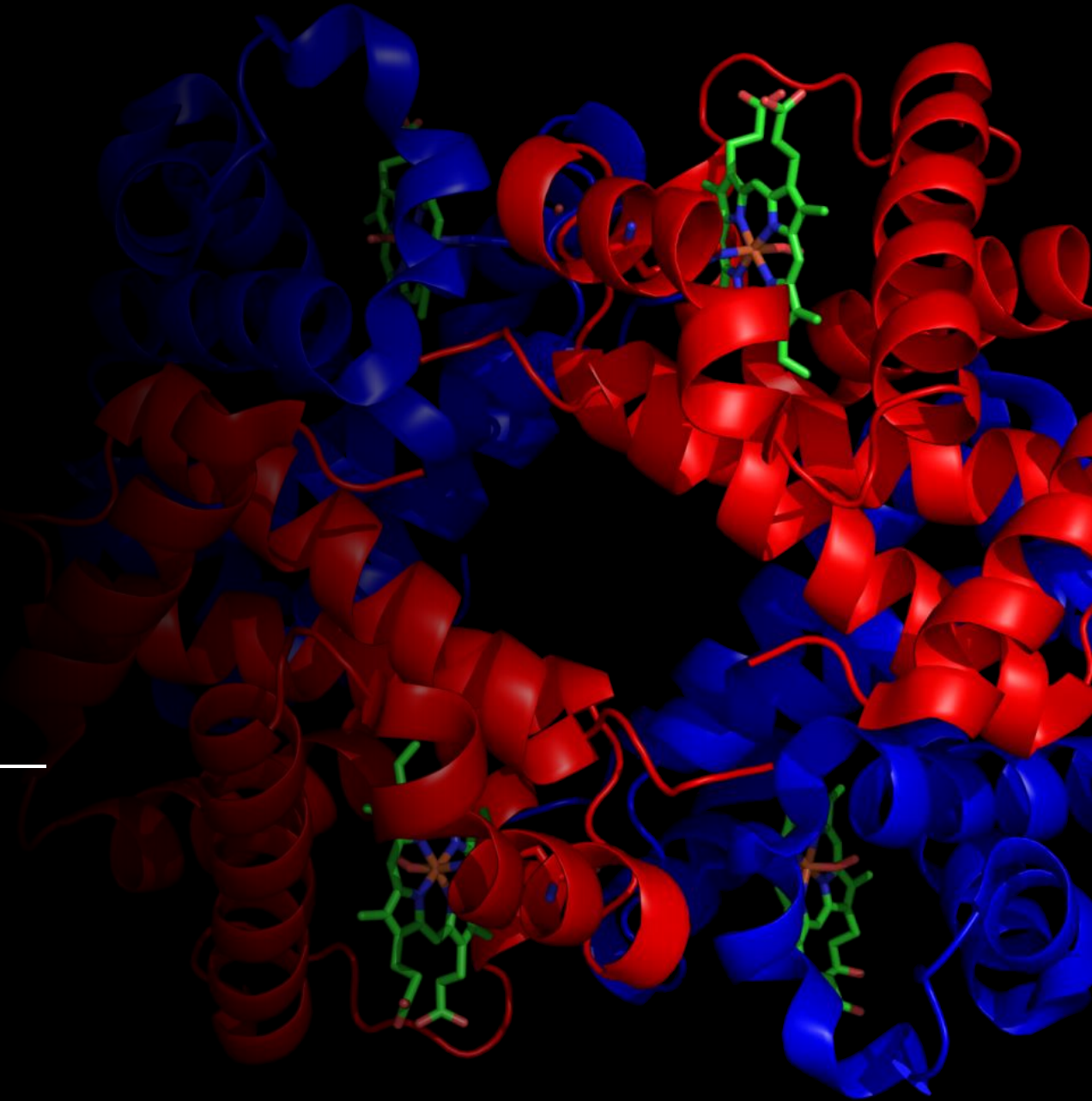
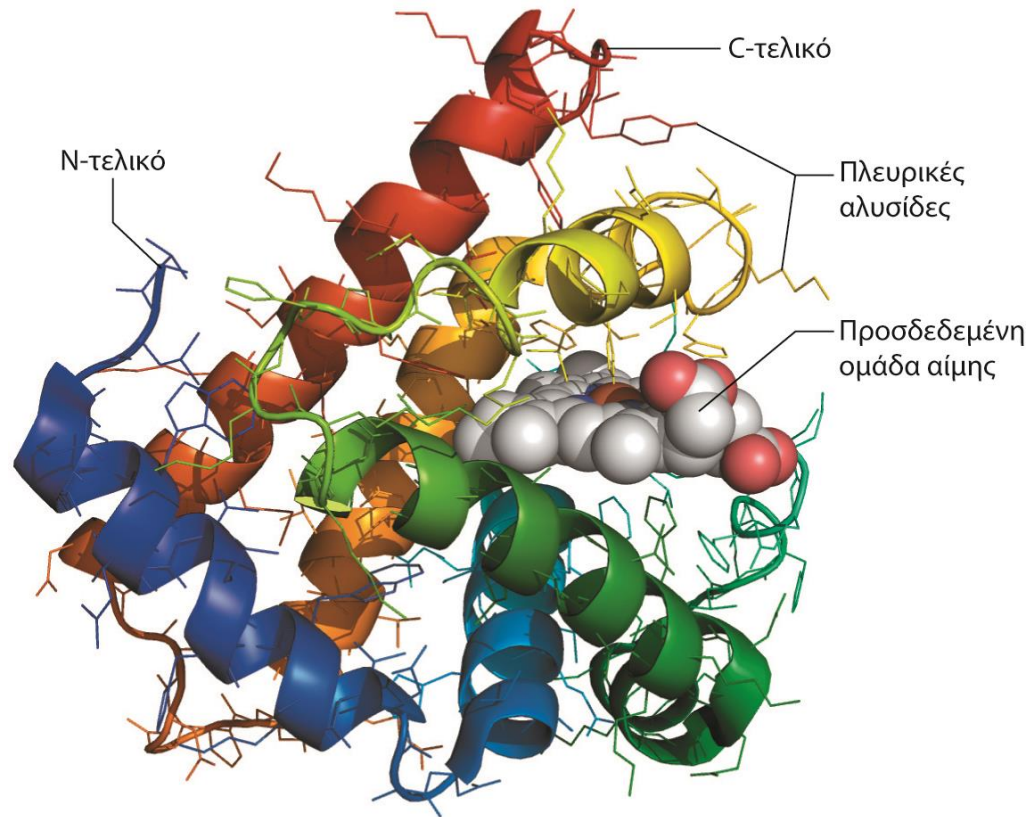


