτόματα σε τριδιάστατες δομές που καθορίζονται από την αλληλουχία των αμινοξέων του πρωτεϊνικού πολυμερούς.
- Δευτεροταγής δομή:* Η τριδιάστατη δομή που προκύπτει μέσω δεσμών υδρογόνου μεταξύ γειτονικών αμινοξέων
- Τριτοταγής δομή:* Η τριδιάστατη δομή των πρωτεϊνών προκύπτει από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ απομακρυσμένων αμινοξέων.
- Η λειτουργία μιας πρωτεΐνης εξαρτάται άμεσα από την τριδιάστατη δομή της
- Πολλές πρωτεΐνες εμφανίζουν και *τεταρτοταγή δομή*, στην οποία η λειτουργική πρωτεΐνη σχηματίζεται από διάφορες διακριτές μεταξύ τους πολυπεπτιδικές αλυσίδες.

# Πρωτεΐνες

## Τα πιο πολυδύναμα μακρομόρια στους ζώντες οργανισμούς

**Βασικές ιδιότητες των πρωτεϊνών τις επιτρέπουν να συμμετέχουν σε ένα τόσο ευρύ φάσμα λειτουργιών:**

***Οι πρωτεΐνες περιέχουν μια μεγάλη σειρά λειτουργικών ομάδων.***

- Οι ομάδες αυτές περιλαμβάνουν αλκοόλες, θειόλες, θειοαιθέρες, καρβοξυλικές ομάδες, καρβαμίδια και ποικιλία βασικών ομάδων.
- Οι περισσότερες από αυτές είναι χημικά δραστικές.
- Όταν συνδυάζονται σε διάφορες αλληλουχίες, οι λειτουργικές αυτές ομάδες ερμηνεύουν το φάσμα των λειτουργιών των πρωτεϊνών.
- Παραδείγματος χάριν, η χημική δραστικότητα που οφείλεται σε τούτες τις ομάδες είναι απαραίτητη για τη λειτουργία των ενζύμων, (πρωτεϊνών οι οποίες καταλύουν ειδικές χημικές αντιδράσεις στα βιολογικά συστήματα)

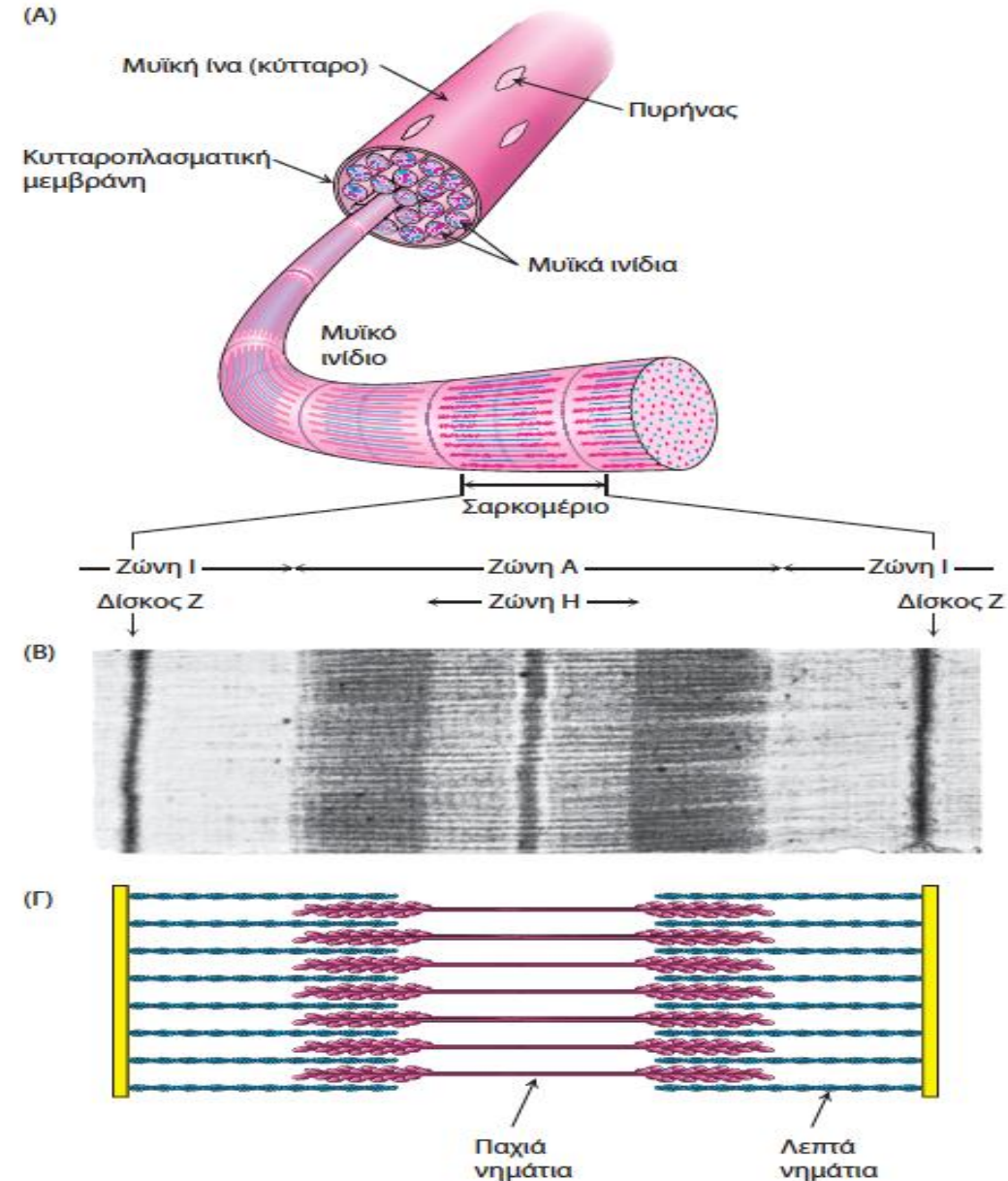
# Πρωτεΐνες

## Τα πιο πολυδύναμα μακρομόρια στους ζώντες οργανισμούς

Βασικές ιδιότητες των πρωτεϊνών τις επιτρέπουν να συμμετέχουν σε ένα τόσο ευρύ φάσμα λειτουργιών: Οι πρωτεΐνες μπορούν να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους και με άλλα βιολογικά μακρομόρια, για να δημιουργήσουν πολύπλοκα συγκροτήματα.

- ❑ Στα συγκροτήματα αυτά μπορούν να δράσουν συνεργειακά και να εμφανίσουν ιδιότητες που δεν έχουν τα ανεξάρτητα μακρομόρια.
- ❑ Παραδείγματα τέτοιων συγκροτημάτων: οι μακρομοριακές μηχανές που επιτυγχάνουν την ακριβή αντιγραφή του DNA, τη μεταγωγή σήματος μέσα στο κύτταρο, καθώς και τη συστολή του μυϊκού κυττάρου.

**ΕΙΚΟΝΑ 2.2** Ένα πολύπλοκο συγκρότημα πρωτεϊνών. (Α) Ένα μυϊκό κύτταρο περιέχει πολλαπλά μυϊκά ινίδια, κάθε ένα από τα οποία αποτελείται από πολλαπλές επαναλήψεις ενός πολύπλοκου συγκροτήματος πρωτεϊνών που είναι γνωστό ως σαρκομέριο. (Β) Το πρότυπο των ζωνών του σαρκομερίου, που εμφανίζεται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, οφείλεται (Γ) στη διασύνδεση νηματίων που αποτελούνται από πολλές ξεχωριστές πρωτεΐνες. [(Β) Ευγενική προσφορά του Dr. Hugh Huxley.]





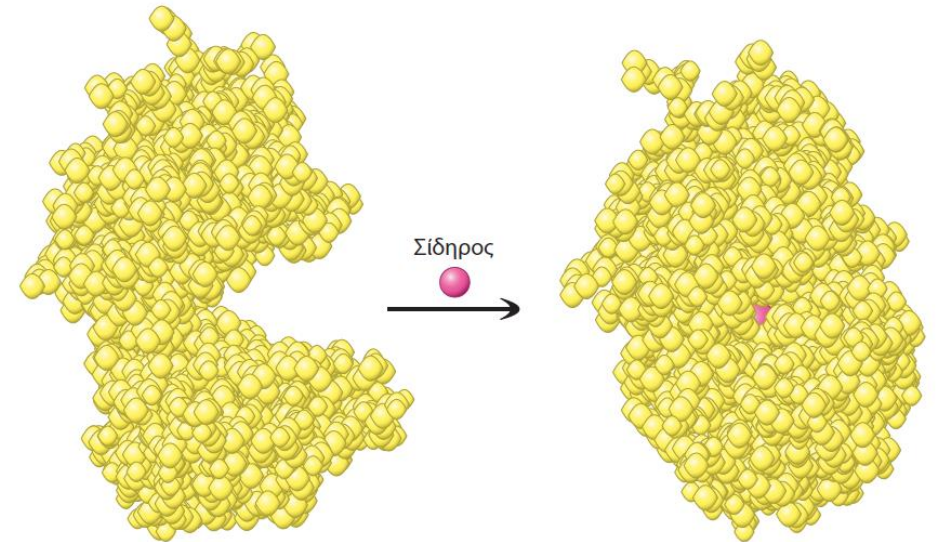
# Πρωτεΐνες

## Τα πιο πολυδύναμα μακρομόρια στους ζώντες οργανισμούς

Βασικές ιδιότητες των πρωτεϊνών τις επιτρέπουν να συμμετέχουν σε ένα τόσο ευρύ φάσμα λειτουργιών:

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

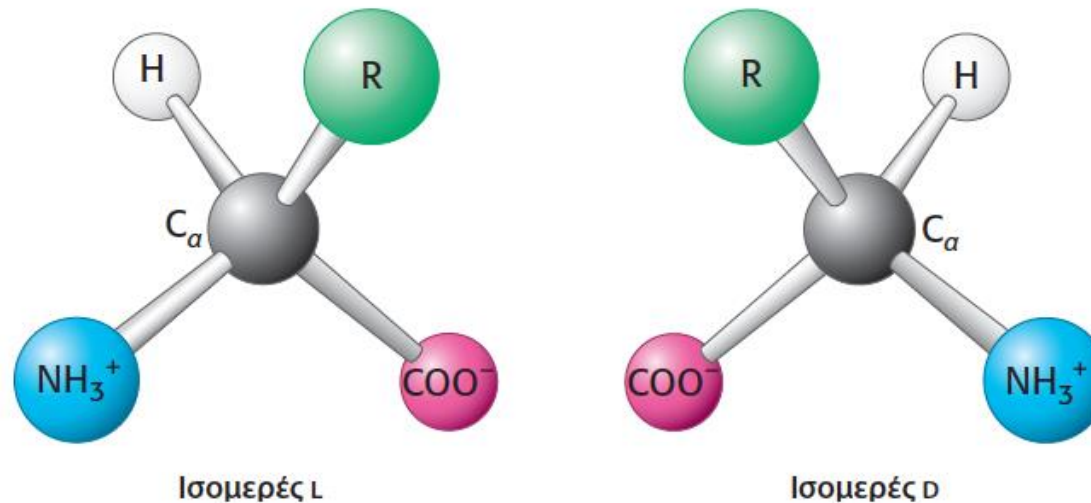
- ❑ Μπορούν να λειτουργήσουν ως δομικά στοιχεία του κυτταρικού σκελετού (της ενδοκυτταρικής «σκαλωσιάς») ή του συνδετικού ιστού.
- ❑ Τμήματα των πρωτεϊνών που παρουσιάζουν περιορισμένη ευκαμψία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αρθρωτά τμήματα, ελατήρια ή μοχλοί.
- ❑ Αλλαγές στη στερεοδιάταξη των πρωτεϊνών επιτρέπουν τη ρυθμισμένη συγκρότηση μεγαλύτερων πρωτεϊνικών συμπλόκων καθώς και τη μεταβίβαση πληροφοριών μεταξύ κυττάρων αλλά και στο εσωτερικό τους.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.3 Ευκαμψία και λειτουργία.** Η πρωτεΐνη λακτοφερίνη όταν δεσμεύει σίδηρο αλλάζει δομή, επιτρέποντας έτσι σε άλλα μόρια να ξεχωρίσουν το μόριο που έχει σίδηρο από εκείνο που δεν έχει. [Σχεδιασμένο από 1 LFH.pdb και 1 LFG.pdb.]

## Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

- ❑ Τα αμινοξέα είναι οι δομικές μονάδες των πρωτεϊνών.
- ❑ Ένα  $\alpha$ -αμινοξύ αποτελείται από ένα κεντρικό άτομο άνθρακα, που λέγεται  $\alpha$ -άνθρακας, συνδεδεμένο με μια αμινική ομάδα, μια καρβοξυλική ομάδα, ένα άτομο υδρογόνου και μια χαρακτηριστική ομάδα R.
- ❑ Η ομάδα R πολλές φορές ονομάζεται *πλευρική αλυσίδα*.
- ❑ Έχοντας τέσσερις διαφορετικές ομάδες συνδεδεμένες στο τετράεδρο του ατόμου του  $\alpha$ -άνθρακα, τα  $\alpha$ -αμινοξέα είναι *χειρόμορφα* (chiral): μπορεί δηλαδή να υπάρχουν σε μία από δύο μορφές που αποτελούν η μια κατοπτρικό είδωλο της άλλης, και ονομάζονται L και D ισομερές.



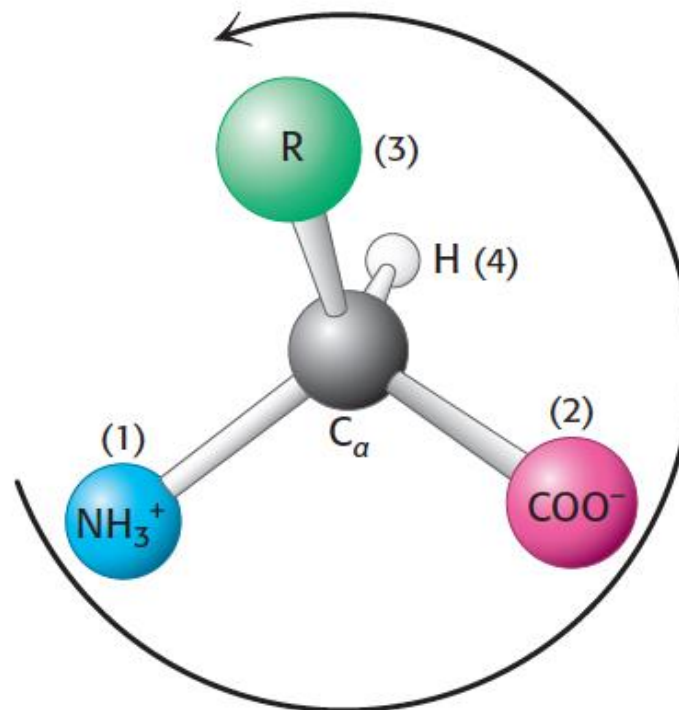
**ΕΙΚΟΝΑ 2.4 Τα L- και D- ισομερή των αμινοξέων.** Το γράμμα R αναφέρεται στην πλευρική αλυσίδα. Τα ισομερή L- και D- είναι το ένα κατοπτρικό είδωλο του άλλου.



# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

- ❑ Μόνο τα L-αμινοξέα απαντούν στις πρωτεΐνες.
- ❑ Για όλα σχεδόν τα αμινοξέα, το L ισομερές έχει απόλυτη διαμόρφωση S και όχι R.
- ❑ Είναι πιθανό να αποτελεί συνέπεια τυχαίας επιλογής.
- ❑ Φαίνεται ότι 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.

**ΕΙΚΟΝΑ 2.5** Στις πρωτεΐνες απαντούν μόνο L-αμινοξέα. Όλα σχεδόν τα L-αμινοξέα έχουν απόλυτη διαμόρφωση S. Το βέλος δείχνει τη φορά από τον υποκαταστάτη με τη μεγαλύτερη προς τη μικρότερη προτεραιότητα, η οποία φορά είναι αντίθετη από εκείνη των δεικτών του ρολογιού και επομένως το χειρόμορφο κέντρο έχει διαμόρφωση S.

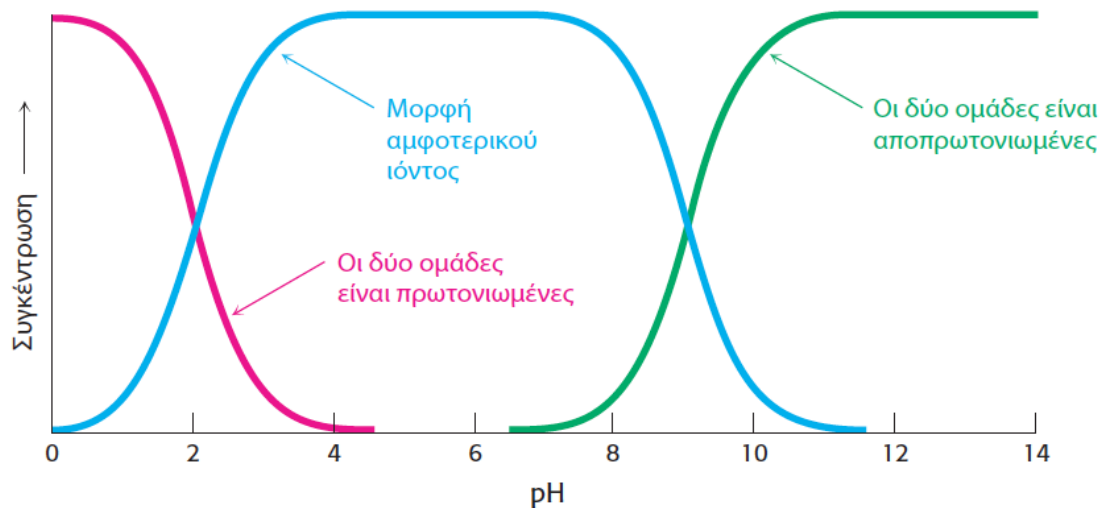
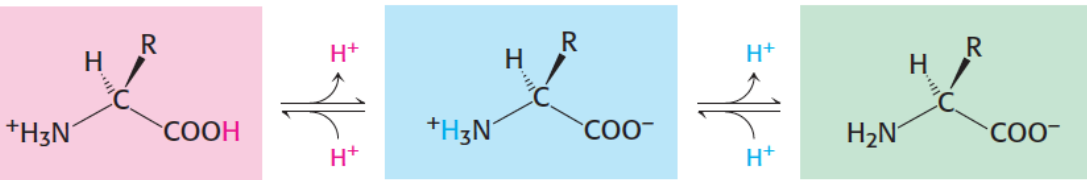


## Σημείωση για τη διάκριση μεταξύ των στερεοϊσομερών

Η προτεραιότητα στους τέσσερις διαφορετικούς υποκαταστάτες ενός ασύμμετρου ατόμου άνθρακα καθορίζεται ανάλογα με τον ατομικό τους αριθμό. Ο υποκαταστάτης με τη μικρότερη προτεραιότητα, συνήθως το H, είναι ο πιο απομακρυσμένος από τον παρατηρητή. Η διαμόρφωση γύρω από τον άνθρακα μπορεί να είναι S ή R, από τις λατινικές λέξεις sinister (αριστερός) και rectus (δεξιός). Διαμόρφωση S είναι εκείνη στην οποία η φορά από τη μεγαλύτερη προς τη μικρότερη προτεραιότητα είναι αντίθετη προς τη φορά των δεικτών του ρολογιού, ενώ διαμόρφωση R είναι εκείνη στην οποία η πρόοδος ακολουθεί τη φορά των δεικτών του ρολογιού.

# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

- ❑ Τα αμινοξέα σε διάλυμα ουδέτερου pH υπάρχουν κυρίως ως διπολικά ιόντα (που ονομάζονται και αμφοτερικά ιόντα, zwitterions).
- ❑ Στη διπολική μορφή η αμινική ομάδα είναι πρωτονιωμένη ( $-\text{NH}_3^+$ ) και η καρβοξυλική ομάδα είναι αποπρωτονιωμένη ( $-\text{COO}^-$ ).
- ❑ **Ο βαθμός ιοντισμού ενός αμινοξέος ποικίλλει ανάλογα με το pH.**
- ❑ Σε όξινο διάλυμα (π.χ. pH 1), η αμινική ομάδα είναι πρωτονιωμένη ( $-\text{NH}_3^+$ ) και η καρβοξυλική ομάδα δεν έχει διασταθεί ( $-\text{COOH}$ ).



- ❑ 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.

# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

- ❑ Υπάρχουν συνήθως *είκοσι είδη πλευρικών αλυσίδων στις πρωτεΐνες*, οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς:
  - το μέγεθος,
  - το σχήμα,
  - το φορτίο,
  - την ικανότητα σχηματισμού δεσμών υδρογόνου,
  - την υδροφοβικότητα
  - τη χημική αντιδραστικότητα.
- ❑ Όλες οι πρωτεΐνες σε όλα τα είδη –βακτηριακές, αρχαϊκές και ευκαρυωτικές– είναι δομημένες από το ίδιο σύνολο 20 αμινοξέων με πολύ λίγες εξαιρέσεις.
- ❑ Η καταπληκτική ποικιλία των πρωτεϊνικών λειτουργιών είναι αποτέλεσμα της ποικιλομορφίας και της πολυχρηστικότητας αυτών των 20 δομικών στοιχείων.



# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

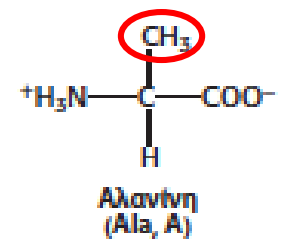
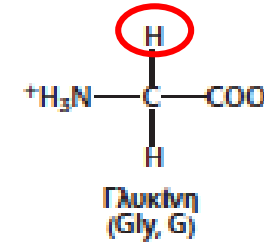
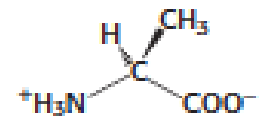
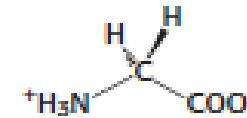
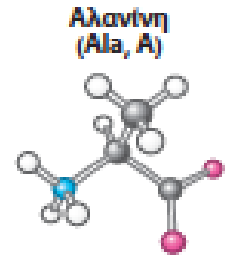
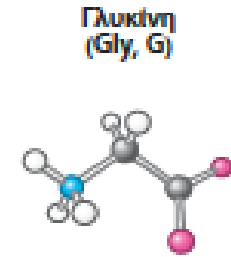
Ταξινόμηση αμινοξέων σε τέσσερις ομάδες, με βάση τα γενικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των πλευρικών τους αλυσίδων R:

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

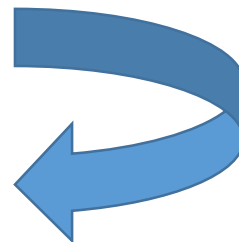
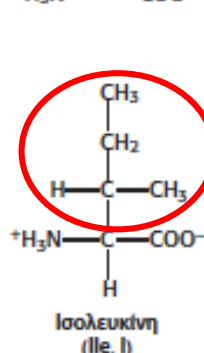
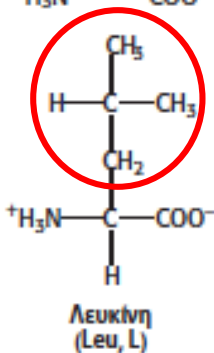
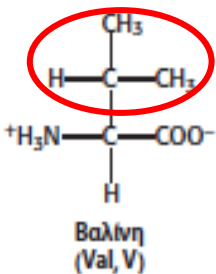
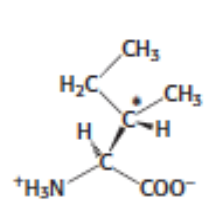
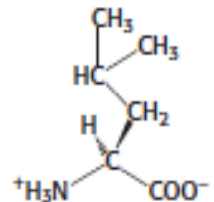
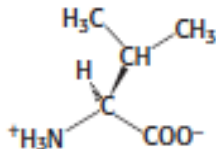
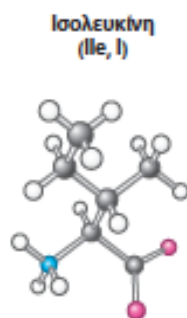
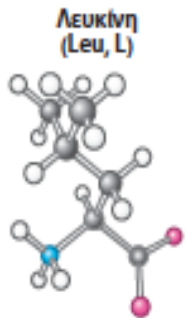
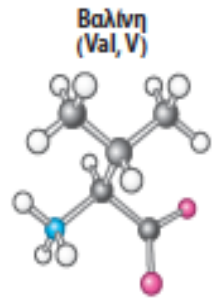
# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

## □ 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).



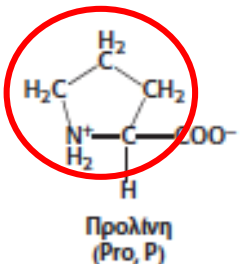
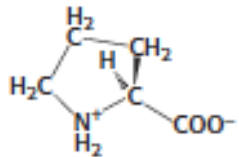
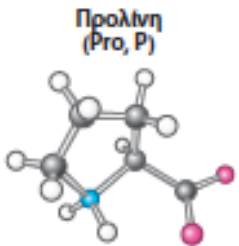
- Η αλανίνη, το επόμενο απλούστερο αμινοξύ, έχει μια μεθυλική ομάδα ( $-\text{CH}_3$ ) για πλευρική αλυσίδα.
- Μεγαλύτερες αλυσίδες υδρογονανθράκων υπάρχουν στη βαλίνη, τη λευκίνη και την ισολευκίνη.



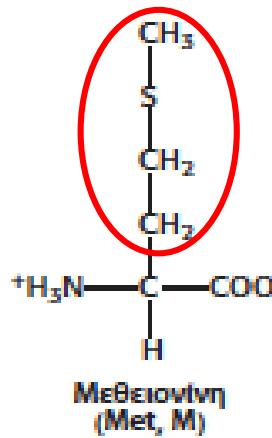
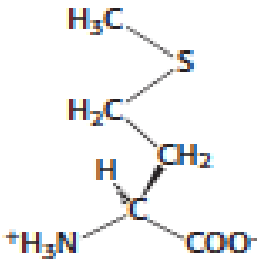
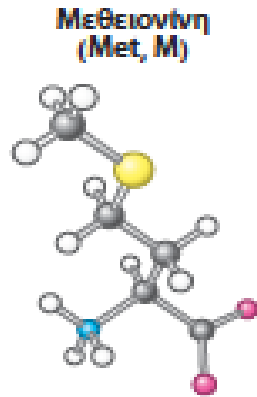
# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

## □ Υδρόφοβα αμινοξέα.

- Η μεθειονίνη έχει μια πλευρική αλυσίδα που είναι κυρίως αλειφατική και περιλαμβάνει μια ομάδα θειοαιθέρα (—S—).
- Η προλίνη έχει επίσης αλειφατική πλευρική αλυσίδα, διαφέρει όμως από τα άλλα μέλη του συνόλου των 20 στο ότι η πλευρική αλυσίδα της συνδέεται τόσο με το άτομο του αζώτου όσο και με το άτομο του α-άνθρακα σχηματίζοντας έναν δακτύλιο πυρρολιδίνης.



- 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.
- Οι μεγαλύτερες αλειφατικές πλευρικές αλυσίδες είναι ιδιαίτερα υδρόφοβες, δηλαδή έχουν την τάση να συναθροίζονται παρά να έρχονται σε επαφή με το νερό.
- Η τριδιάστατη δομή των υδατοδιαλυτών πρωτεϊνών σταθεροποιείται από την τάση των υδρόφοβων ομάδων να βρίσκονται η μία κοντά στην άλλη, τάση που ονομάζεται φαινόμενο υδροφοβικότητας (Κεφάλαιο 1).

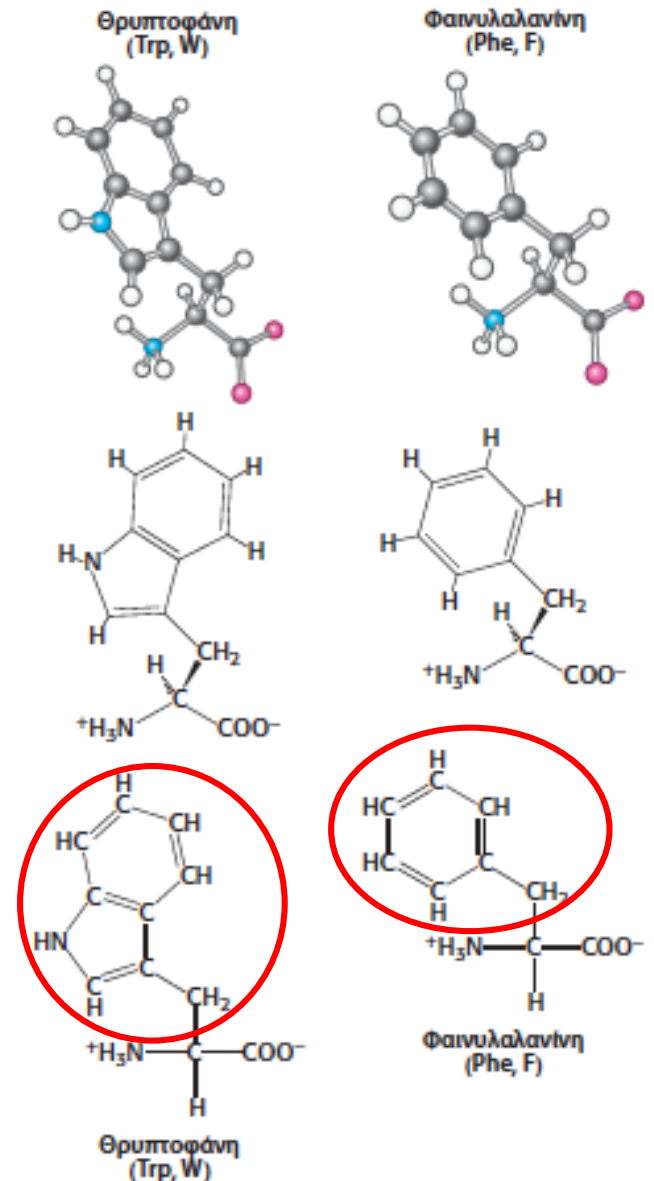




# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

## ☐ Υδρόφοβα αμινοξέα.

- Τα διαφορετικά μεγέθη και σχήματα αυτών των υδρογονανθρακικών ομάδων τους επιτρέπουν να συναθροίζονται σχηματίζοντας συμπαγείς δομές με πολύ λίγους κενούς χώρους.
- 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.

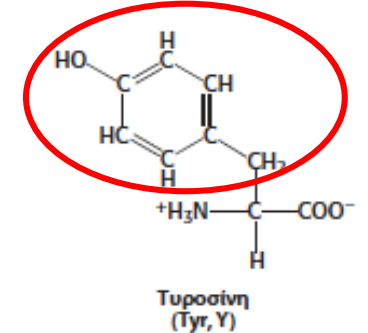
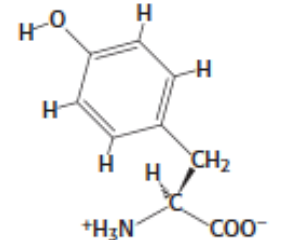
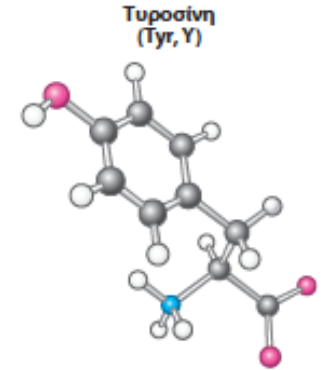
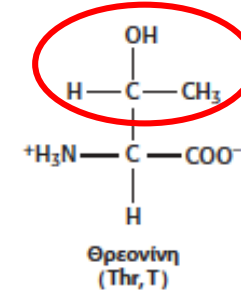
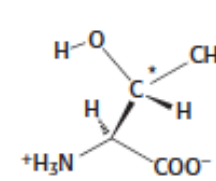
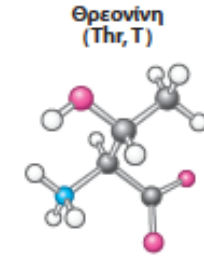
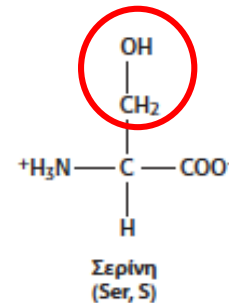
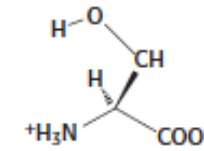
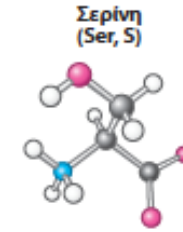


# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

## ❑ Πολικά αμινοξέα.

**Έξι αμινοξέα είναι πολικά αλλά αφόρτιστα.**

- ❑ Τρία αμινοξέα, η *σερίνη*, η *θρεονίνη* και η *τυροσίνη*, περιέχουν υδροξυλικές ομάδες ( $-OH$ ) προσδεμένες σε μια υδρόφοβη πλευρική αλυσίδα.
- ❑ Η *σερίνη* (μια εκδοχή υδροξυλιωμένης αλανίνης).
- ❑ Η *θρεονίνη* μοιάζει με τη *βαλίνη* με μια υδροξυλική ομάδα στη θέση μιας μεθυλικής.
- ❑ Η *τυροσίνη* είναι μια εκδοχή της *φαιτυλαλανίνης* με την υδροξυλομάδα να αντικαθιστά ένα από τα υδρογόνα του αρωματικού δακτυλίου.
- ❑ Η υδροξυλομάδα καθιστά τούτα τα αμινοξέα πολύ πιο υδρόφιλα και αντιδραστικά απ' ό,τι τα υδρόφοβα ανάλογά τους.

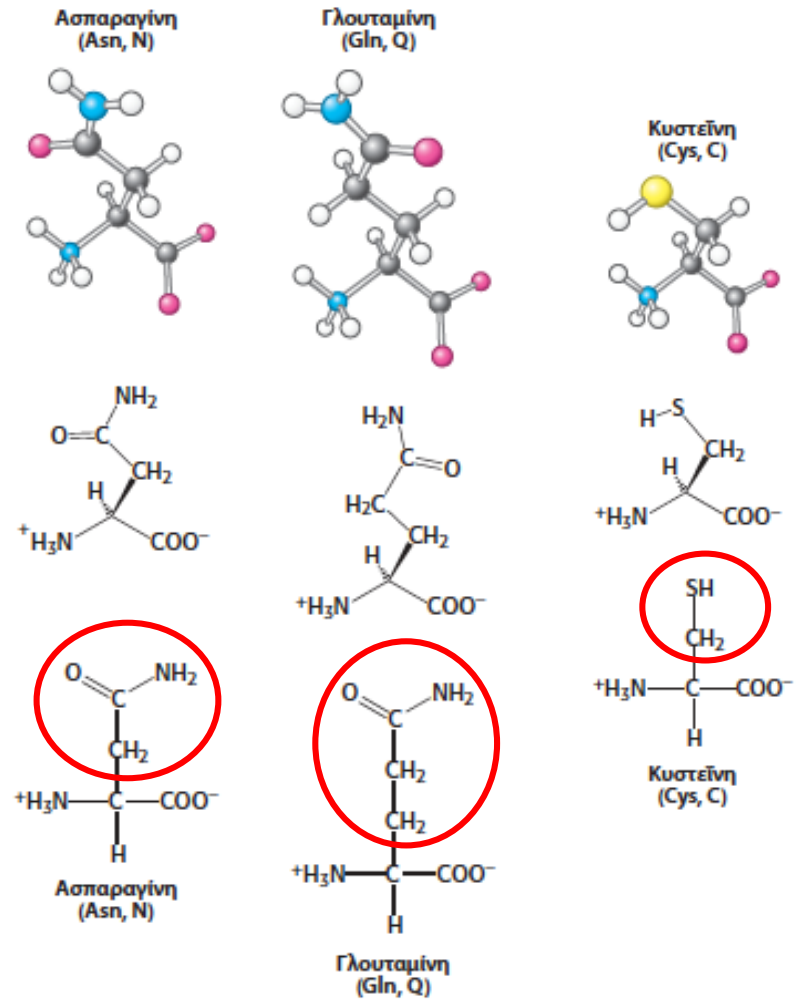


# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

## ❑ Πολικά αμινοξέα.

**Έξι αμινοξέα είναι πολικά αλλά αφόρτιστα.**

- ❑ **Ασπαραγίνη και γλουταμίνη:** δύο αμινοξέα τα οποία περιέχουν μια τελική ομάδα καρβοξυλαμιδίου αντί καρβοξυλικού οξέος. Η πλευρική αλυσίδα της γλουταμίνης είναι μεγαλύτερη κατά μία μεθυλενική ομάδα από εκείνη της ασπαραγίνης.
- ❑ Η **κυστεΐνη** είναι δομικώς όμοια με τη σερίνη αλλά περιέχει μια **σουλφυδρυλική**, ή **θειολική** ( $-SH$ ), ομάδα στη θέση της υδροξυλικής ομάδας ( $-OH$ ). Η σουλφυδρυλική ομάδα είναι πολύ πιο δραστική. Ζεύγη σουλφυδρυλικών ομάδων μπορεί να ενωθούν για να δώσουν δισουλφιδικούς δεσμούς, που είναι ιδιαίτερα σημαντικοί στη σταθεροποίηση μερικών πρωτεϊνών, όπως θα δούμε σύντομα.



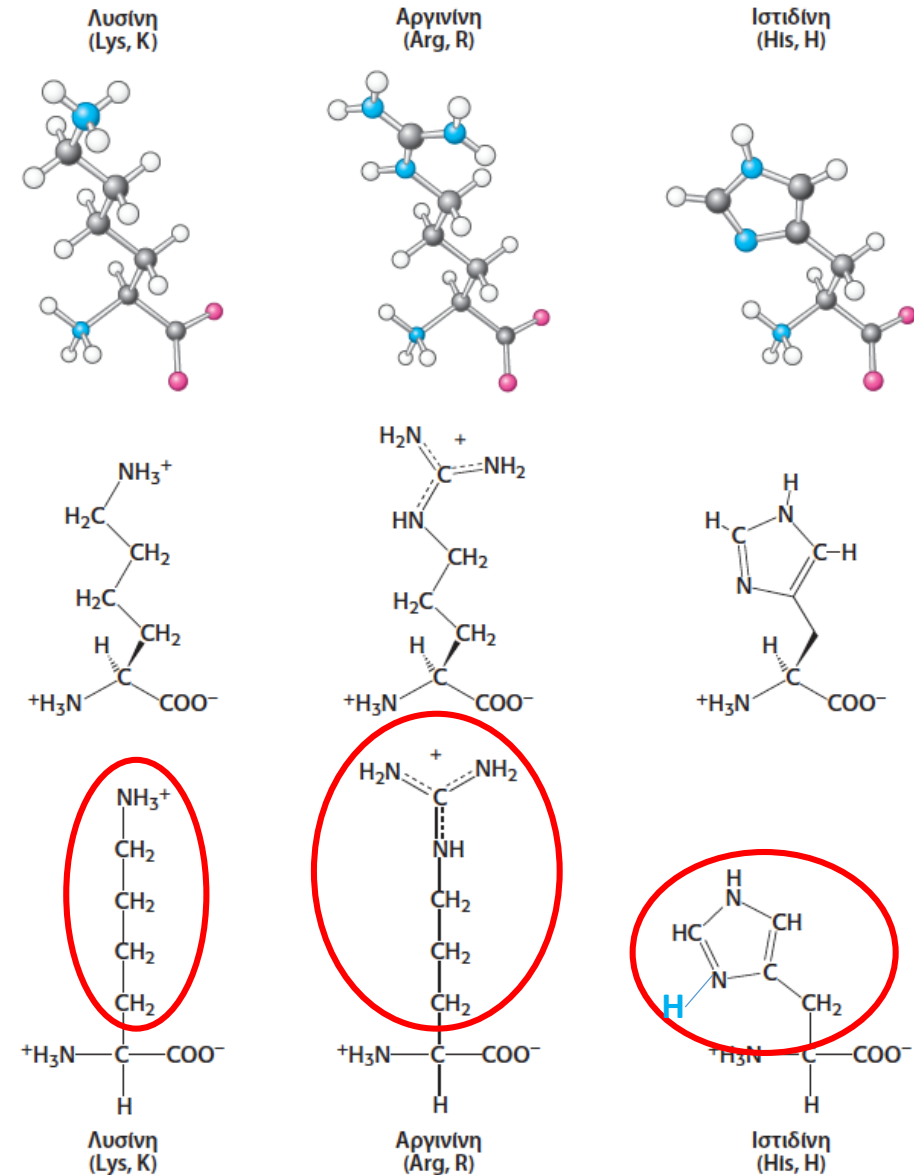


# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

## ☐ Θετικά φορτισμένα αμινοξέα.

**Αμινοξέα με πλήρως θετικά φορτία, κάτι που τα καθιστά ιδιαίτερος υδρόφιλα.**

- ☐ Η λυσίνη και η αργινίνη έχουν σχετικά μακριές πλευρικές αλυσίδες.
- ☐ Η λυσίνη καταλήγει σε πρωτοταγή αμινική ομάδα και η αργινίνη σε γουανιδινική ομάδα.
- ☐ Η ιστοιδίνη περιέχει μια ομάδα ιμιδαζολίου, έναν αρωματικό δακτύλιο που μπορεί να φορτιστεί θετικά.
- ☐ Με τιμή  $pK_a$  κοντά στο 6, η ομάδα του ιμιδαζολίου μπορεί να είναι είτε φορτισμένη θετικά είτε αφόρτιστη σε ουδέτερο pH, ανάλογα με το μικροπεριβάλλον στο οποίο θα βρεθεί.
- ☐ Η ιστοιδίνη απαντά πολύ συχνά στο ενεργό κέντρο ενζύμων, όπου ο ιμιδαζολικός δακτύλιος μπορεί να δεσμεύει και να απελευθερώνει πρωτόνια κατά τη διάρκεια των ενζυμικών αντιδράσεων.

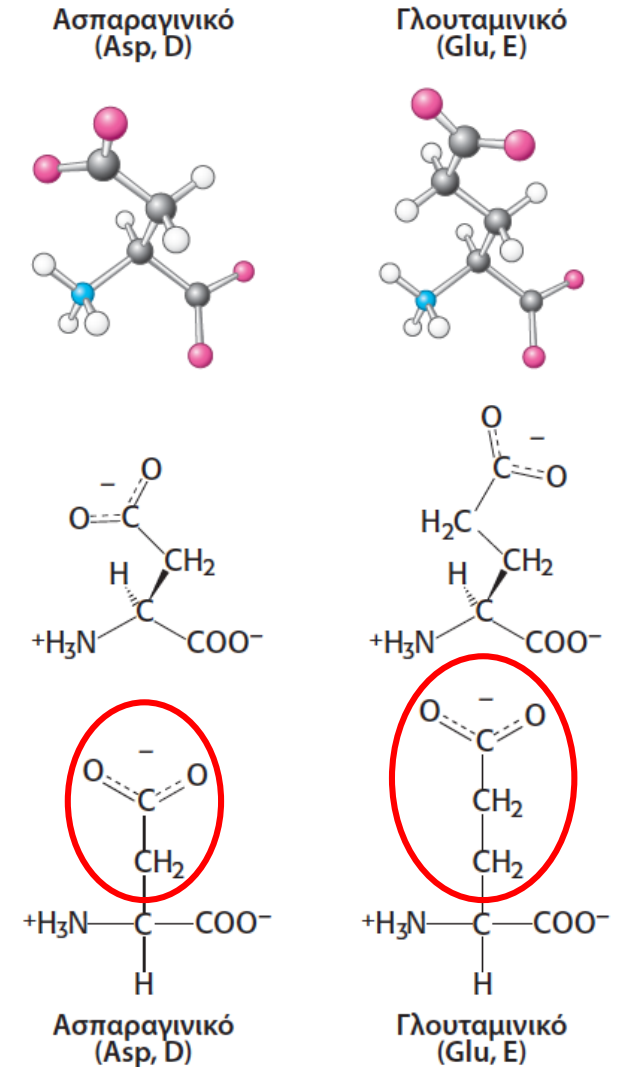


# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

## ❑ Αρνητικά φορτισμένα αμινοξέα.

### Αμινοξέα με όξινες πλευρικές αλυσίδες.

- ❑ Το ασπαραγινικό οξύ και το γλουταμινικό οξύ είναι τα φορτισμένα παράγωγα της ασπαραγίνης και της γλουταμίνης, με μια ομάδα καρβοξυλικού οξέος αντί καρβοξυλαμιδίου.
- ❑ Λέγονται ασπαραγινικό και γλουταμινικό οξύ για να τονιστεί ότι οι πλευρικές τους αλυσίδες είναι τις πιο πολλές φορές αρνητικά φορτισμένες σε φυσιολογικό pH.
- ❑ Σε μερικές πρωτεΐνες, τούτες οι πλευρικές αλυσίδες δέχονται πρωτόνια, και αυτή η ικανότητά τους είναι συχνά ιδιαίτερα σημαντική από λειτουργική άποψη.



ΕΙΚΟΝΑ 2.11 Αρνητικά φορτισμένα αμινοξέα.

# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

- 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
<u>Ασπαραγινικό οξύ</u> <u>Γλουταμινικό οξύ</u>		$\rightleftharpoons$		4,1
<u>Ιστιδίνη</u>		$\rightleftharpoons$		6,0
Τελική α-αμινομάδα		$\rightleftharpoons$		8,0
<u>Κυστεΐνη</u>		$\rightleftharpoons$		8,3
<u>Τυροσίνη</u>		$\rightleftharpoons$		10,9
<u>Λυσίνη</u>		$\rightleftharpoons$		10,8
<u>Αργινίνη</u>		$\rightleftharpoons$		12,5

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

# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων

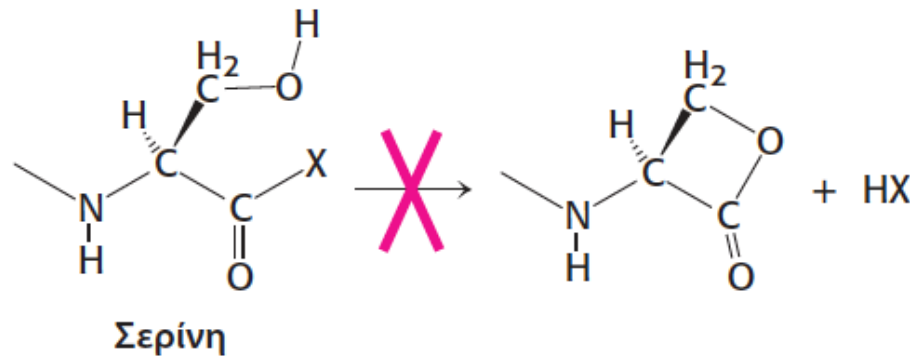
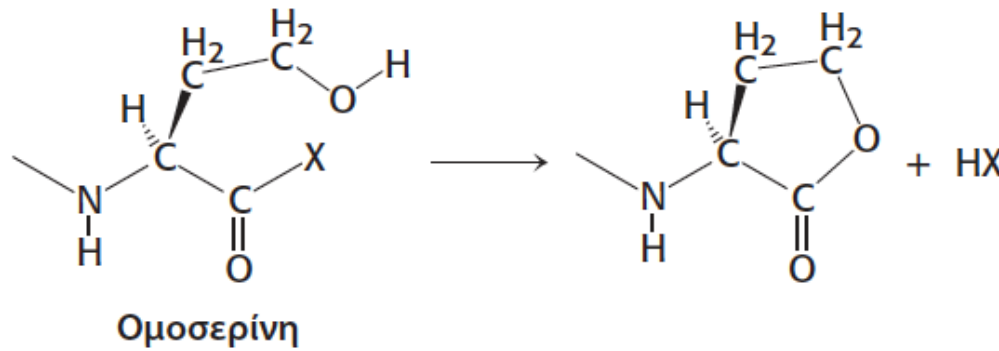
Τα αμινοξέα συχνά συντομογραφούνται με ένα ή με τρία γράμματα.

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



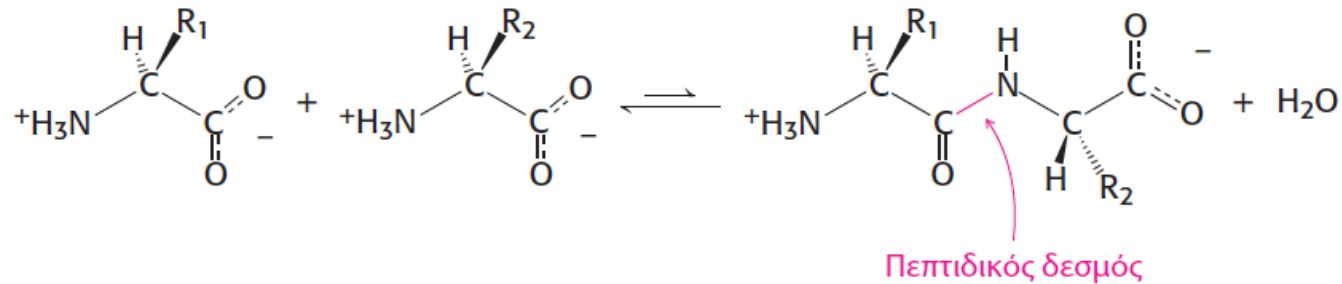
# Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων



**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.

# Πρωτοταγής δομή: τα αμινοξέα συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς για να σχηματίσουν 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  $H_2O$ .

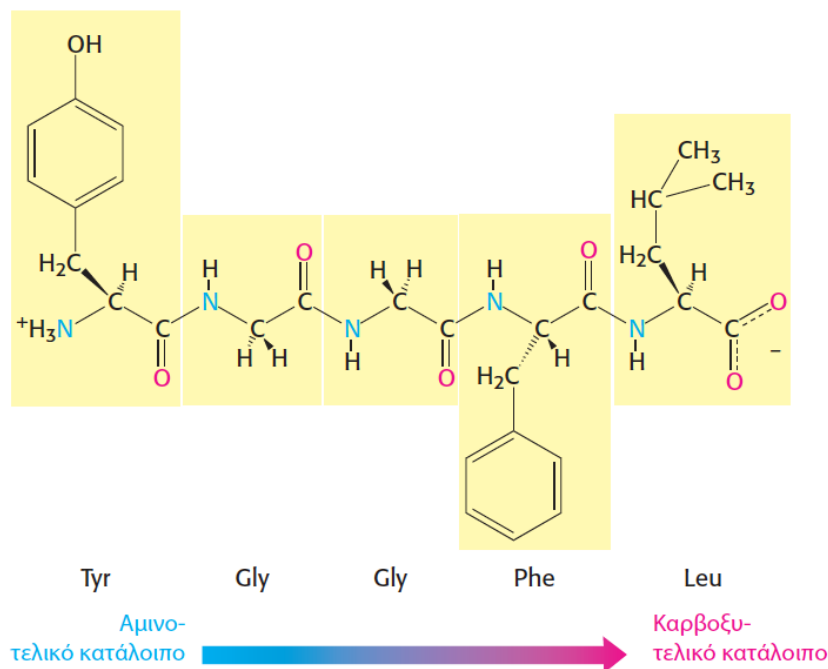


**ΕΙΚΟΝΑ 2.13 Σχηματισμός πεπτιδικού δεσμού.** Η σύνδεση δύο αμινοξέων συνοδεύεται από την απώλεια ενός μορίου ύδατος.

- ❑ Οι πεπτιδικοί δεσμοί είναι κινητικά αρκετά σταθεροί επειδή η ταχύτητα υδρόλυσής τους είναι πάρα πολύ αργή· η διάρκεια ζωής ενός πεπτιδικού δεσμού σε υδατικό διάλυμα, όταν δεν υπάρχει καταλύτης, πλησιάζει τα 1000 χρόνια.

# Πρωτοταγής δομή: τα αμινοξέα συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς για να σχηματίσουν πολυπεπτιδικές αλυσίδες

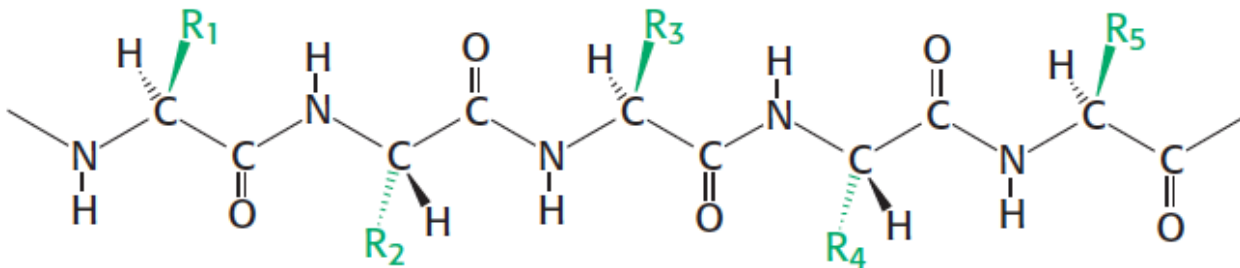
- ❑ Πολυπεπτιδική αλυσίδα: Μια σειρά αμινοξέων που ενώνονται με πεπτιδικούς δεσμούς
- ❑ Κάθε μονάδα αμινοξέος στο πολυπεπτίδιο ονομάζεται κατάλοιπο.
- ❑ Μια πολυπεπτιδική αλυσίδα έχει πολικότητα, τα δύο άκρα της είναι διαφορετικά: μια α-αμινική ομάδα στο ένα άκρο, μια α-καρβοξυλική ομάδα στο άλλο άκρο.
- ❑ Το αμινο-τελικό άκρο → η αρχή της πολυπεπτιδικής αλυσίδας
- ❑ Η αλληλουχία των αμινοξέων της γράφεται αρχίζοντας με το αμινοτελικό κατάλοιπο.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.14** Η αλληλουχία αμινοξέων διαβάζεται προς μία μόνο κατεύθυνση. Η εικόνα του πενταπεπτιδίου Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (YGGFL) δείχνει την αλληλουχία από το αμινο-τελικό προς το καρβοξυ-τελικό άκρο. Αυτό το πενταπεπτίδιο, η λευκινω-εγκεφαλίνη, είναι ένα ενδογενές οπιοειδές που τροποποιεί την αντίληψη του πόνου από τον εγκέφαλο. Το αντίθετο πενταπεπτίδιο, το Leu-Phe-Gly-Gly-Tyr (LFGGY), είναι ένα διαφορετικό μόριο που δεν ασκεί καμία επίδραση στον εγκέφαλο.

# Πρωτοταγής δομή: τα αμινοξέα συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς για να σχηματίσουν πολυπεπτιδικές αλυσίδες

- ❑ 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.
- ❑ Κάθε κατάλοιπο έχει μια καρβονυλική ομάδα (C=O), που είναι καλός δέκτης δεσμών υδρογόνου και μια αμιδική ομάδα (NH), η οποία είναι καλός δότης δεσμών υδρογόνου.
- ❑ Αυτές οι ομάδες αλληλεπιδρούν τόσο μεταξύ τους όσο και με λειτουργικές ομάδες των πλευρικών αλυσίδων, σταθεροποιώντας έτσι συγκεκριμένες δομές.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.15** Οι συνιστώσες της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Η πολυπεπτιδική αλυσίδα αποτελείται από έναν σταθερό κορμό (με μαύρο χρώμα) και μια ποικιλία πλευρικών αλυσίδων (με πράσινο χρώμα).

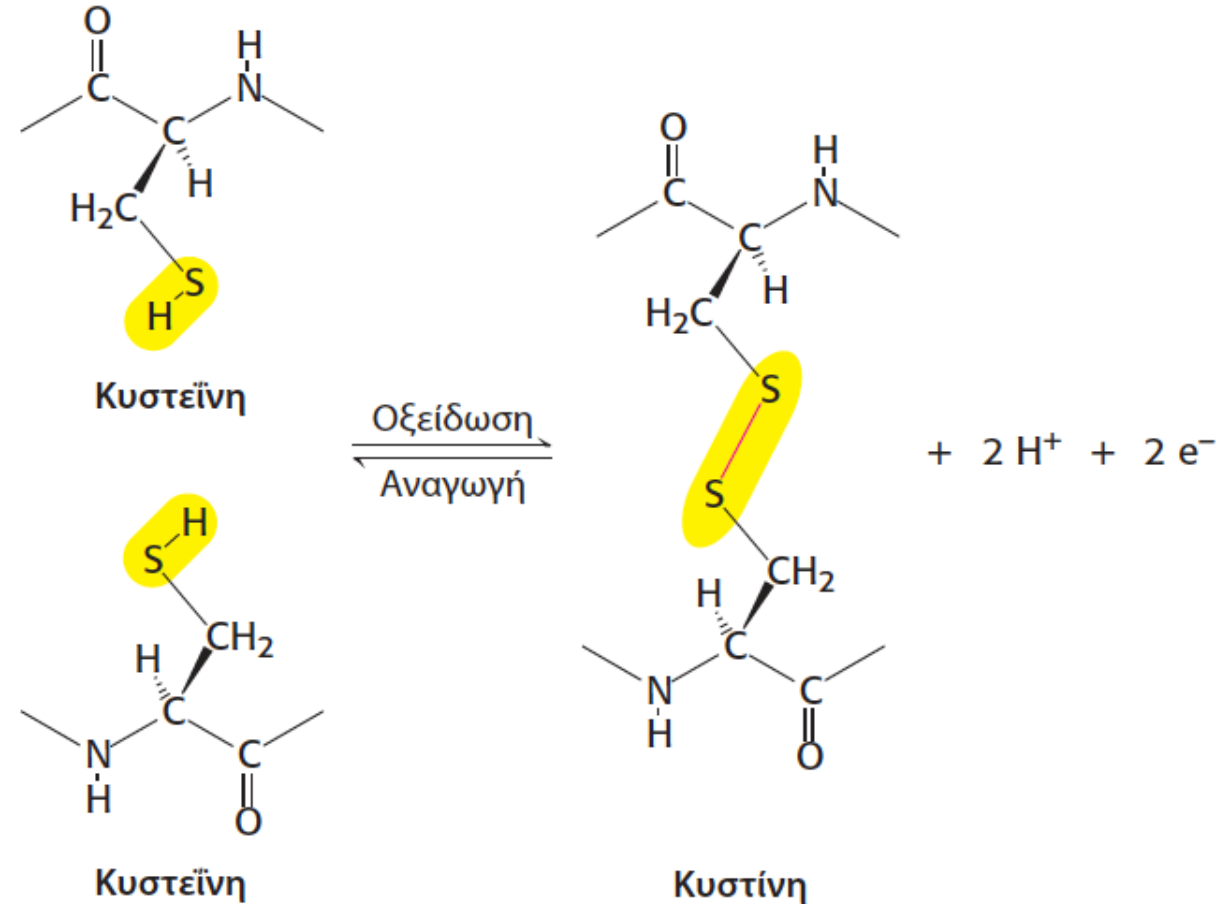


## Πρωτοταγής δομή: τα αμινοξέα συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς για να σχηματίσουν πολυπεπτιδικές αλυσίδες

- ❑ 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  $110 \text{ g mol}^{-1}$  και έτσι 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  $50.000 \text{ dalton}$  ή  $50 \text{ kd}$ .

# Πρωτοταγής δομή: τα αμινοξέα συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς για να σχηματίσουν πολυπεπτιδικές αλυσίδες

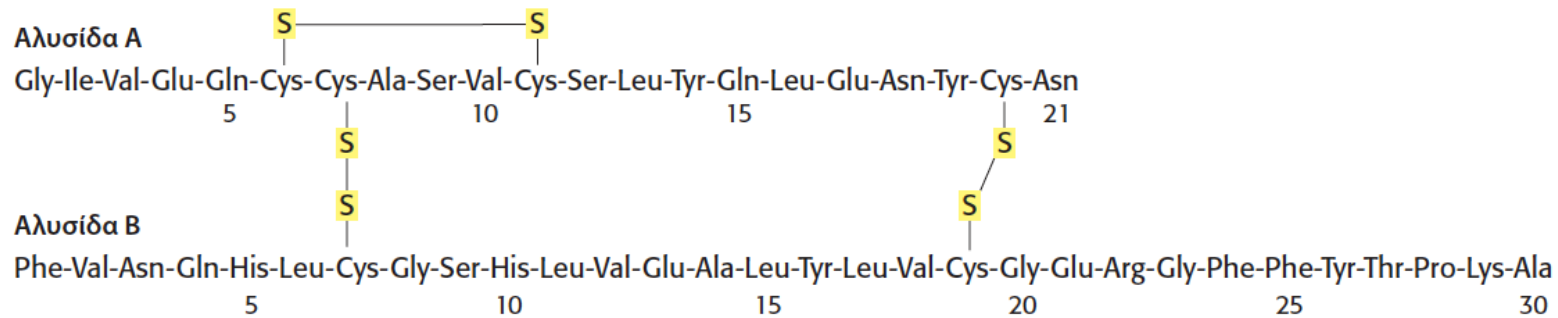
- ❑ Σε μερικές πρωτεΐνες υπάρχουν διασυνδέσεις στη γραμμική πολυπεπτιδική αλυσίδα.
- ❑ Οι πιο κοινές διασυνδέσεις προκύπτουν από τον *δισουλφιδικό δεσμό*, που σχηματίζεται από την οξείδωση ενός ζεύγους καταλοίπων κυστεΐνης.
- ❑ Οι εξωκυτταρικές πρωτεΐνες συχνά έχουν αρκετούς δισουλφιδικούς δεσμούς, στις ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες οι δεσμοί αυτοί συνήθως απουσιάζουν.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.16 Διασυνδέσεις.** Ο σχηματισμός δισουλφιδικού δεσμού από δύο κατάλοιπα κυστεΐνης είναι οξειδωτική αντίδραση.

# Οι πρωτεΐνες έχουν μοναδικές αλληλουχίες αμινοξέων που καθορίζονται από γονίδια

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



ΕΙΚΟΝΑ 2.17 Αλληλουχία αμινοξέων της βόειας ινσουλίνης.

- ❑ Σήμερα γνωρίζουμε ολόκληρη την αλληλουχία αμινοξέων για περισσότερες από 2.000.000 πρωτεΐνες.
- ❑ **Κάθε πρωτεΐνη έχει μια μοναδική και απόλυτα καθορισμένη αλληλουχία αμινοξέων – αυτή είναι και η πρωτοταγής δομή της.**

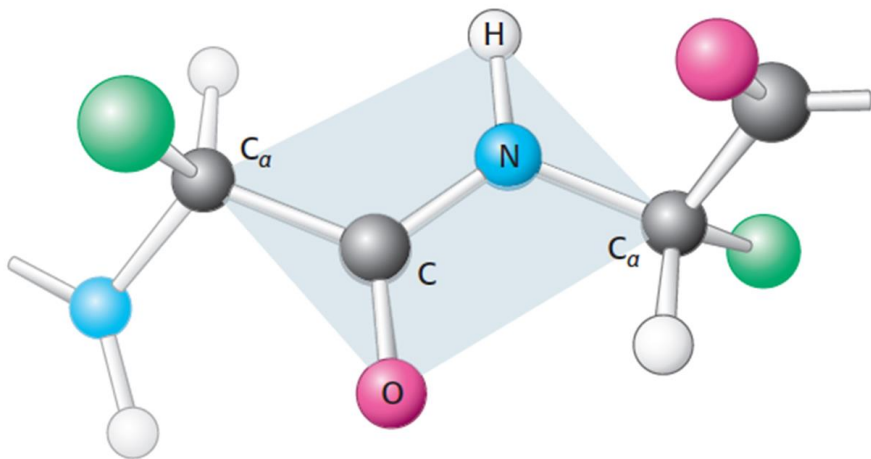
## Οι πρωτεΐνες έχουν μοναδικές αλληλουχίες αμινοξέων που καθορίζονται από γονίδια

- ❑ Η αλληλουχία νουκλεοτιδίων του DNA προσδιορίζει τη συμπληρωματική αλληλουχία νουκλεοτιδίων στο RNA, που με τη σειρά της καθορίζει την αλληλουχία των αμινοξέων μιας πρωτεΐνης.
- ❑ Κάθε ένα από τα 20 αμινοξέα κωδικεύεται από μία ή περισσότερες ειδικές αλληλουχίες τριών νουκλεοτιδίων.
- ❑ Η γνώση της αμινοξικής αλληλουχίας μιας πρωτεΐνης είναι σημαντική για αρκετούς λόγους.
  1. Απαραίτητη για την κατανόηση του μηχανισμού δράσης της.
  2. Οι αλληλουχίες των αμινοξέων καθορίζουν τις τριδιάστατες δομές των πρωτεϊνών.
  3. Τροποποιήσεις στην αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης μπορούν να οδηγήσουν σε μη φυσιολογική λειτουργία της και πρόκληση νόσου.
  4. Η αλληλουχία μιας πρωτεΐνης αποκαλύπτει πολλά για την εξελικτική ιστορία της



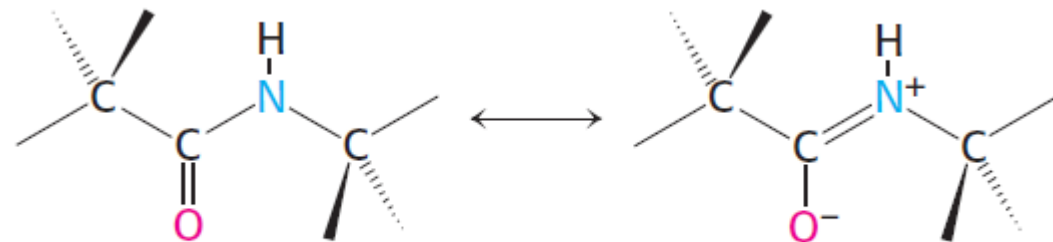
# Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι εύκαμπτες αλλά έχουν καθορισμένη στερεοδιάταξη

- ❑ 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 ( $C_\alpha$ , C, O, N, H και  $C_\alpha$ ) 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.



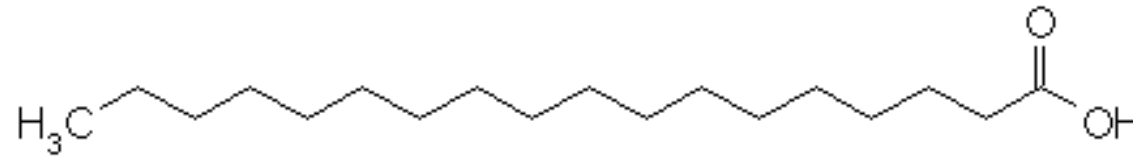
**Δομές συντονισμού του πεπτιδικού δεσμού**

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

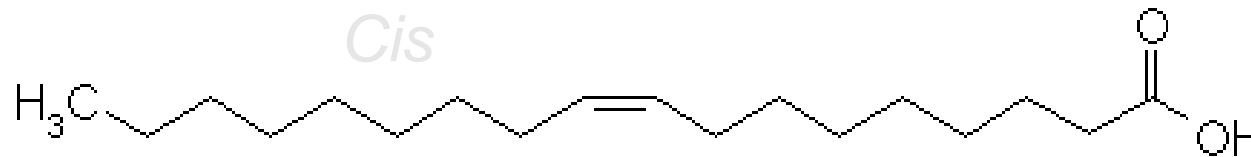
# cis και trans δομές

Δύο τύποι κορεσμένα και ακόρεστα

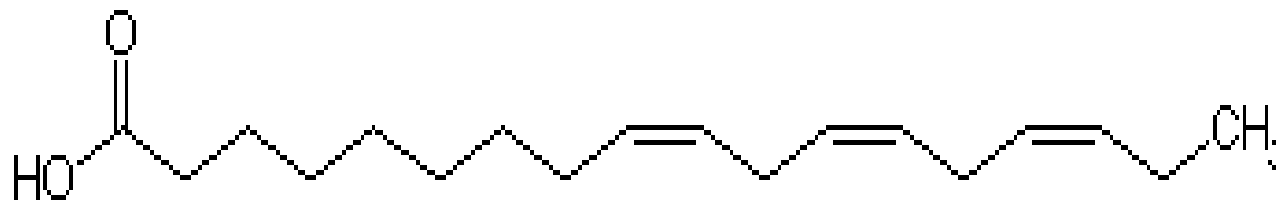
Κορεσμένα



Ακόρεστα



Πολυακόρεστα



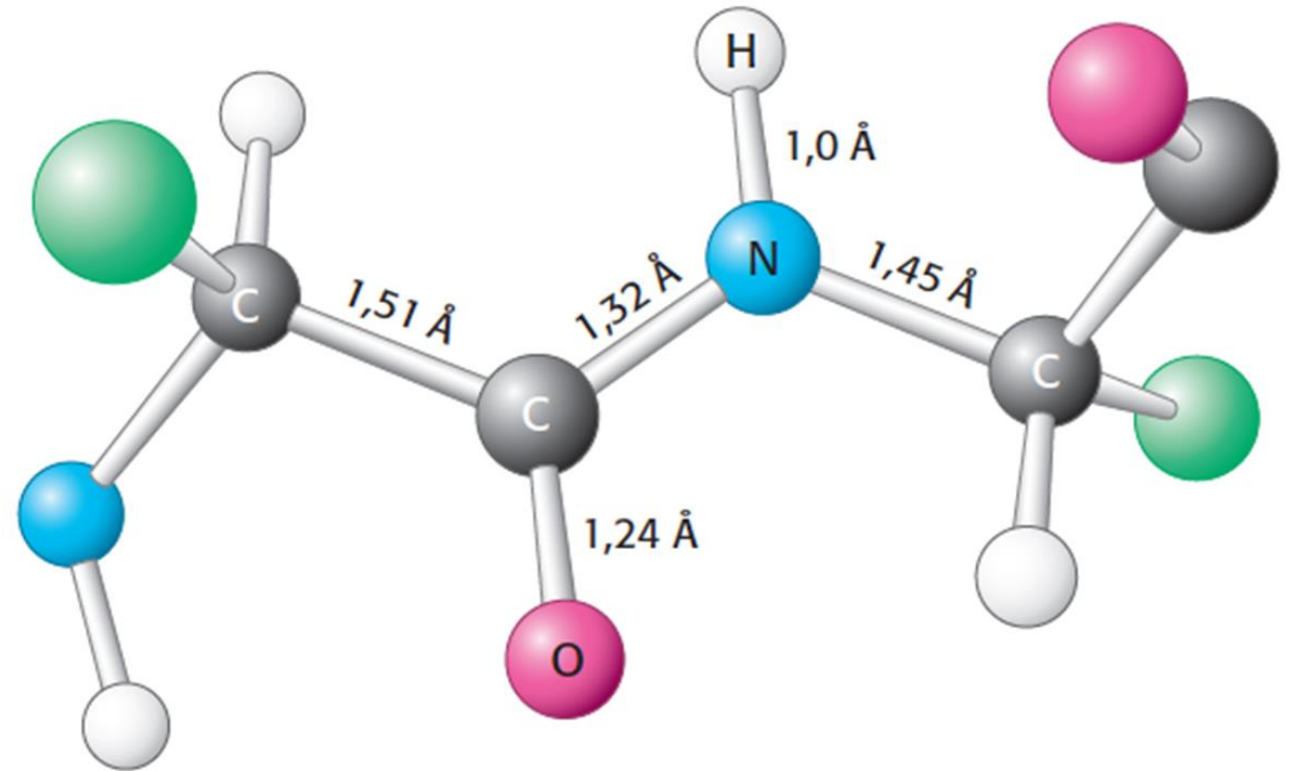
*Cis ;*

ή

*Trans ;*

## Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι εύκαμπτες αλλά έχουν καθορισμένη στερεοδιάταξη

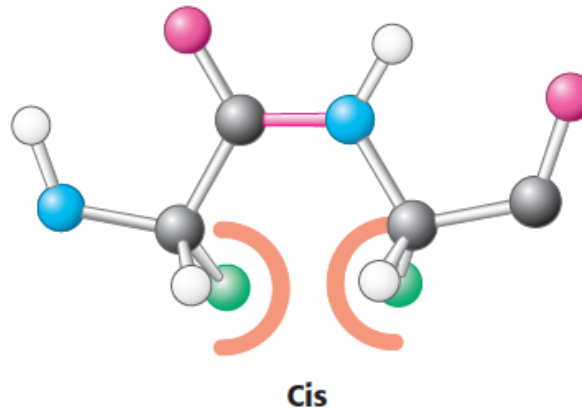
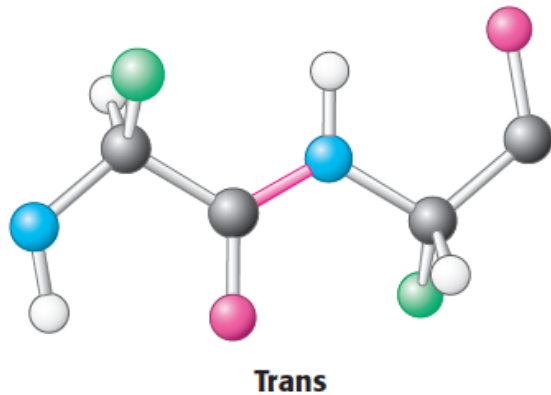
- Η απόσταση C—N σε έναν πεπτιδικό δεσμό είναι 1,32 Å, δηλαδή μια τιμή που βρίσκεται μεταξύ των αναμενόμενων για έναν απλό δεσμό C—N (1,49 Å) και για έναν διπλό δεσμό C=N (1,27 Å).
- Ο πεπτιδικός δεσμός δεν έχει φορτίο, επιτρέποντας έτσι στα πολυμερή των αμινοξέων που συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς να δημιουργήσουν συμπαγείς σφαιρικές κατασκευές.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.19** Τυπικές αποστάσεις μέσα σε μια πεπτιδική μονάδα. Η πεπτιδική μονάδα εμφανίζεται εδώ σε διαμόρφωση trans (ετερόπλευρη).

## Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι εύκαμπτες αλλά έχουν καθορισμένη στερεοδιάταξη

- ❑ Υπάρχουν δύο πιθανές διαμορφώσεις για έναν επίπεδο πεπτιδικό δεσμό.
- ❑ Στη διαμόρφωση trans, τα δύο άτομα α-άνθρακα βρίσκονται σε αντίθετες θέσεις σε σχέση με τον πεπτιδικό δεσμό.
- ❑ Στη διαμόρφωση cis, αυτές οι ομάδες βρίσκονται στην ίδια πλευρά του πεπτιδικού δεσμού. Όλοι σχεδόν οι πεπτιδικοί δεσμοί των πρωτεϊνών είναι trans.



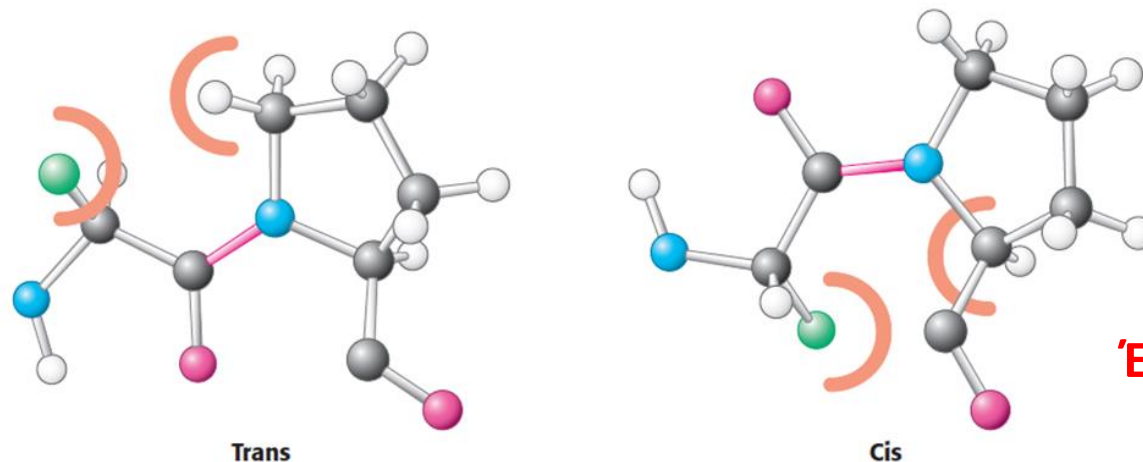
**ΕΙΚΟΝΑ 2.20** Πεπτιδικοί δεσμοί trans και cis. Η μορφή trans ευνοείται ιδιαίτερα διότι στη μορφή cis υπάρχουν προβλήματα στερικών συγκρούσεων, που υποδεικνύονται με τα πορτοκαλί ημικύκλια.



# 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  $\phi$ .
- ❑ Η γωνία περιστροφής γύρω από τον δεσμό ατόμου α-άνθρακα και της καρβονυλικής ομάδας ονομάζεται  $\psi$ .

**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.

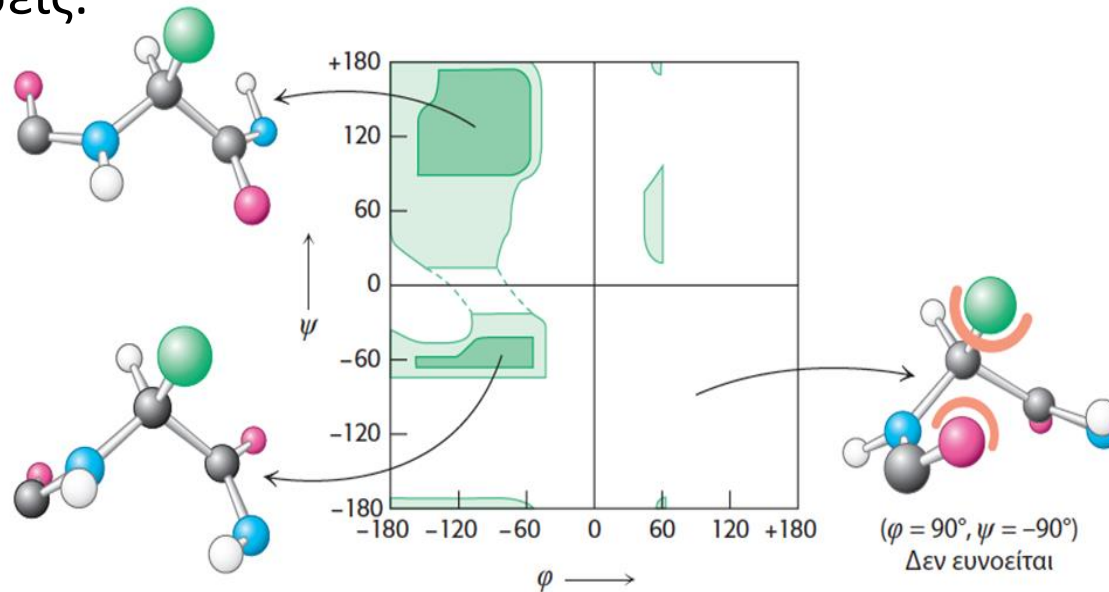


Έως εδώ 1<sup>η</sup> Νοεμ18

# Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι εύκαμπτες αλλά έχουν καθορισμένη στερεοδιάταξη

- ❑ Ποιοι συνδυασμοί είναι, όμως, δυνατοί για τις γωνίες  $\phi$  και  $\psi$ ;
- ❑ 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  $\phi$  και  $\psi$  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  $\phi$  και  $\psi$ . Οι τιμές  $\phi$  και  $\psi$  είναι περιορισμένες λόγω των συγκρούσεων μεταξύ ατόμων. Οι επιτρεπτές τιμές  $\phi$  και  $\psi$  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.

## Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι εύκαμπτες αλλά έχουν καθορισμένη στερεοδιάταξη

- ❑ 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.

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

## Δευτεροταγής δομή:

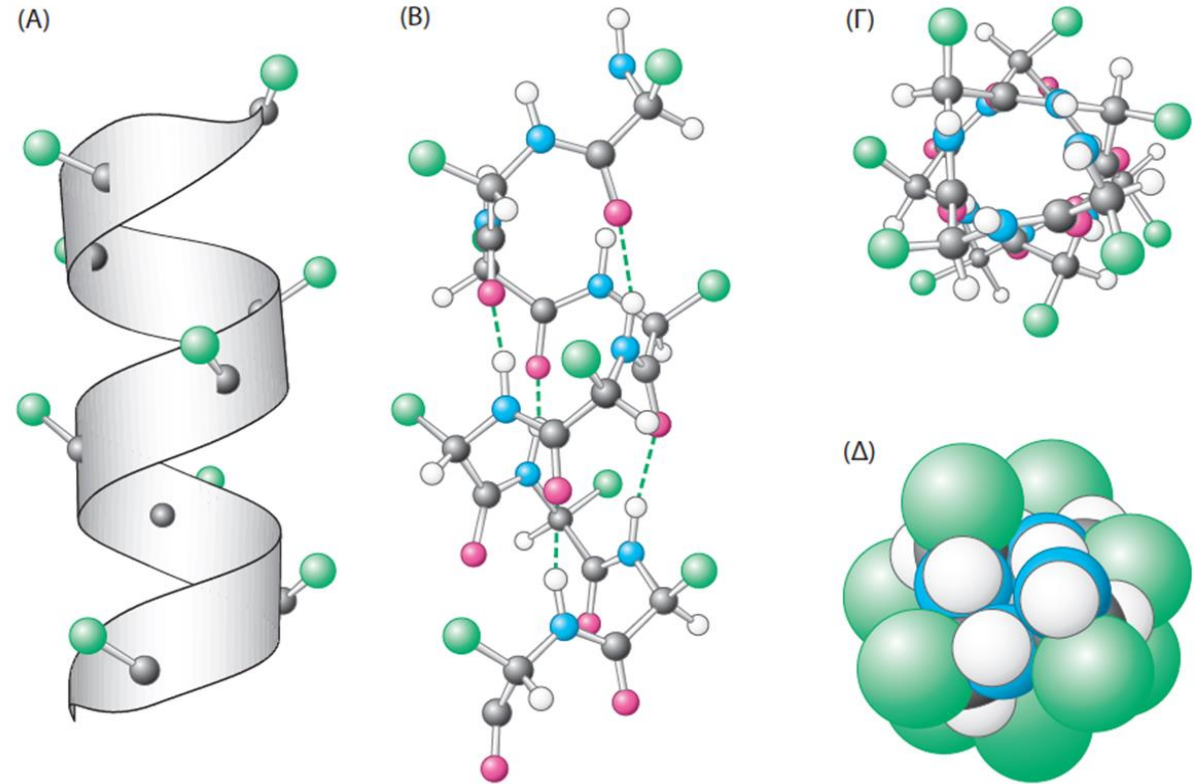
**οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες μπορούν να αναδιπλώνονται σε κανονικές δομές όπως η α-έλικα, η β-πτυχωτή επιφάνεια, οι στροφές και οι θηλιές.**

- ❑ 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:

Η  $\alpha$ -έλικα είναι μια δομή σπειράματος που σταθεροποιείται με ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου

- ❑ Δομή  $\alpha$ -έλικας: ραβδόμορφη
- ❑ Ο σπειραματοειδής κορμός  $\rightarrow$  εσωτερικό της ράβδου και οι πλευρικές αλυσίδες  $\rightarrow$  προς τα έξω, σε μια ελικοειδή διάταξη.
- ❑ Η  $\alpha$ -έλικα σταθεροποιείται από δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των ομάδων NH και CO της κύριας αλυσίδας.



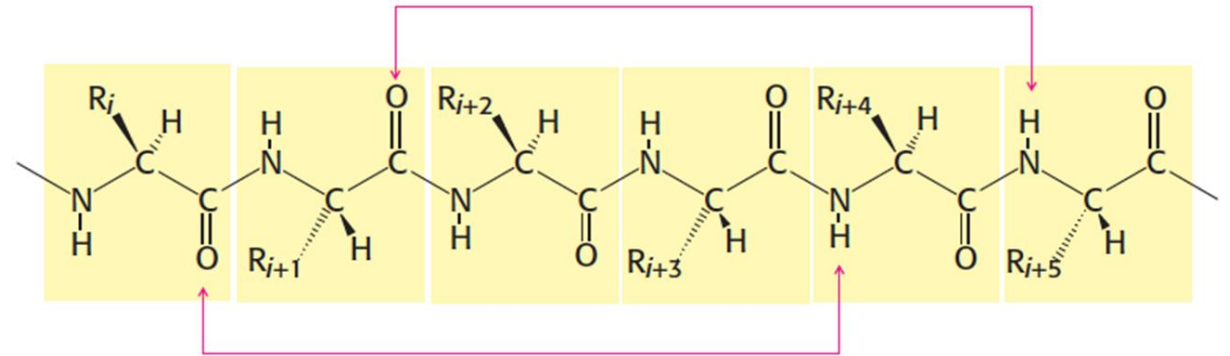
**ΕΙΚΟΝΑ 2.24 Η δομή μιας  $\alpha$ -έλικας.** (Α) Η απεικόνιση κορδέλας στην οποία ξεχωρίζουν τα άτομα  $\alpha$ -άνθρακα και οι πλευρικές αλυσίδες (πράσινο). (Β) Μια πλάγια όψη του μοντέλου με σφαίρες και ράβδους, όπου διακρίνονται οι δεσμοί υδρογόνου (διακεκομμένες γραμμές) μεταξύ των ομάδων NH και CO. (Γ) Παρατηρώντας από το άκρο της έλικας και παράλληλα προς τον άξονα, βλέπουμε τον περιελιγμένο κορμό να σχηματίζει το εσωτερικό της έλικας και τις πλευρικές αλυσίδες (πράσινο) να προεξέχουν προς τα έξω. (Δ) Ένα χωροπληρωτικό μοντέλο του (Γ) δείχνει πόσο λίγος κενός χώρος μένει στο κέντρο της έλικας.



## Δευτεροταγής δομή:

**Η  $\alpha$ -έλικα είναι μια δομή σπειράματος που σταθεροποιείται με ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου**

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



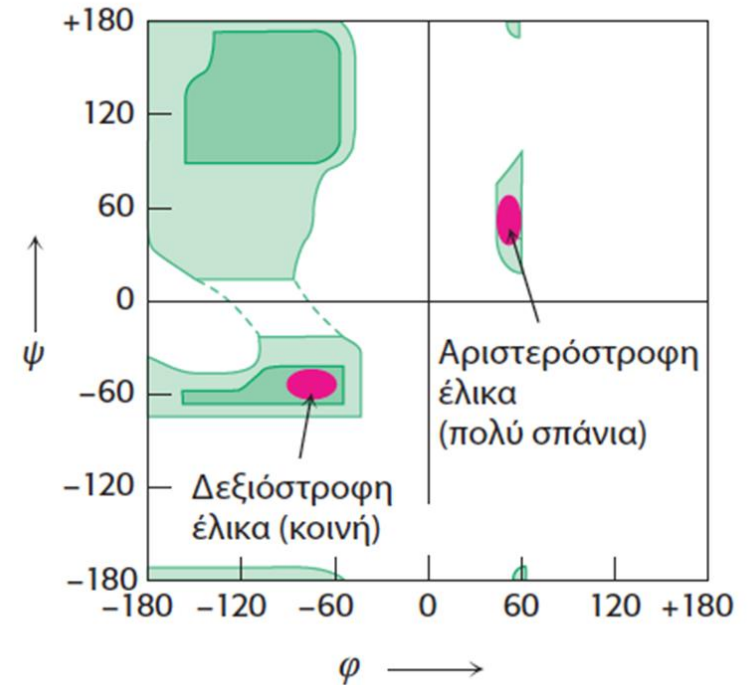
**ΕΙΚΟΝΑ 2.25** Δημιουργία δεσμών υδρογόνου σε μια  $\alpha$ -έλικα. Στην  $\alpha$ -έλικα η ομάδα CO του καταλοίπου  $i$  δημιουργεί έναν δεσμό υδρογόνου με την ομάδα NH του καταλοίπου  $i + 4$ .

- ❑ Ομάδες CO και NH του πολυπεπτιδικού κορμού συνδέονται με δεσμούς υδρογόνου, εκτός από εκείνες που βρίσκονται στα άκρα της  $\alpha$ -έλικας.
- ❑ 3,6 κατάλοιπα αμινοξέων ανά στροφή της έλικας.
- ❑ Κατάλοιπα που απέχουν μεταξύ τους 3-4 θέσεις στην αμινοξική αλληλουχία βρίσκονται αρκετά κοντά το ένα στο άλλο λόγω της δομής της  $\alpha$ -έλικας.
- ❑ Αμινοξέα που απέχουν δύο θέσεις στην αλληλουχία, βρίσκονται το ένα απέναντι από το άλλο στην έλικα και είναι απίθανο να έρθουν σε επαφή.

## Δευτεροταγής δομή:

# Η α-έλικα είναι μια δομή σπειράματος που σταθεροποιείται με ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου

- ❑ Βήμα α-έλικας: το μήκος κατ' άξονα μιας πλήρους στροφής επάνω στην έλικα, 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 έλικα μπορεί να είναι δεξιόστροφη ή αριστερόστροφη.
- ❑ Το διάγραμμα Ramachandran αποκαλύπτει ότι και η δεξιόστροφη και η αριστερόστροφη έλικα αποτελούν επιτρεπτές στερεοδιατάξεις.
- ❑ Οι δεξιόστροφες έλικες είναι ενεργειακά πιο ευνοούμενες γιατί παρουσιάζουν λιγότερες συγκρούσεις μεταξύ των πλευρικών αλυσίδων και του κορμού.

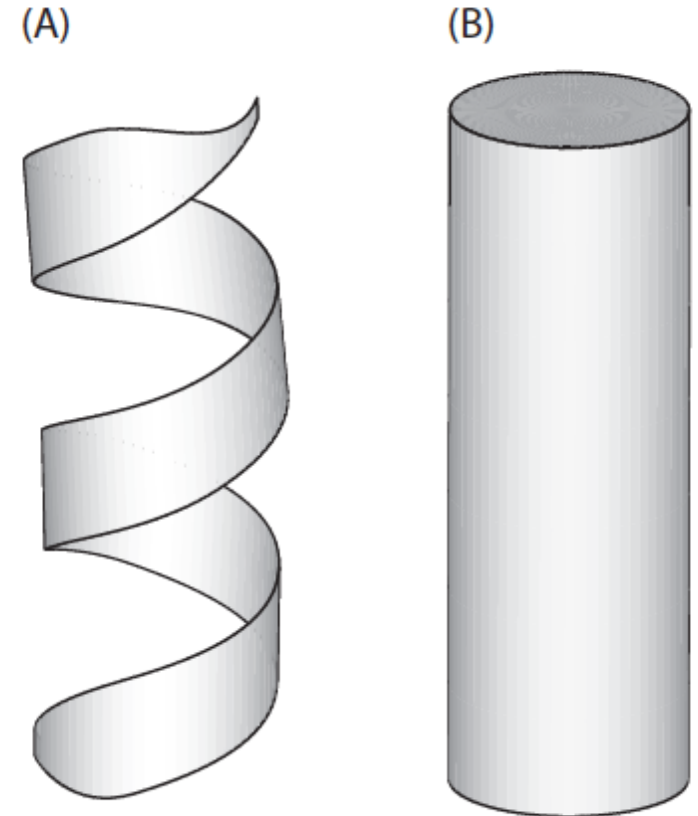


**ΕΙΚΟΝΑ 2.26** Διάγραμμα Ramachandran των ελίκων. Οι δύο μορφές της έλικας, δεξιόστροφη και αριστερόστροφη, βρίσκονται σε περιοχές επιτρεπόμενων στερεοδιατάξεων όταν αναλυθούν κατά Ramachandran. Ωστόσο, σχεδόν όλες οι α-έλικες στις πρωτεΐνες είναι δεξιόστροφες.

## Δευτεροταγής δομή:

# Η α-έλικα είναι μια δομή σπειράματος που σταθεροποιείται με ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου

- ❑ 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.