Δομή και
λειτουργία
των
πρωτεϊνών
Μέρος Β

Διάλεξη 4
Π. Ζουμπουλάκης





Το πλεονέκτημα της απεικόνισης με μορφή κορδέλας έναντι για πχ ράβδων, είναι η άμεση αναγνώριση της δευτεροταγούς και τριτοταγούς δομής μιας πρωτεΐνης

ΕΙΚΟΝΑ 6.1

Τριδιάστατη αναδίπλωση της πρωτεΐνης μσσφαιρίνη. Σε αυτή την απεικόνιση, που έχει δημιουργηθεί από την κρυσταλλογραφική δομή μέσω ακτίνων Χ, η κύρια πολυπεπτιδική αλυσίδα αναπαριστάνεται ως έλικες (πλατιές κορδέλες) που συνδέονται με παχιές γραμμές. Οι πλευρικές αλυσίδες αμινοξέων φαίνονται ως ράβδοι. Ανεξάρτητες ελικοειδείς περιοχές παρουσιάζονται με χρωματικό κώδικα, με το N-τελικό πεπτίδιο να είναι μπλε και το C-τελικό κόκκινο. Στη μσσφαιρίνη προσδέεται μια ομάδα αίμης (απεικονίζεται με το μοντέλο πλήρωσης χώρου). Ο προσανατολισμός της πρωτεΐνης σε αυτή την εικόνα είναι ο ίδιος με εκείνον στην Εικόνα 5.1. PDB ID: 1mbn.

Δομές πρωτεϊνών

Σχεδόν όλες οι πρωτεΐνες εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα δομικής οργάνωσης

Η λειτουργία κάθε πρωτεΐνης καθορίζεται από την τριδιάστατη δομή της.