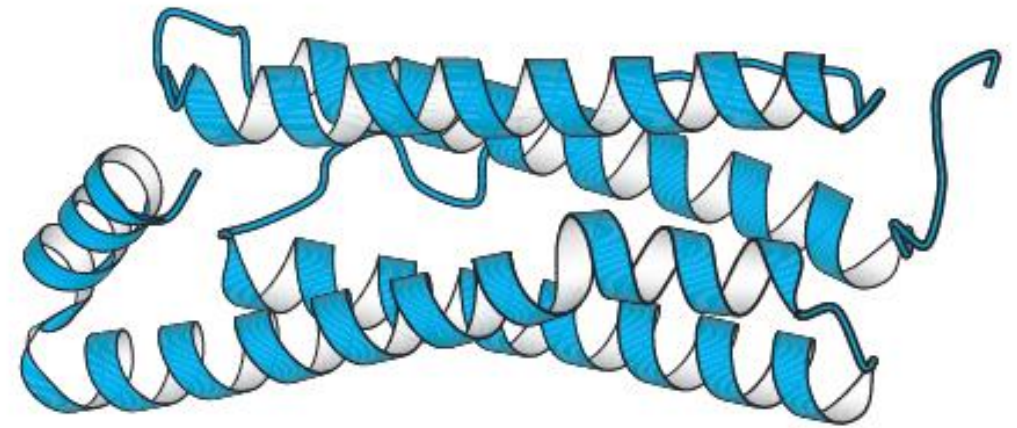


**ΕΙΚΟΝΑ 2.27** Σχηματική απεικόνιση μιας α-έλικας. (A) Απεικόνιση κορδέλας. (B) Απεικόνιση κυλίνδρου.

## Δευτεροταγής δομή:

### Η $\alpha$ -έλικα είναι μια δομή σπειράματος που σταθεροποιείται με ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου

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



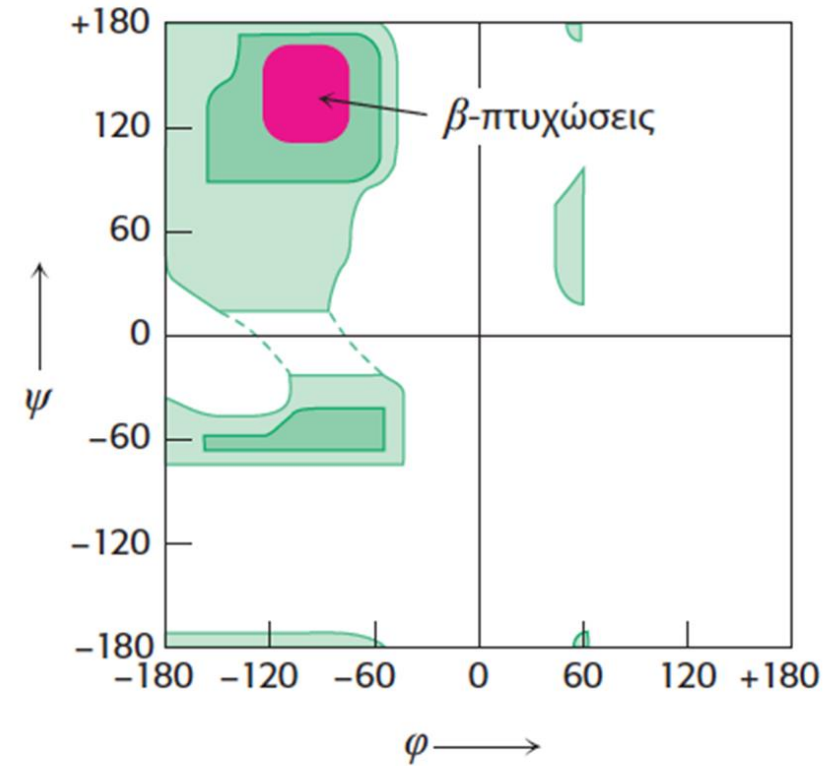
**EIKONA 2.28** Μια πρωτεΐνη με βασική διαμόρφωση  $\alpha$ -έλικας. Η φερριτίνη, μια πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου, σχηματίζεται από δέσμη  $\alpha$ -ελίκων. [Σχεδιασμένο από 1AEW.pdb.]



## Δευτεροταγής δομή:

# Η β-πτυχωτές επιφάνειες σταθεροποιούνται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των πολυπεπτιδικών αλυσίδων

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



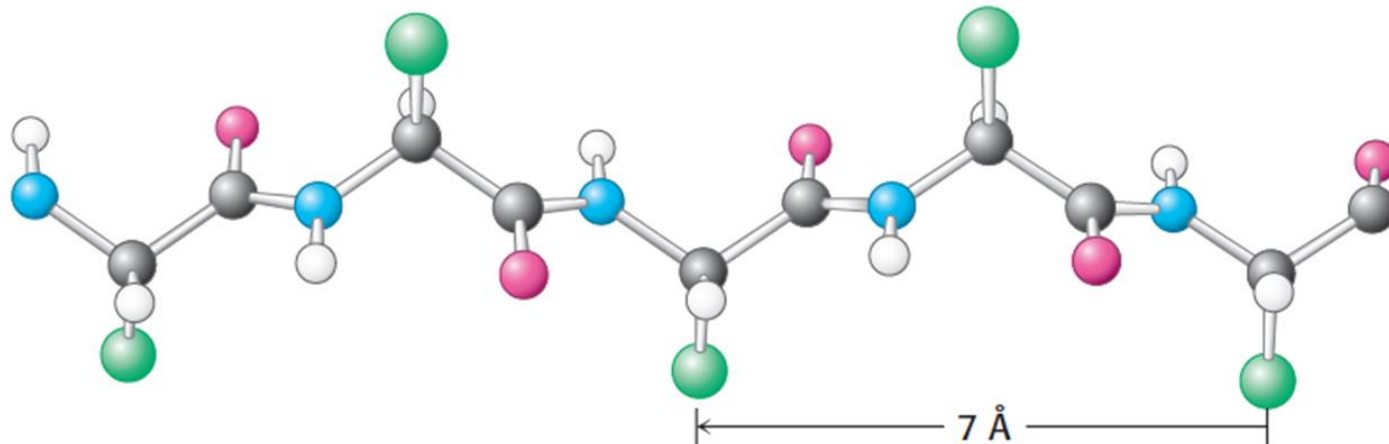
**ΕΙΚΟΝΑ 2.29** Διάγραμμα Ramachandran για τις β-πτυχώσεις. Στην κόκκινη περιοχή του διαγράμματος φαίνονται οι στερεοχημικά επιτρεπτές δομές εκτεταμένων β-πτυχώσεων.



## Δευτεροταγής δομή:

### Η β-πτυχωτές επιφάνειες σταθεροποιούνται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των πολυπεπτιδικών αλυσίδων

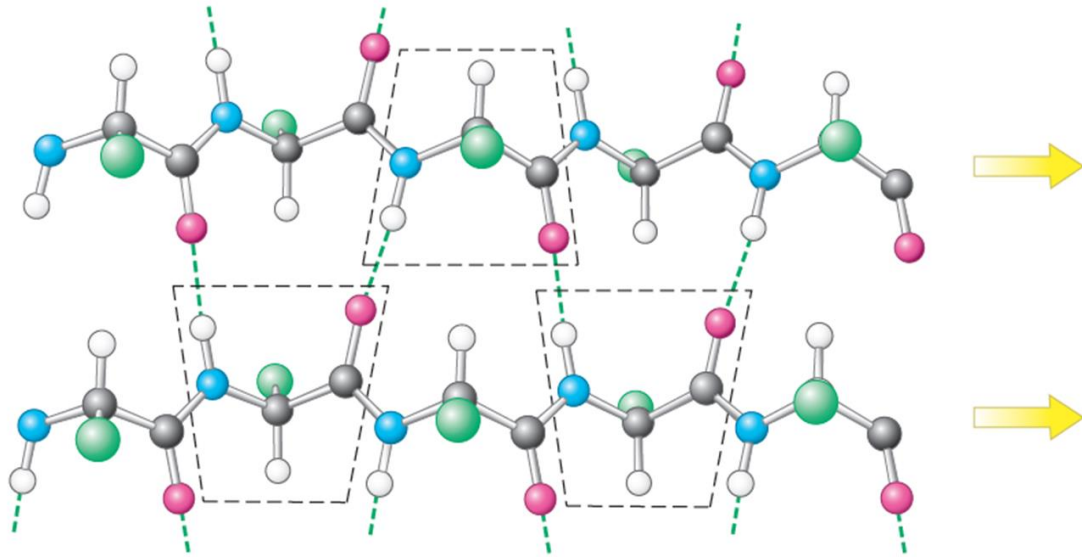
- ❑ Απόσταση μεταξύ γειτονικών αμινοξέων σε μια β-πτυχώση:  $\approx 3,5 \text{ \AA}$  ( $1,5 \text{ \AA}$  α-έλικας).
- ❑ Οι πλευρικές αλυσίδες των γειτονικών αμινοξέων έχουν αντίθετη κατεύθυνση.
- ❑ Μια β-επιφάνεια δημιουργείται όταν δύο ή περισσότερες β-πτυχώσεις, που βρίσκονται η μία δίπλα στην άλλη, συνδεθούν με δεσμούς υδρογόνου.
- ❑ Διαδοχικές β-πτυχώσεις στη β-επιφάνεια: ίδια κατεύθυνση  $\rightarrow$  παράλληλη β-επιφάνεια  
αντίθετη κατεύθυνση  $\rightarrow$  αντιπαράλληλη β-επιφάνεια.



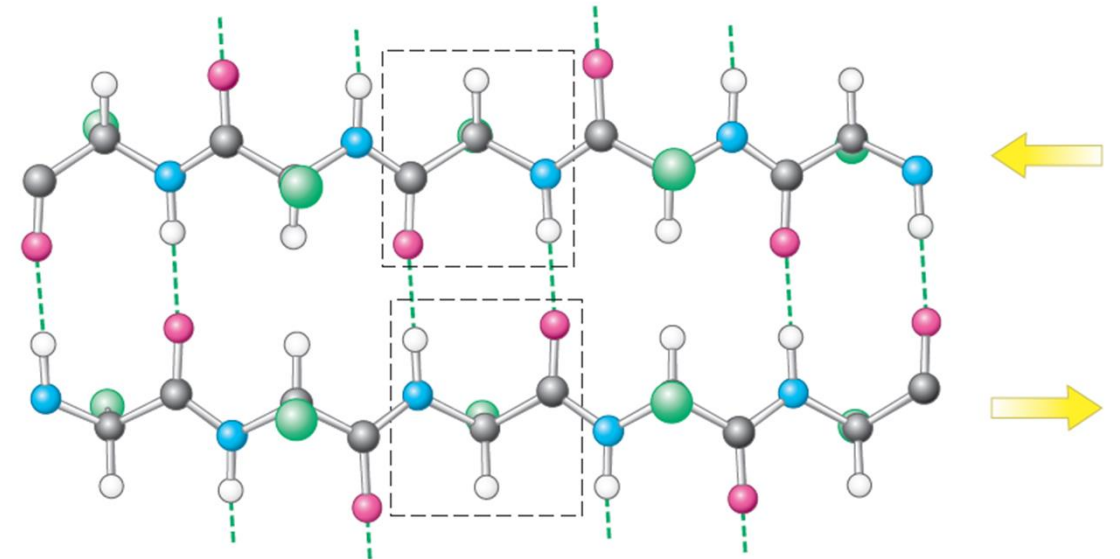
**ΕΙΚΟΝΑ 2.30** Η δομή της β-πτυχώσης. Οι πλευρικές αλυσίδες (πράσινο) βρίσκονται εναλλάξ επάνω και κάτω από το επίπεδο της β-πτυχώσης.

## Δευτεροταγής δομή:

Η β-πτυχωτές επιφάνειες 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.

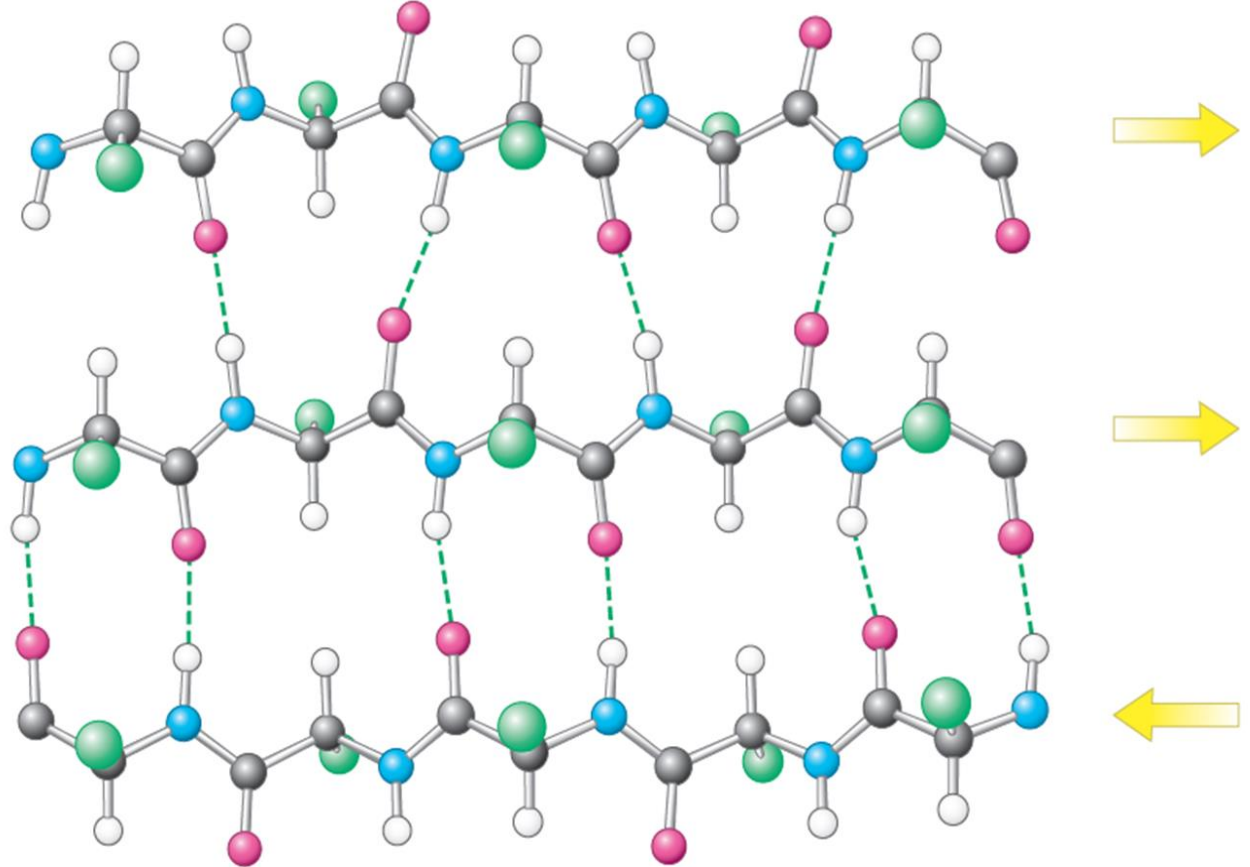


**ΕΙΚΟΝΑ 2.31** Μια αντιπαράλληλη β-επιφάνεια. Οι γειτονικές β-πτυχώσεις έχουν αντίθετες κατευθύνσεις, όπως υποδεικνύουν τα βέλη. Οι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των ομάδων NH και CO συνδέουν το κάθε αμινοξύ με ένα μόνο αμινοξύ στη γειτονική β-πτυχώση, σταθεροποιώντας τη δομή.

## Δευτεροταγής δομή:

# Η β-πτυχωτές επιφάνειες σταθεροποιούνται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των πολυπεπτιδικών αλυσίδων

- ❑ 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.

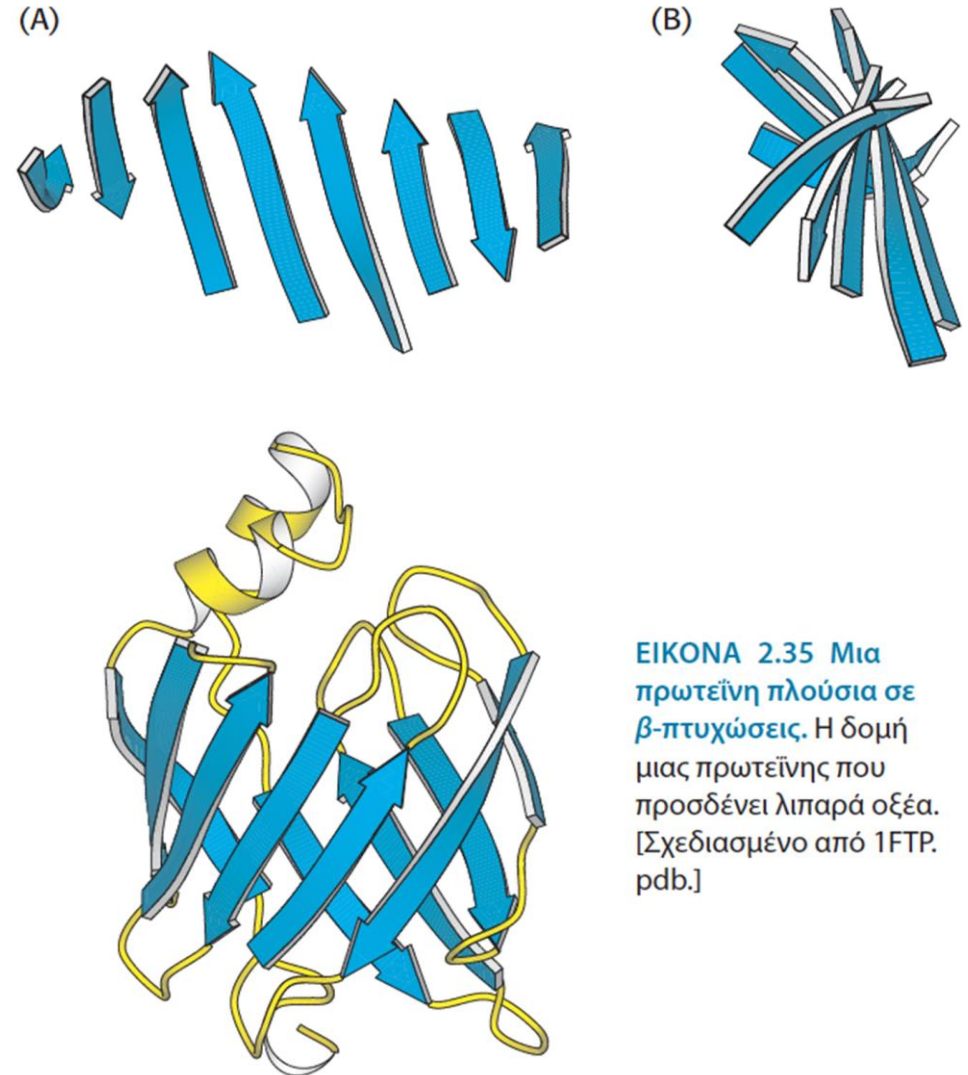


ΕΙΚΟΝΑ 2.33 Δομή μιας μεικτής β-πτυχωτής επιφάνειας. Τα βέλη υποδεικνύουν την κατεύθυνση κάθε β-πύχωσης.

## Δευτεροταγής δομή:

# Η β-πτυχωτές επιφάνειες σταθεροποιούνται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των πολυπεπτιδικών αλυσίδων

- ❑ 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.
- ❑ β-επιφάνεια: σημαντικό δομικό συστατικό πολλών πρωτεϊνών.
- ❑ Οι πρωτεΐνες που δεσμεύουν τα λιπαρά οξέα (σημαντικές για τον μεταβολισμό των λιπιδίων) αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από β-επιφάνειες.



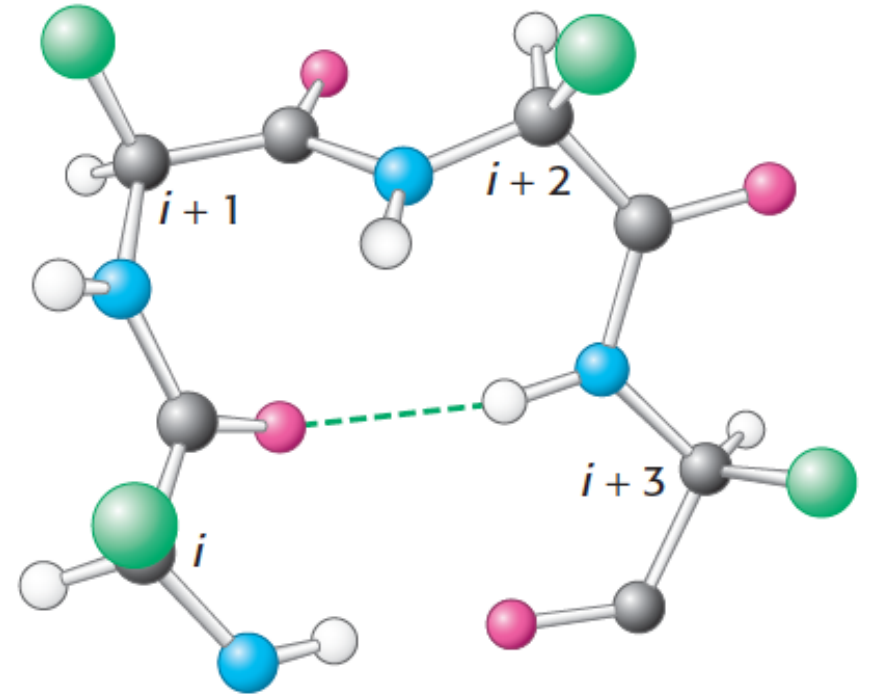
**ΕΙΚΟΝΑ 2.35** Μια πρωτεΐνη πλούσια σε β-πτυχώσεις. Η δομή μιας πρωτεΐνης που προσδένει λιπαρά οξέα. [Σχεδιασμένο από 1FTP.pdb.]



## 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.



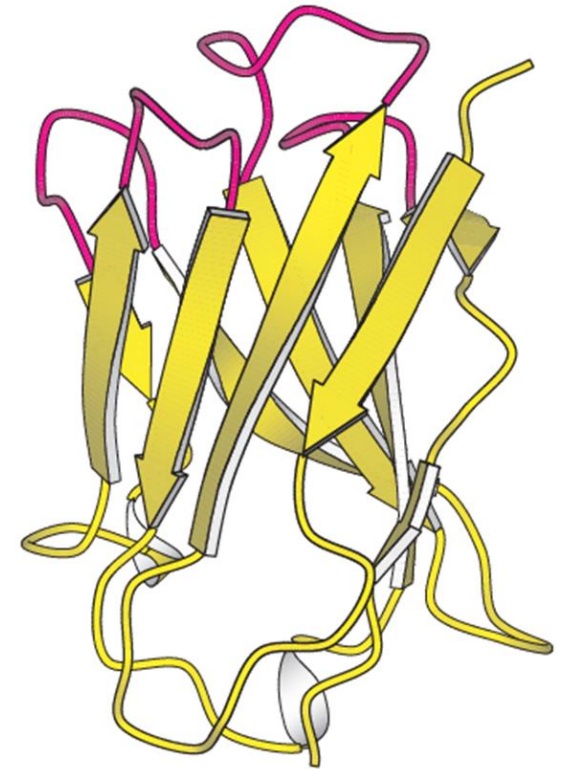
**ΕΙΚΟΝΑ 2.36** Δομή μιας ανάστροφης στροφής. Η ομάδα CO του καταλοίπου  $i$  της πολυπεπτιδικής αλυσίδας σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με την ομάδα NH του καταλοίπου  $i + 3$  για τη σταθεροποίηση της στροφής.



## Δευτεροταγής δομή:

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

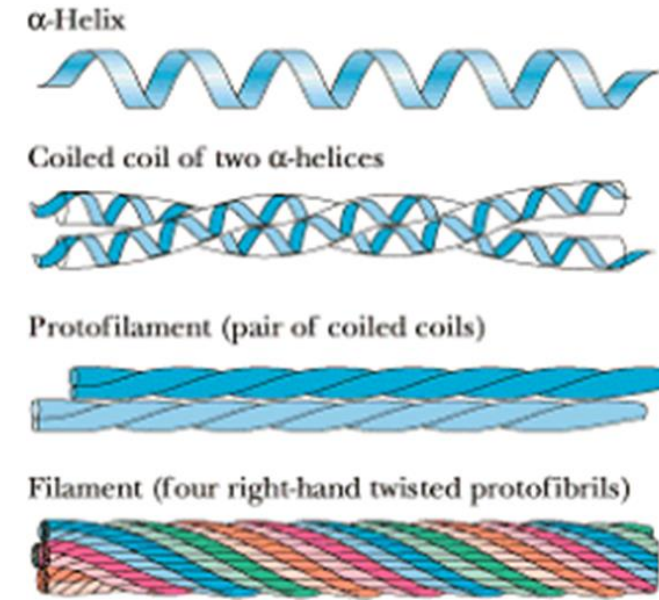
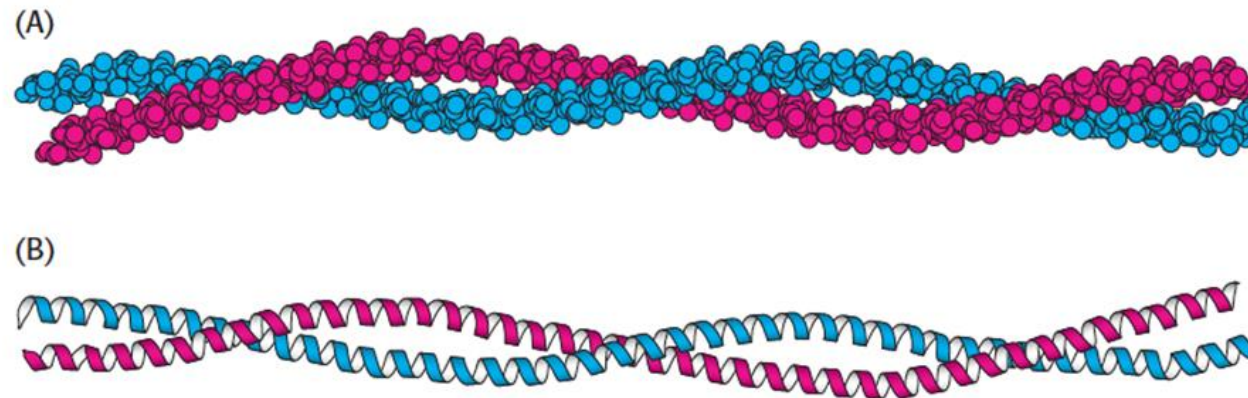
- ❑ Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες η αναστροφή της αλυσίδας γίνεται μέσω πιο πολύπλοκων δομών.
- ❑ Αυτές οι δομές ονομάζονται θηλιές ή και Ω-θηλιές λόγω του σχήματός τους.
- ❑ Οι θηλιές, σε αντίθεση με τις α-έλικες και τις β-επιφάνειες, δεν έχουν κανονικές περιοδικές δομές.
- ❑ Οι δομές θηλιάς έχουν 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.]

# Οι ινώδεις πρωτεΐνες παρέχουν δομική στήριξη σε κύτταρα και ιστούς

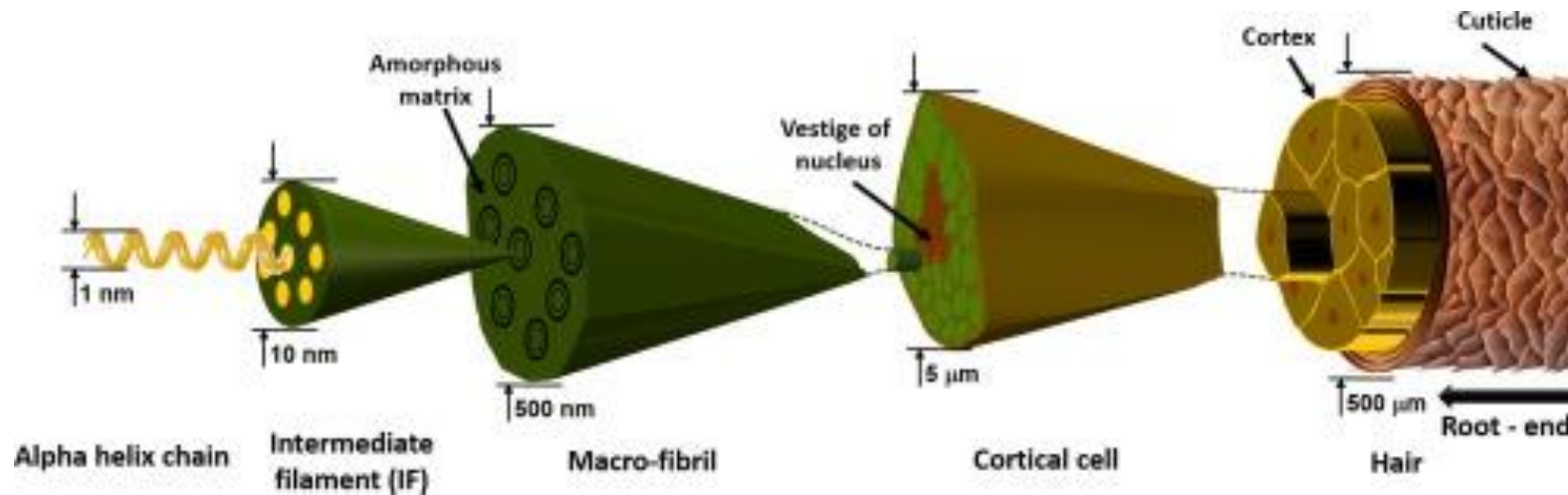
- ❑ α-κερατίνη και κολλαγόνο: υπάρχουν έλικες ιδιαίτερης μορφής.
- ❑ Οι πρωτεΐνες αυτές σχηματίζουν πολύ επιμήκεις ίνες οι οποίες χρησιμεύουν για δομικούς σκοπούς.
- ❑ Η **α-κερατίνη**, κύριο συστατικό στα μαλλιά, στις τρίχες και στο δέρμα, αποτελείται από δύο δεξιόστροφες α-έλικες περιπλεγμένες μεταξύ 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. Σε αυτές τις πρωτεΐνες, 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.



**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

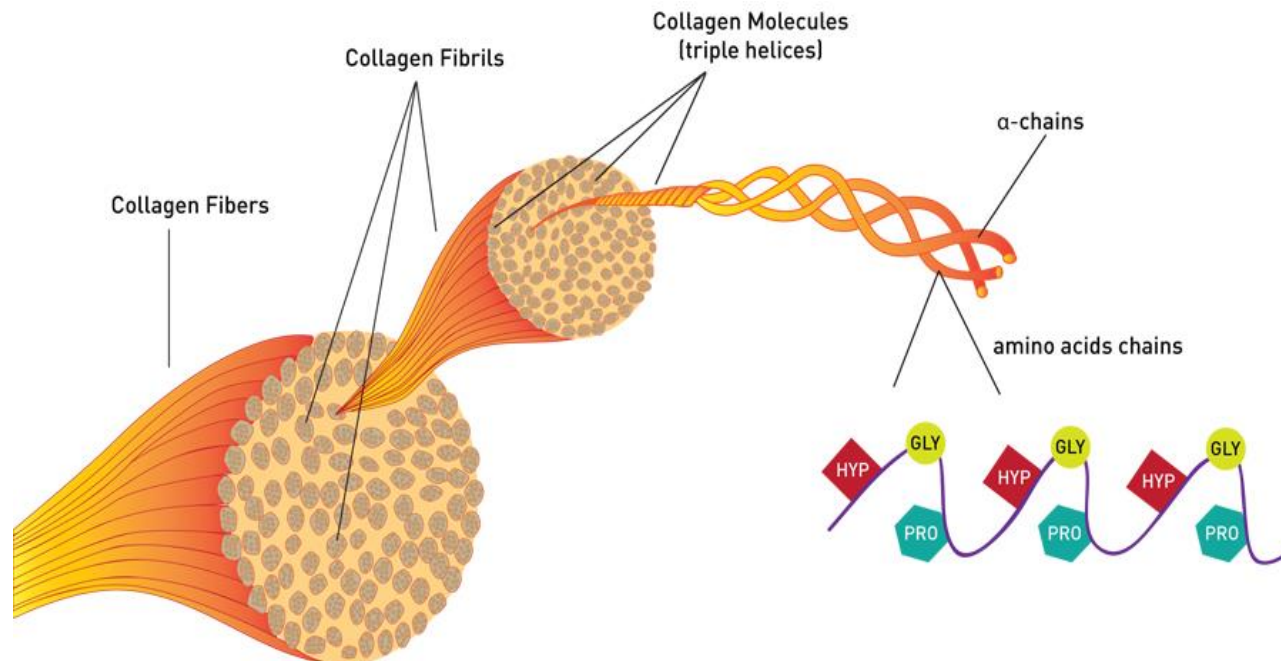
- ❑ Οι δύο α-έλικες στην α-κερατίνη είναι συνδεδεμένες μεταξύ τους με ασθενείς αλληλεπιδράσεις, όπως ιοντικές αλληλεπιδράσεις καθώς και δυνάμεις van der Waals ή μπορεί να είναι συνδεδεμένες μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς μεταξύ γειτονικών καταλοίπων κυστεΐνης.
- ❑ Οι τρόποι αλληλεπίδρασης των 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.
- ❑ Ωστόσο, 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





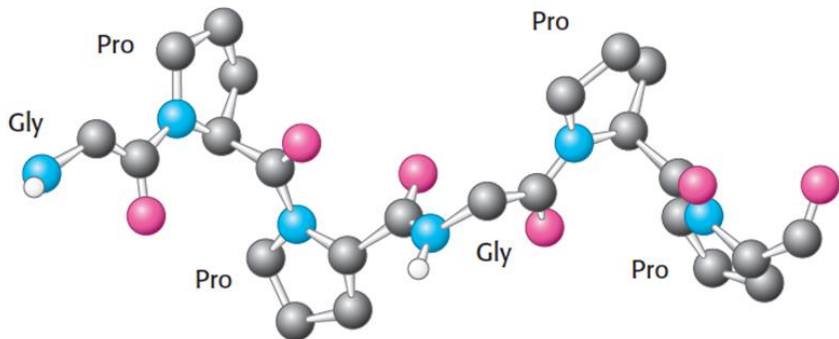
# Οι ινώδεις πρωτεΐνες παρέχουν δομική στήριξη σε κύτταρα και ιστούς

- ❑ 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.



# Οι ινώδεις πρωτεΐνες παρέχουν δομική στήριξη σε κύτταρα και ιστούς

- ❑ Η γλυκίνη εμφανίζεται σε κάθε τρίτο κατάλοιπο στην αλληλουχία αμινοξέων, και μάλιστα το μοτίβο γλυκίνη-προλίνη-υδροξυπρολίνη εμφανίζεται συχνά.
- ❑ Η έλικα του κολλαγόνου έχει πολύ διαφορετικές ιδιότητες από την α-έλικα.
- ❑ Δεν υπάρχουν δεσμοί υδρογόνου μεταξύ ατόμων της ίδιας αλυσίδας.
- ❑ Η έλικα σταθεροποιείται με τις στερικές απώσεις των δακτυλίων πυρρολιδίνης των καταλοίπων προλίνης και υδροξυπρολίνης.



ΕΙΚΟΝΑ 2.41 Η στερεοδιάταξη μιας αλυσίδας της τριπλής κολλαγονικής έλικας.

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

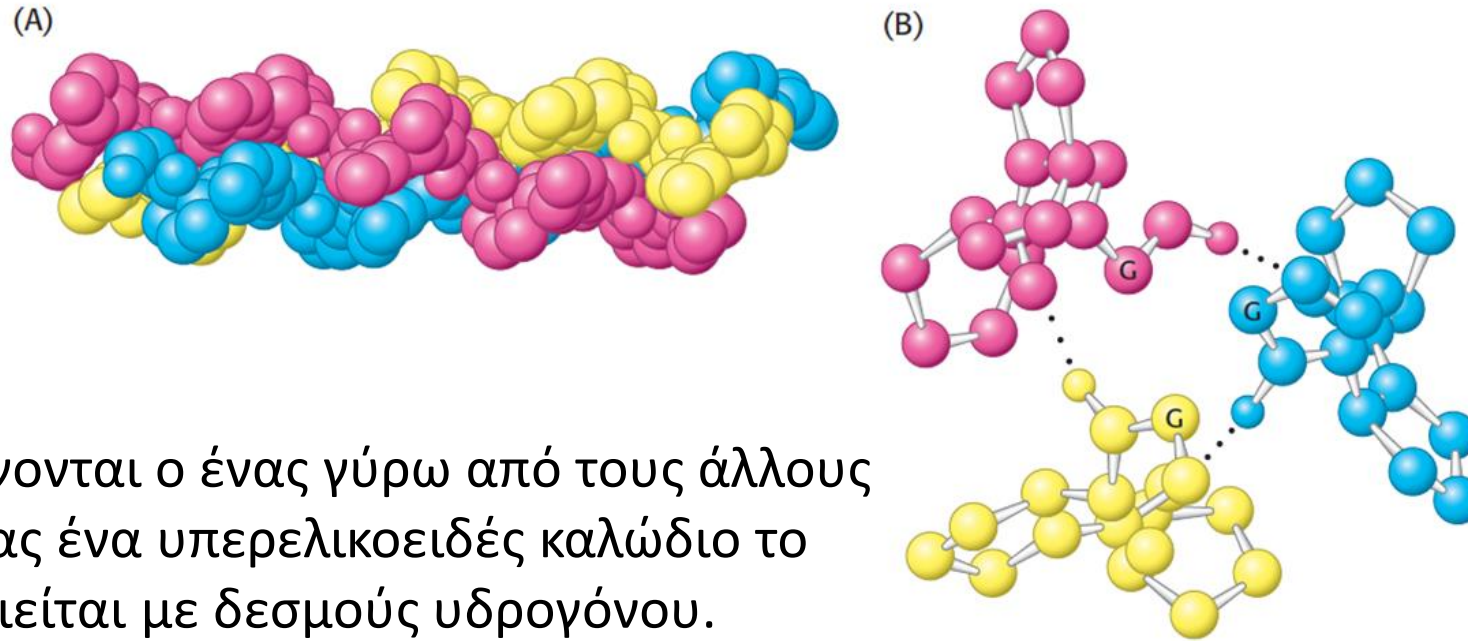
-Gly-Pro-Met-Gly-Pro-Arg-Gly-Pro-Hyp-58

-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).



# Οι ινώδεις πρωτεΐνες παρέχουν δομική στήριξη σε κύτταρα και ιστούς



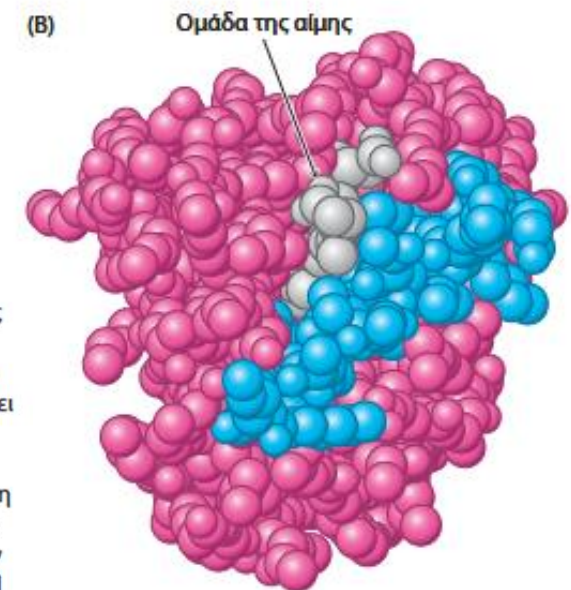
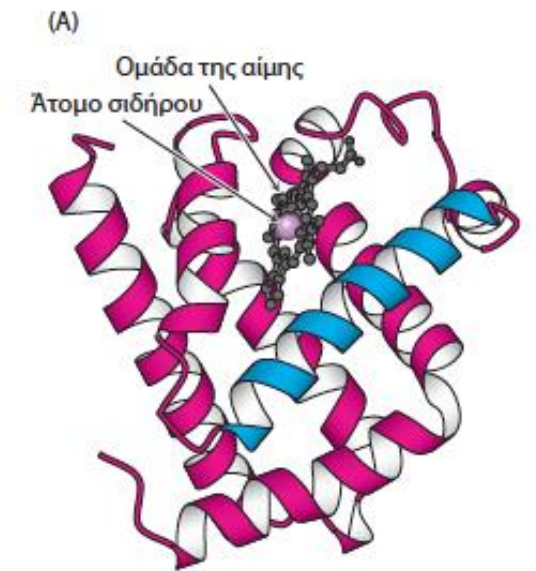
ΕΙΚΟΝΑ 2.42 Δομή της πρωτεΐνης κολλαγόνο.

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

- Τρεις κλώνοι τυλίγονται ο ένας γύρω από τους άλλους δύο, σχηματίζοντας ένα υπερελικοειδές καλώδιο το οποίο σταθεροποιείται με δεσμούς υδρογόνου.
- Οι δεσμοί υδρογόνου σχηματίζονται μεταξύ των πεπτιδικών ομάδων NH της γλυκίνης και των ομάδων CO από κατάλοιπα των άλλων αλυσίδων.
- Το εσωτερικό του τριπλού ελικοειδούς καλωδίου δεν έχει σχεδόν καθόλου κενό χώρο.
- Το μόνο κατάλοιπο που μπορεί να χωρέσει σε εσωτερική θέση σε μια τέτοια διάταξη είναι η γλυκίνη.

# Τριτοταγής δομή: οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες αναδιπλώνονται σε συμπαγείς δομές με μη πολικά κέντρα

- ❑ Η τριδιάστατη δομή χιλιάδων πρωτεϊνών είναι σήμερα γνωστή με μεγάλη λεπτομέρεια χάρη στην κρυσταλλογραφία με ακτίνες Χ και τον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό.
- ❑ Μυοσφαιρίνη: πολυπεπτιδική αλυσίδα 153 αμινοξέων, φορέας οξυγόνου στους μύς.
- ❑ Η ικανότητά της να δεσμεύει οξυγόνο εξαρτάται από την παρουσία της *αίμης*, μιας μη πολυπεπτιδικής προσθετικής (βοηθητικής) ομάδας που αποτελείται από πρωτοπορφυρίνη IX και από ένα κεντρικό άτομο σιδήρου.
- ❑ Η μυοσφαιρίνη είναι μια εξαιρετικά συμπαγής πρωτεΐνη.
- ❑ Το 70% περίπου της κύριας αλυσίδας αναδιπλώνεται σε οκτώ  $\alpha$ -έλικες, ενώ μεγάλο μέρος της υπόλοιπης αλυσίδας δημιουργεί στροφές και θηλιές μεταξύ των ελίκων.



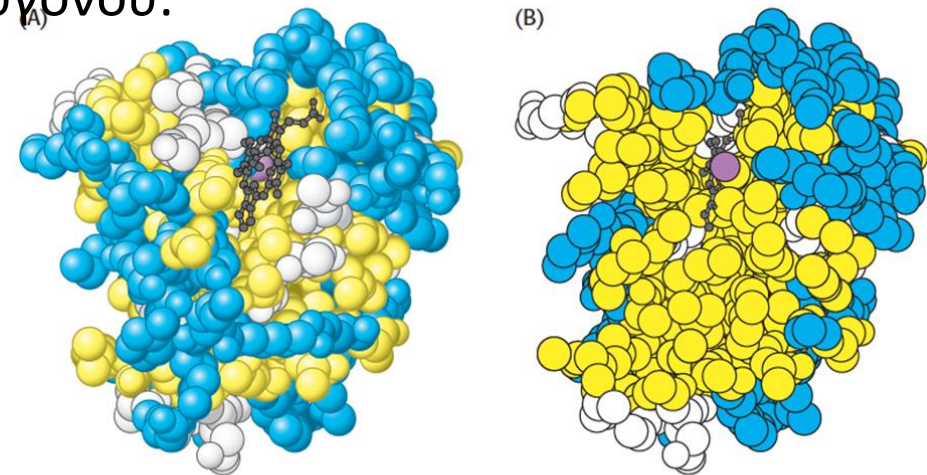
**ΕΙΚΟΝΑ 2.43** Η τριδιάστατη δομή της μυοσφαιρίνης. (A) Το διάγραμμα κορδέλας δείχνει ότι η πρωτεΐνη αποτελείται κυρίως από  $\alpha$ -έλικες. (B) Χωροπληρωτικό μοντέλο (στον ίδιο ακριβώς προσανατολισμό) δείχνει πόσο συμπαγής είναι η αναδιπλωμένη πρωτεΐνη. Προσέξτε ότι η ομάδα της αίμης βρίσκεται μέσα σε μια εσοχή με εκτεθειμένη μόνο μία άκρη της. Η μία έλικα φαίνεται με μπλε ώστε να μπορεί να γίνει σύγκριση των δύο εικόνων. [Σχεδιασμένο από 1A6N.pdb.]



## Τριτοταγής δομή: οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες αναδιπλώνονται σε συμπαγείς δομές με μη πολικά κέντρα

- ❑ Η αναδίπλωση της κύριας αλυσίδας της μυοσφαιρίνης, όπως συμβαίνει και σε πολλές άλλες πρωτεΐνες, είναι πολύπλοκη και στερείται συμμετρίας.
- ❑ Η δομή της πολυπεπτιδικής αλυσίδας μιας πρωτεΐνης στον χώρο ονομάζεται η τριτοταγής της δομή.
- ❑ Από την κατανομή των πλευρικών αλυσίδων των αμινοξέων προκύπτει μια γενική αρχή: το εσωτερικό της δομής αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από μη πολικά αμινοξέα, όπως η λευκίνη, η βαλίνη, η μεθειονίνη και η φαινυλαλανίνη, ενώ τα φορτισμένα κατάλοιπα, όπως το γλουταμινικό, το ασπαραγινικό, η λυσίνη και η αργινίνη, απουσιάζουν.
- ❑ Τα μόνα φορτισμένα κατάλοιπα στο εσωτερικό της είναι δύο κατάλοιπα ιστιδίνης που παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στη λειτουργία της δέσμευσης σιδήρου και οξυγόνου.
- ❑ Αντιθέτως, το εξωτερικό της μυοσφαιρίνης περιέχει πολικά και μη πολικά κατάλοιπα, ενώ το χωροπληρωτικό μοντέλο αποκαλύπτει ότι υπάρχει ελάχιστος κενός χώρος στο εσωτερικό της.

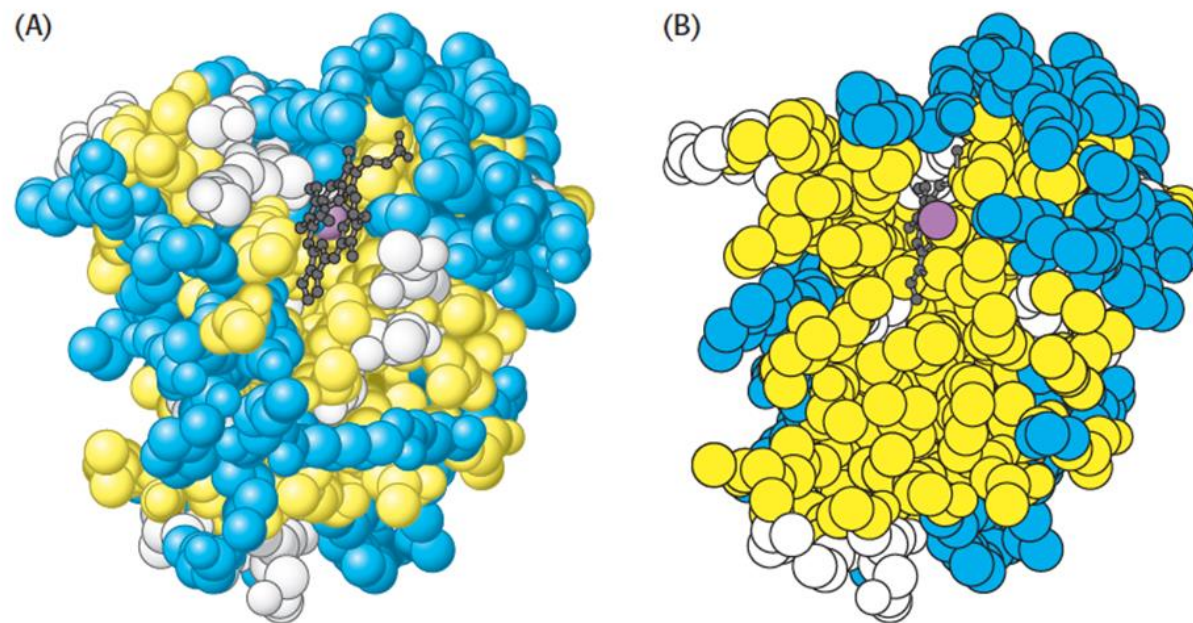
**ΕΙΚΟΝΑ 2.44** Η κατανομή των αμινοξέων στη μυοσφαιρίνη. (Α) Χωροπληρωτικό μοντέλο της μυοσφαιρίνης με τα υδρόφοβα αμινοξέα με κίτρινο, τα φορτισμένα αμινοξέα με μπλε και τα υπόλοιπα με άσπρο χρώμα. Προσέξτε ότι η επιφάνεια του μορίου έχει πολλά φορτισμένα αμινοξέα καθώς και μερικά υδρόφοβα. (Β) Σε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



## Τριτοταγής δομή: οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες αναδιπλώνονται σε συμπαγείς δομές με μη πολικά κέντρα

- ❑ Ο διαχωρισμός πολικών και μη πολικών καταλοίπων αποκαλύπτει ένα βασικό χαρακτηριστικό της πρωτεϊνικής αρχιτεκτονικής.
- ❑ Στο υδάτινο περιβάλλον, η αναδίπλωση των πρωτεϊνών ωθείται από την τάση των υδρόφοβων αμινοξέων να απομακρύνονται από το νερό.
- ❑ Συνεπώς, η πολυπεπτιδική αλυσίδα αναδιπλώνεται έτσι ώστε οι υδρόφοβες πλευρικές αλυσίδες να βυθίζονται στο εσωτερικό της, ενώ οι φορτισμένες πλευρικές αλυσίδες να βρίσκονται εκτεθειμένες στην επιφάνεια.

**ΕΙΚΟΝΑ 2.44** Η κατανομή των αμινοξέων στη μυοσφαιρίνη. (A) Χωροπληρωτικό μοντέλο της μυοσφαιρίνης 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. (B) Σε τούτη την εγκάρσια τομή του μορίου προσέξτε ότι τα υδρόφοβα αμινοξέα βρίσκονται κυρίως στο εσωτερικό της δομής, ενώ τα φορτισμένα βρίσκονται κυρίως στην επιφάνεια της πρωτεΐνης. [Σχεδιασμένο από 1MBD.pdb.]



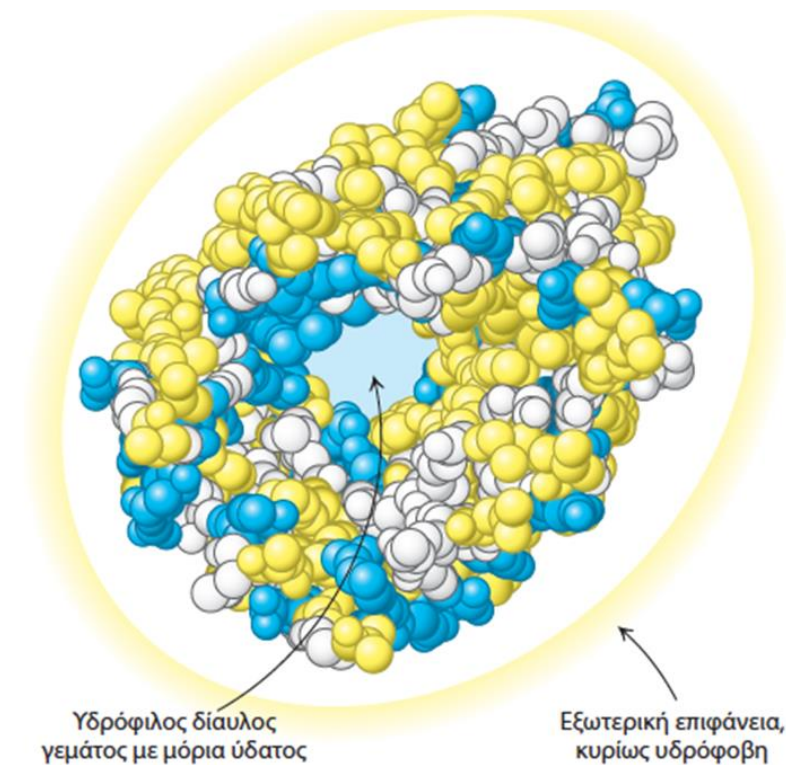
## Τριτοταγής δομή: οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες αναδιπλώνονται σε συμπαγείς δομές με μη πολικά κέντρα

- ❑ Πολλές α-έλικες και β-πτυχώσεις είναι αμφιπαθείς, δηλαδή έχουν ένα υδρόφοβο τμήμα προς το εσωτερικό της πρωτεΐνης και ένα υδρόφιλο τμήμα προς την πλευρά του διαλύματος.
- ❑ Ο πολυπεπτιδικός κορμός που συνοδεύει τις υδρόφοβες πλευρικές αλυσίδες παίζει επίσης σπουδαίο ρόλο. Ένα πεπτίδιο με ελεύθερη ομάδα NH ή CO σίγουρα προτιμά το νερό από ένα μη πολικό περιβάλλον.
- ❑ Οι αλληλεπιδράσεις van der Waals μεταξύ υδρογονανθρακικών πλευρικών αλυσίδων που βρίσκονται πολύ κοντά μεταξύ τους σταθεροποιούν ακόμη περισσότερο την πρωτεΐνη.



## Τριτοταγής δομή: οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες αναδιπλώνονται σε συμπαγείς δομές με μη πολικά κέντρα

- ❑ Οι εξαιρέσεις που επιβεβαιώνουν τον κανόνα είναι ορισμένες πρωτεΐνες που διαπερνούν τις μεμβράνες, επειδή έχουν αντίστροφη κατανομή των υδρόφοβων και υδρόφιλων αμινοξέων στην αναδιπλωμένη τους μορφή στον χώρο.
- ❑ π.χ., τις πορίνες, πρωτεΐνες που βρίσκονται στην εξωτερική μεμβράνη πολλών βακτηρίων. Οι μεμβράνες δομούνται κυρίως από υδρόφοβες αλυσίδες αλκανίων.
- ❑ Επομένως, οι πορίνες καλύπτονται στην εξωτερική τους επιφάνεια από υδρόφοβα κατάλοιπα που αλληλεπιδρούν με τις γειτονικές αλυσίδες αλκανίων.
- ❑ Αντιθέτως, το κέντρο των πορινών περιέχει πολλά φορτισμένα και πολικά αμινοξέα που περιβάλλουν έναν διάυλο γεμάτο νερό, ο οποίος διατρέχει το κέντρο της πρωτεΐνης.
- ❑ Επομένως, επειδή οι πορίνες λειτουργούν σε υδρόφοβο περιβάλλον, έχουν αντίστροφη διάταξη εσωτερικού-εξωτερικού σε σχέση με τις πρωτεΐνες που λειτουργούν σε υδατικό διάλυμα.



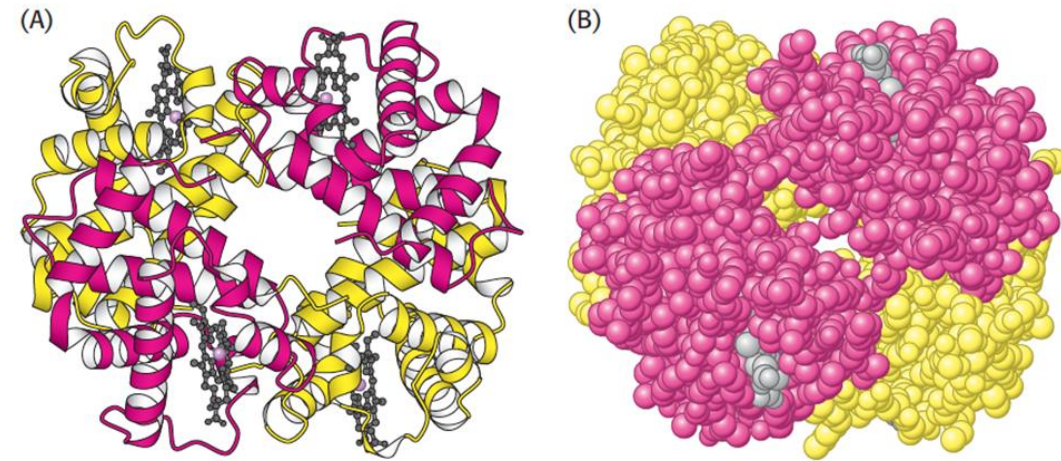
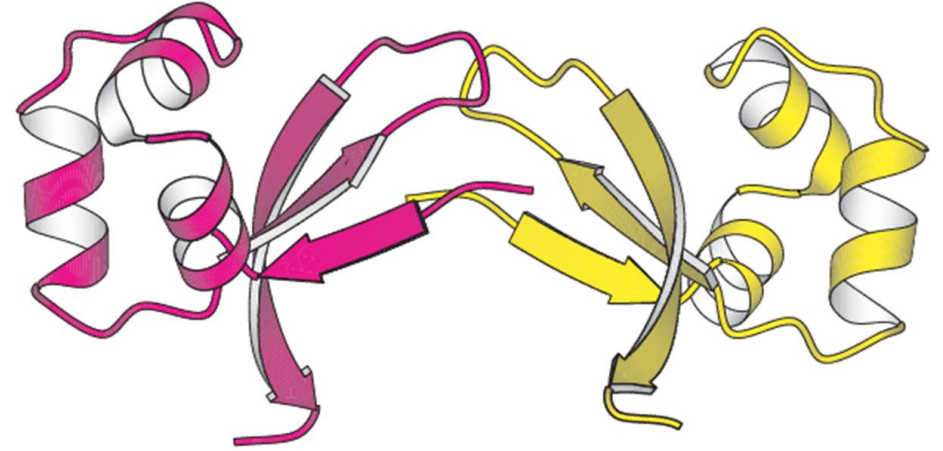
**ΕΙΚΟΝΑ 2.45** Η πορίνη έχει αντίστροφη κατανομή αμινοξέων. Το εξωτερικό της πορίνης (που έρχεται σε επαφή με υδρόφοβα τμήματα των μεμβρανών) καλύπτεται κυρίως από υδρόφοβα κατάλοιπα, ενώ το κέντρο περιλαμβάνει έναν διάυλο γεμάτο νερό που απαρτίζεται από φορτισμένα και πολικά αμινοξέα. [Σχεδιασμένο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

## 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.

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

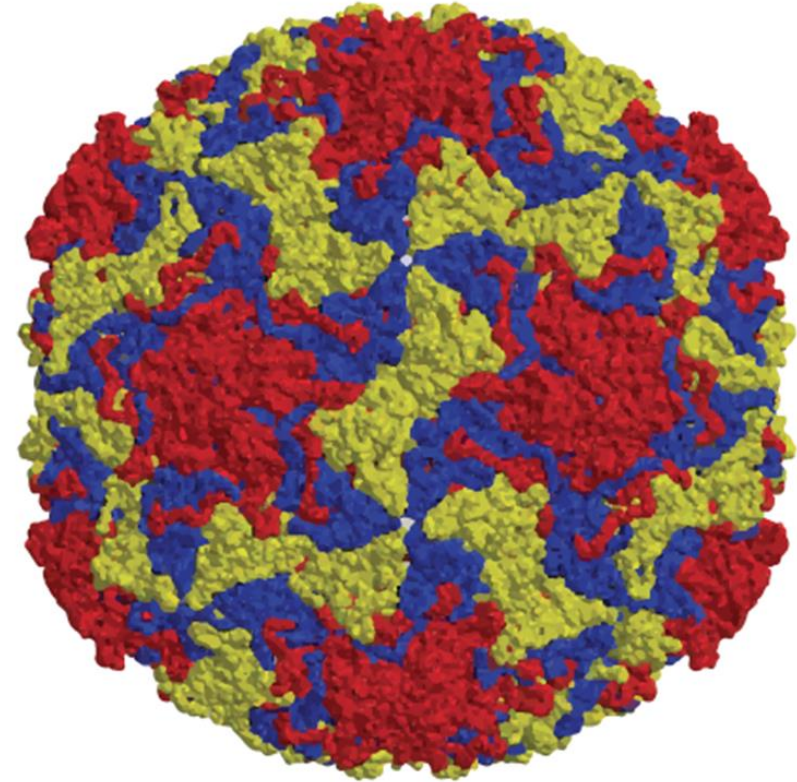
- ❑ Η απλούστερη δομή στο επίπεδο αυτό είναι το διμερές, που αποτελείται από δύο ίδιες υπομονάδες.
- ❑ Είναι αρκετά κοινές όμως και άλλες, πιο πολύπλοκες, τεταρτοταγείς δομές.
- ❑ Μπορεί να υπάρχουν περισσότερα είδη και διαφορετικοί αριθμοί υπομονάδων.
- ❑ Παραδείγματος χάριν, η ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη, η πρωτεΐνη που μεταφέρει οξυγόνο στο αίμα,
- ❑ έχει δύο υπομονάδες  $\alpha$  και δύο υπομονάδες  $\beta$ .
- ❑ Επομένως, το μόριο της αιμοσφαιρίνης είναι τετραμερές  $\alpha_2\beta_2$ .
- ❑ Ανεπαίσθητες αλλαγές στη διάταξη των υπομονάδων μέσα στο μόριο της αιμοσφαιρίνης του επιτρέπουν να μεταφέρει, με ιδιαίτερα αποδοτικό τρόπο, οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς.





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

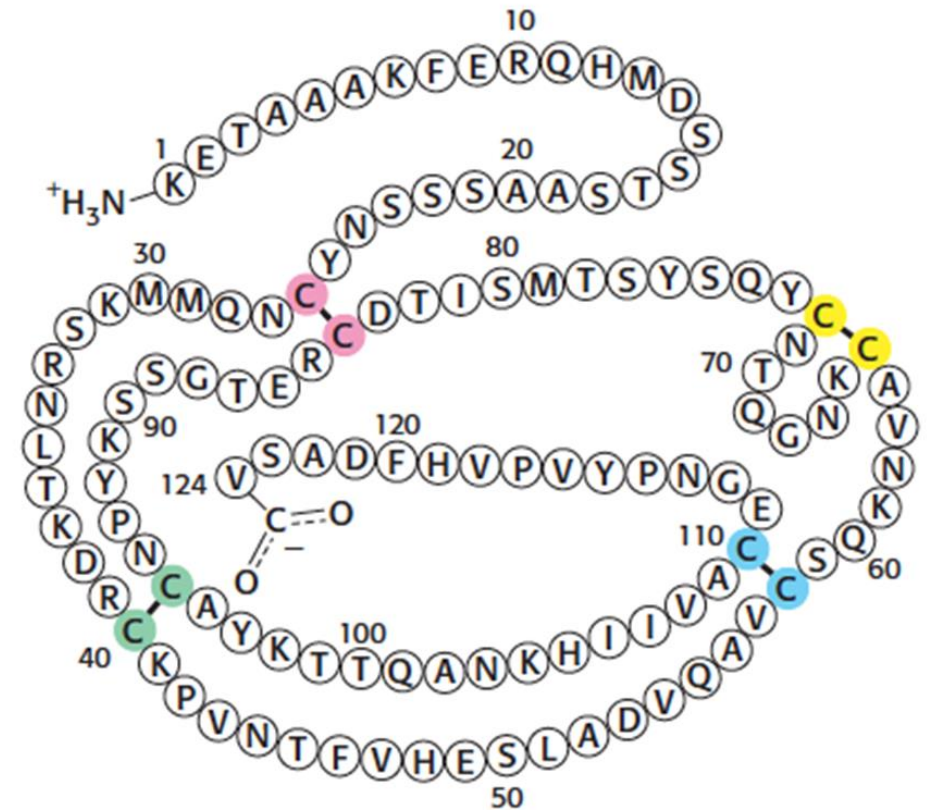
- ❑ Οι ιοί αξιοποιούν ιδιαίτερα καλά τις περιορισμένες πληροφορίες του γονιδιώματός τους, σχηματίζοντας καλύμματα αποτελούμενα από το ίδιο είδος υπομονάδας τοποθετημένο συμμετρικά.
- ❑ Το κάλυμμα του ρινοϊού, του ιού που προκαλεί το κοινό κρυολόγημα, περιλαμβάνει τέσσερις διαφορετικές υπομονάδες σε 60 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.

# Η αλληλουχία των αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάσταση δομή της

- ❑ 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.
- ❑ Το σχέδιο του Anfinsen ήταν να καταστρέψει την τρισδιάστατη δομή του ενζύμου και μετά να προσδιορίσει τις συνθήκες που απαιτούνται για να επανακτήσει το ένζυμο τη δομή του.
- ❑ Ουρία κ υδροχλωρική γουανιδίνη: αντιδραστήρια που διασπούν τους μη ομοιοπολικούς δεσμούς μιας πρωτεΐνης (αντικαθιστούν το νερό ως διαλύτη και στη συνέχεια παρεμποδίζουν τις αλληλεπιδράσεις van der Waals οι οποίες σταθεροποιούν την πρωτεϊνική δομή.

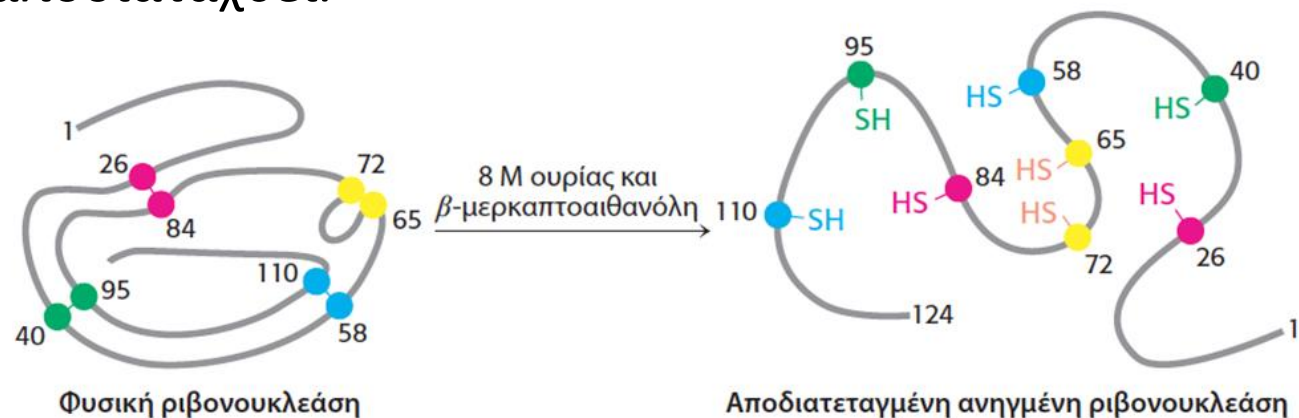
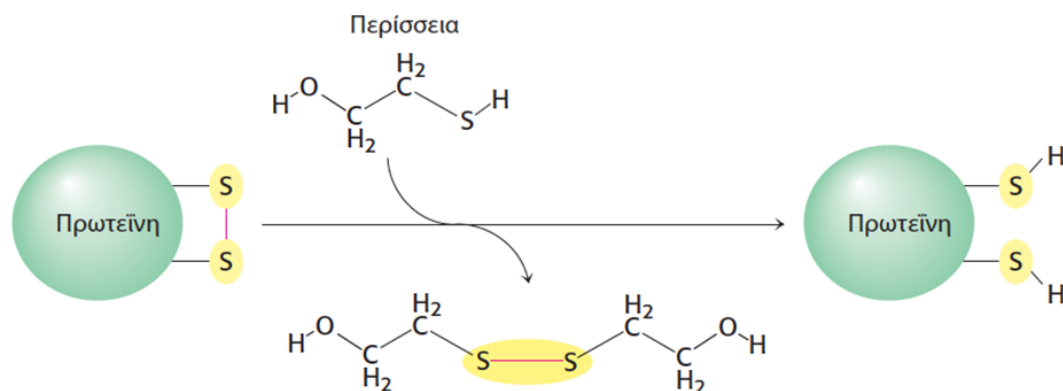


**ΕΙΚΟΝΑ 2.51** Η αλληλουχία αμινοξέων της βόειας ριβονουκλεάσης. Οι τέσσερις δισουλφιδικοί δεσμοί φαίνονται έγχρωμοι. [Κατά C.H.W. Hirs, S. Moore & W.H. Stein, *J. Biol. Chem.*, 235:633-647, 1960.]



# Η αλληλουχία των αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάσταση δομή της

- ❑ Οι δισουλφιδικοί δεσμοί μπορούν να διασπαστούν αντιστρεπτά με αντιδραστήρια όπως η β-μερκαπτοαιθανόλη
- ❑ Όταν υπάρχει περίσσεια β-μερκαπτοαιθανόλης, παράγεται μια πρωτεΐνη της οποίας τα δισουλφίδια (κυστίνες) μετατρέπονται πλήρως σε σουλφυδρύλια (κυστεΐνες).
- ❑ Οι περισσότερες πολυπεπτιδικές αλυσίδες που δεν έχουν διασυνδέσεις σε διαλύματα 8 M ουρίας ή 6 M υδροχλωρικής γουανιδίνης καταλήγουν σε στερεοδιάταξη τυχαίου σπειράματος.
- ❑ Στο πείραμα του Anfinsen, όταν 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 δραστικότητα.
- ❑ Όταν μια πρωτεΐνη μετατρέπεται σε πολυπεπτίδιο τυχαίου σπειράματος χωρίς να διατηρεί τη φυσιολογική της δραστικότητα, λέμε ότι έχει αποδιαταχθεί.

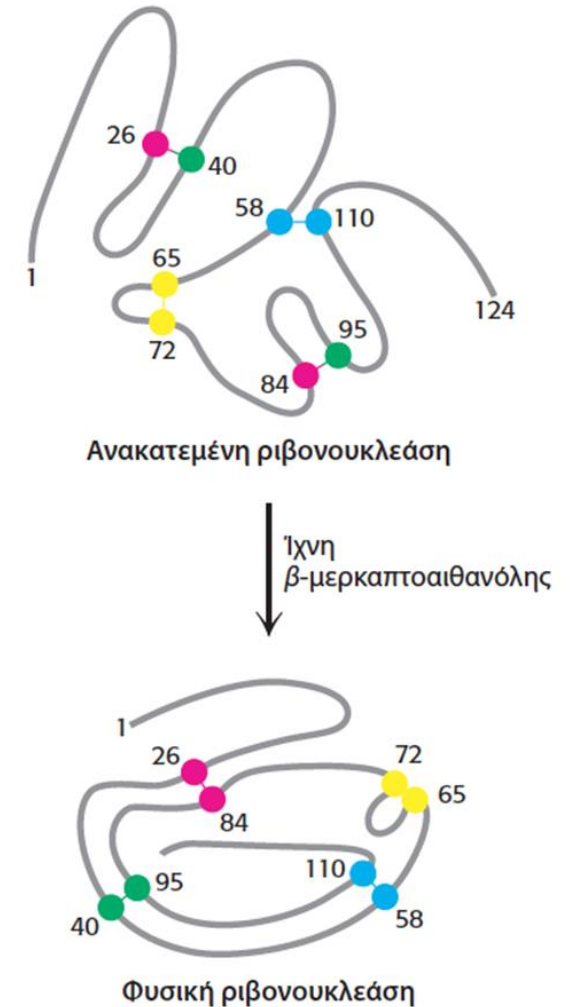


# Η αλληλουχία των αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάσταση δομή της

- ❑ 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 κάτω από κατάλληλες συνθήκες.
- ❑ 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.

**❑ Κεντρικής αρχής της βιοχημείας: η αλληλουχία καθορίζει τη στερεοδιάταξη.**

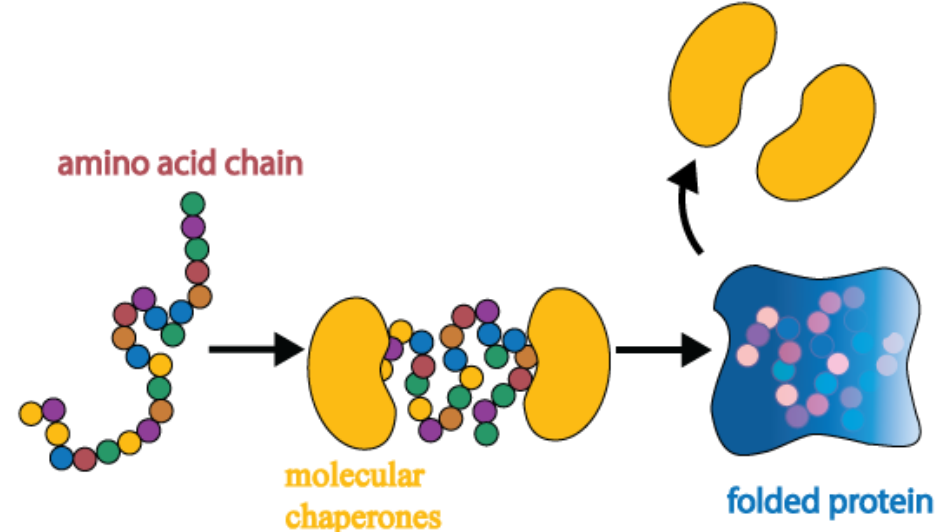
- ❑ Η εξάρτηση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία λόγω της στενής σχέσης μεταξύ δομής και λειτουργίας.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.54** Επανάκτηση των σωστών δισουλφιδικών ζευγών. Η φυσική ριβονουκλεάση μπορεί να προκύψει από ανακατεμένη ριβονουκλεάση όταν υπάρχουν ίχνη β-μερκαπτοαιθανόλης.

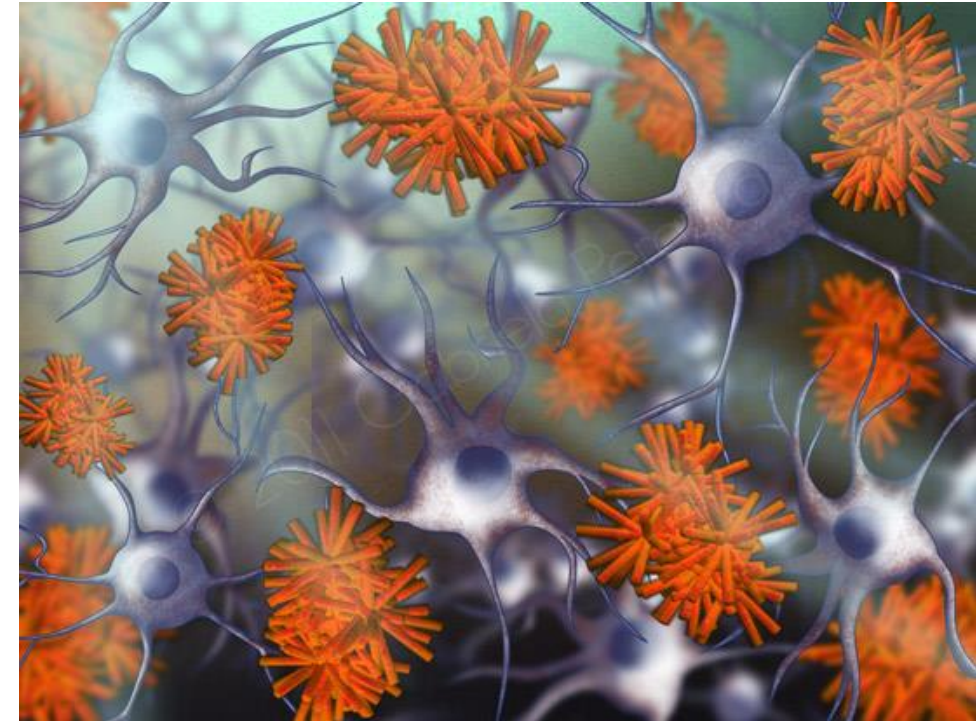
# Η αλληλουχία των αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζει την τρισδιάστατη δομή της

- ❑ Αντίστοιχα πειράματα αναδίπλωσης έχουν γίνει για πολλές άλλες πρωτεΐνες.
- ❑ Σε πολλές περιπτώσεις, η φυσική δομή μπορεί να επανακτηθεί κάτω από κατάλληλες συνθήκες.
- ❑ Υπάρχουν πρωτεΐνες, όμως, που δεν μπορούν να αναδιπλωθούν ξανά στην αρχική μορφή τους.
- ❑ Στις περιπτώσεις αυτές, οι ξεδιπλωμένες αλυσίδες μπερδεύονται και σχηματίζονται συσσωματώματα.
- ❑ Μέσα στα κύτταρα, ειδικές πρωτεΐνες που λέγονται συνοδές πρωτεΐνες (chaperones) παρεμποδίζουν αυτές τις αθέμιτες αλληλεπιδράσεις.
- ❑ Επιπλέον, όπως θα δούμε σύντομα, έχει ήδη καταδειχθεί ότι μερικές πρωτεΐνες δεν λαμβάνουν μια καθορισμένη δομή προτού αλληλεπιδράσουν με μοριακούς «συνεργάτες».



# 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.





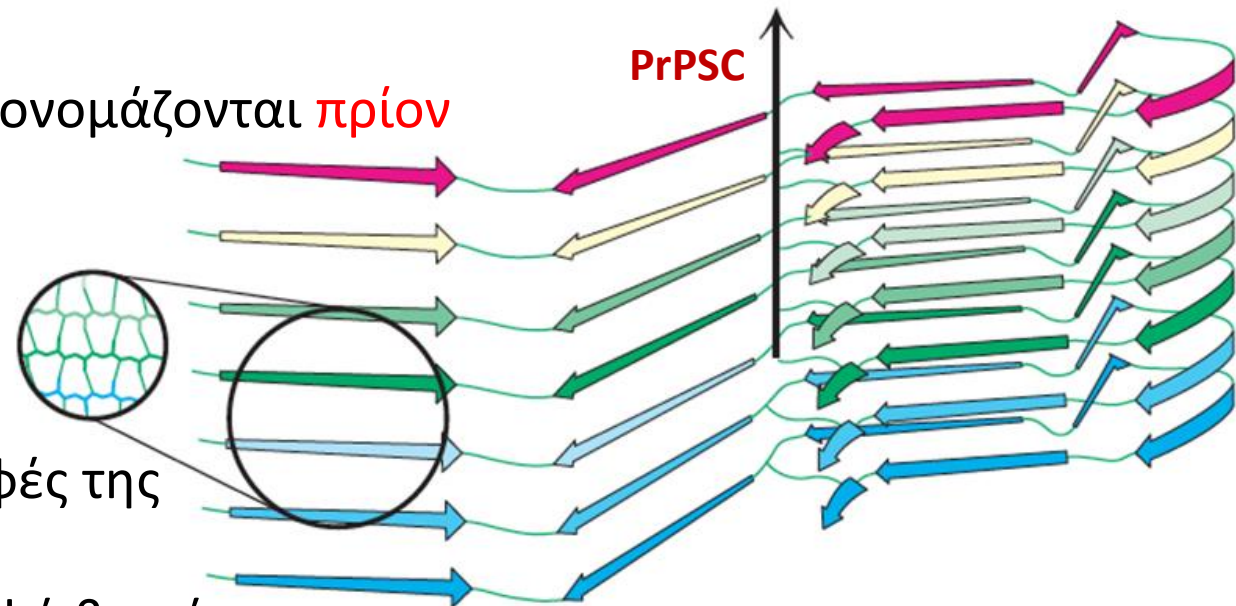
# Η εσφαλμένη αναδίπλωση και το συσσωμάτωμα των πρωτεϊνών σχετίζονται με ορισμένες νόσους του νευρικού συστήματος.

- ❑ 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).

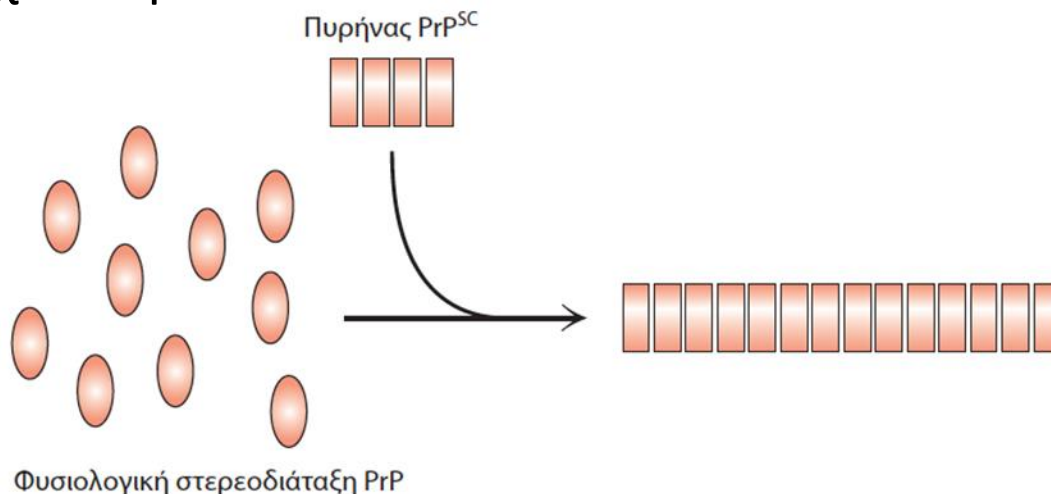
- ❑ Τα λοιμογόνα πρίον είναι συσσωματωμένες μορφές της πρωτεΐνης PrP που ονομάζονται **PrPSC** τα οποία από μορφή α-έλικας ή στροφής έχουν μετατραπεί σε μορφή β-πτυχωσης.





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

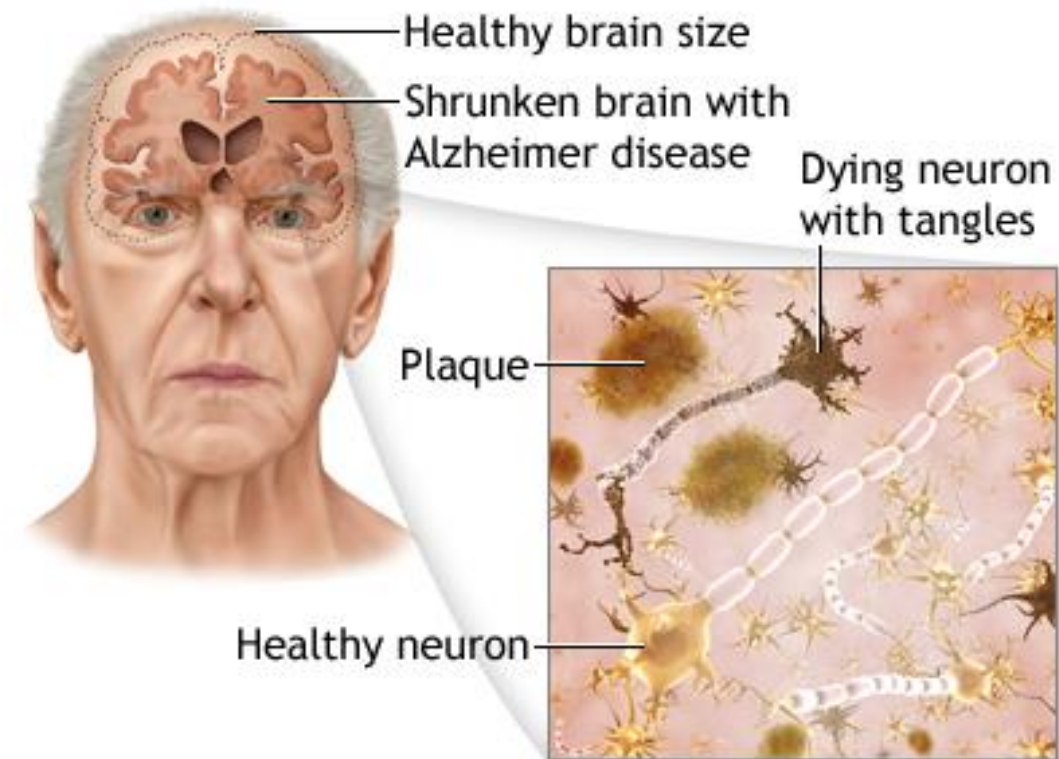
- ❑ Με τη διαπίστωση ότι ο μολυσματικός παράγοντας στις νόσους των πρίον είναι η συσσωματωμένη μορφή μιας πρωτεΐνης που ήδη βρίσκεται στον εγκέφαλο, προέκυψε και ένα μοντέλο για τη μετάδοση της νόσου.
- ❑ Συσσωμάτωμα πρωτεϊνών που αποτελούνται από τις ελαττωματικές μορφές της PrP<sup>Sc</sup> λειτουργούν 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.

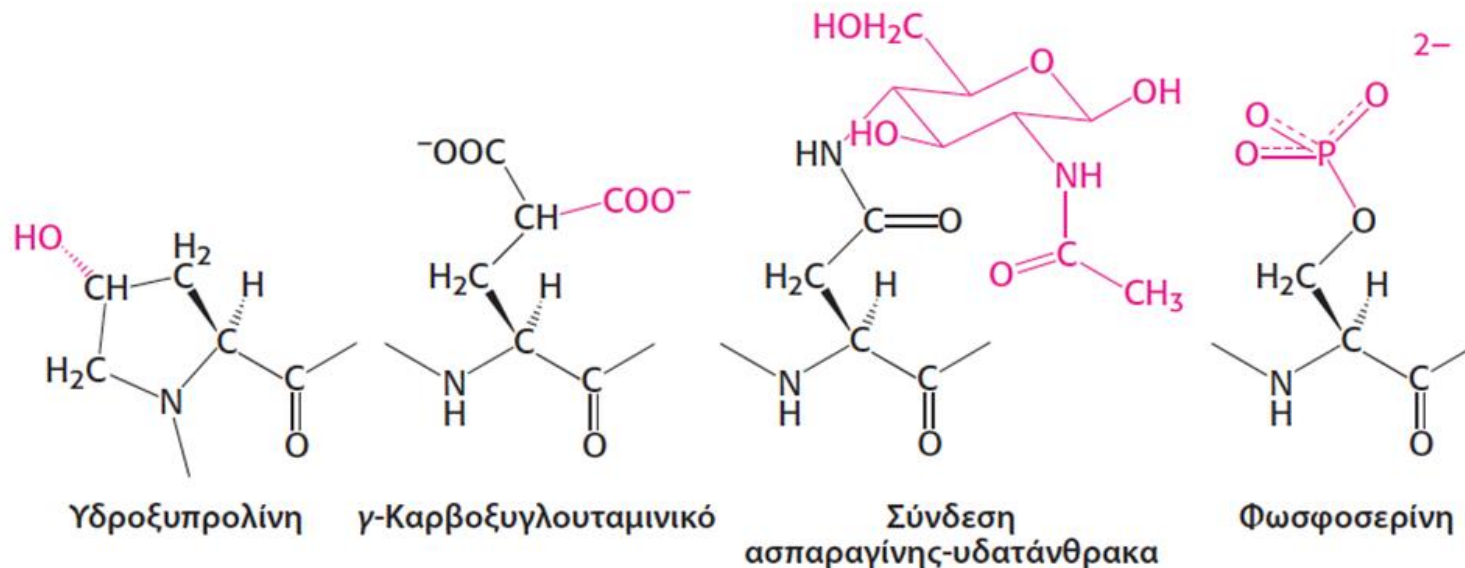
# Η εσφαλμένη αναδίπλωση και το συσσωμάτωμα των πρωτεϊνών σχετίζονται με ορισμένες νόσους του νευρικού συστήματος.

- ❑ Ινίδια αμυλοειδούς παρατηρούνται και στον εγκέφαλο ασθενών με ορισμένες μη μολυσματικές νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως η νόσος Alzheimer και η νόσος Parkinson.
- ❑ Ο εγκέφαλος ασθενών με νόσο Alzheimer περιέχει συσσωματώματα πρωτεϊνών τα οποία ονομάζονται πλάκες αμυλοειδούς και αποτελούνται κυρίως από ένα πολυπεπτίδιο, το Αβ.
- ❑ Το πολυπεπτίδιο Αβ έχει την τάση να σχηματίζει αδιάλυτα συσσωματώματα.
- ❑ Ένα λεπτομερές δομικό μοντέλο του Αβ, έδειξε ότι η δομή του είναι πλούσια σε β-πτυχώσεις, οι οποίες συναθροίζονται και σχηματίζουν εκτεταμένες παράλληλες β-πτυχωτές επιφάνειες.
- ❑ Πώς όμως είναι δυνατόν τέτοια συσσωματώματα να οδηγήσουν σε θάνατο τα κύτταρα τα οποία τα περιέχουν;
- ❑ Μια υπόθεση είναι ότι το πραγματικό αίτιο δεν είναι τα μεγάλα συσσωματώματα, αλλά μάλλον μικρότερα συσσωματώματα των ίδιων πρωτεϊνών, τα οποία ίσως προκαλούν βλάβες στις κυτταρικές μεμβράνες.



# 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

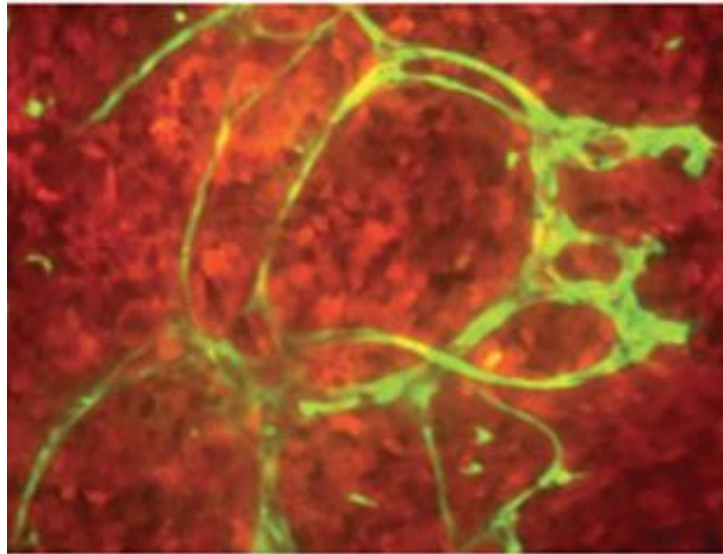
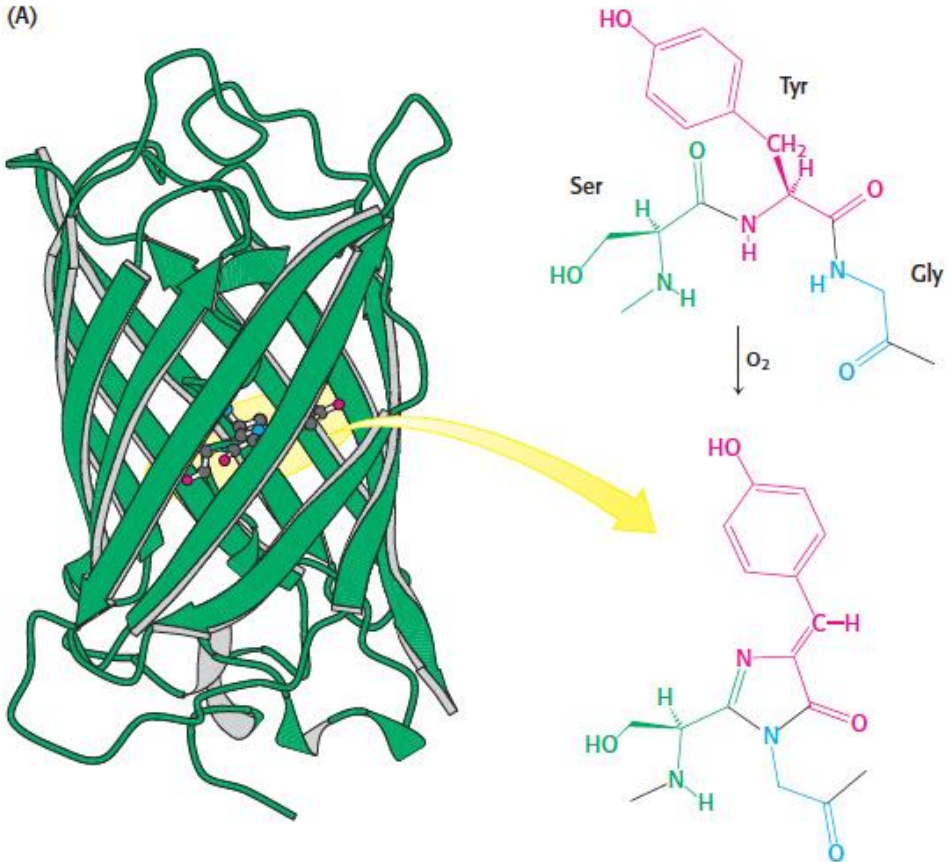
- προσθήκη λιπαρού οξέος στην α-αμινική ομάδα ή στο σουλφυδρύλιο της κυστεΐνης παράγει μια πιο υδρόφοβη πρωτεΐνη
- **ορμόνες** (επινεφρίνη αδρεναλίνη), μεταβάλλουν τη δραστικότητα ενζύμων ενεργοποιώντας τη **φωσφορυλίωση** σερίνη και θρεονίνη· **η φωσφοσερίνη και η φωσφοθρεονίνη**
- Αυξητικοί παράγοντες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



# 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.**