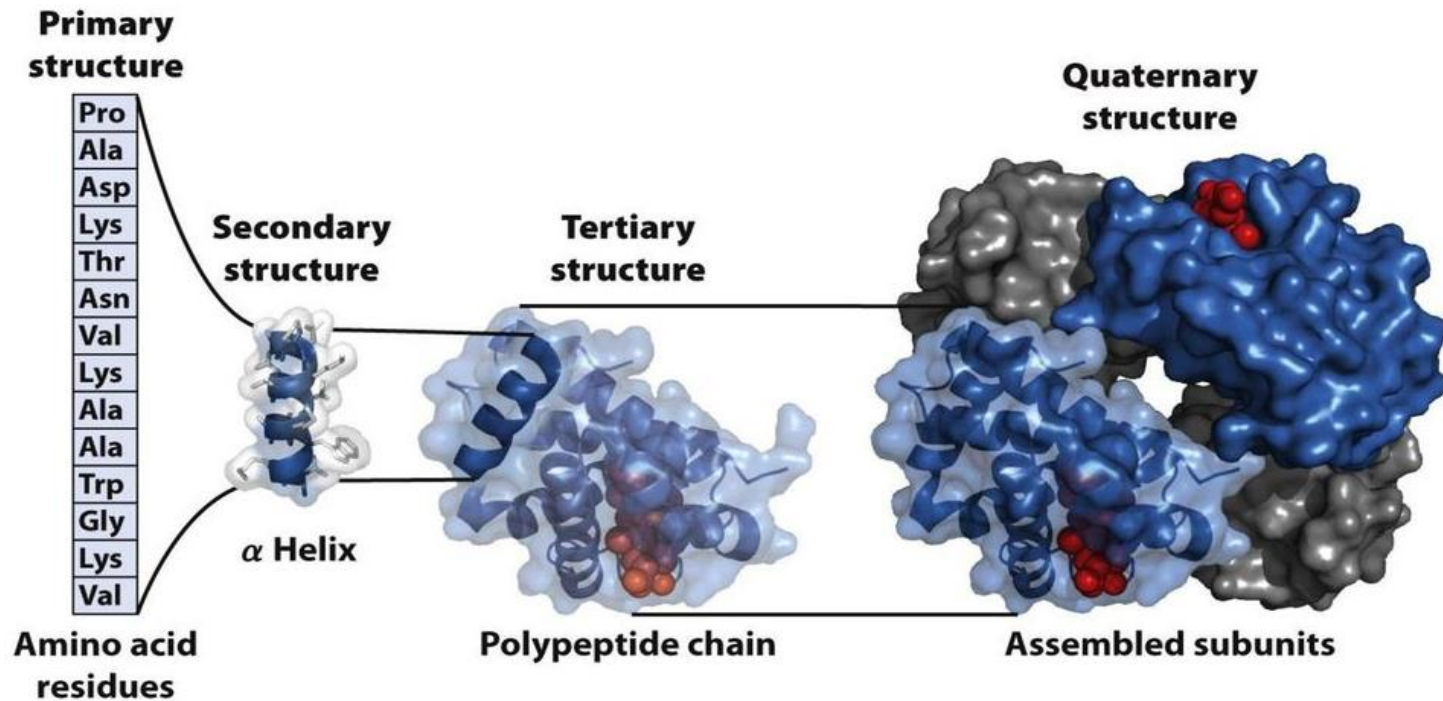


Figure 3-23
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

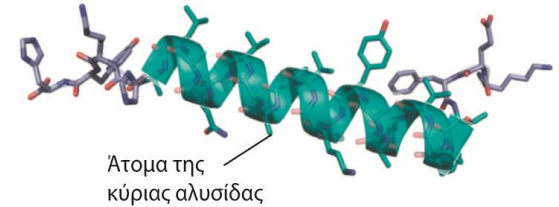
Επίπεδα δομικής οργάνωσης πρωτεϊνών – β σφαιρίνη

...KEFTPPVQAAAYQKVVAGVANALAHKYH...

(α) Πρωτοταγής δομή (αλληλουχία αμινοξέων):

Διακρίνεται ένα τμήμα της αλληλουχίας των αμινοξέων της ανθρώπινης βήτα σφαιρίνης. Η αλληλουχία που επισημαίνεται με τρκουάζ χρώμα υιοθετεί ελικοειδή διαμόρφωση και φαίνεται με τον ίδιο προσανατολισμό στα τμήματα (β-δ).

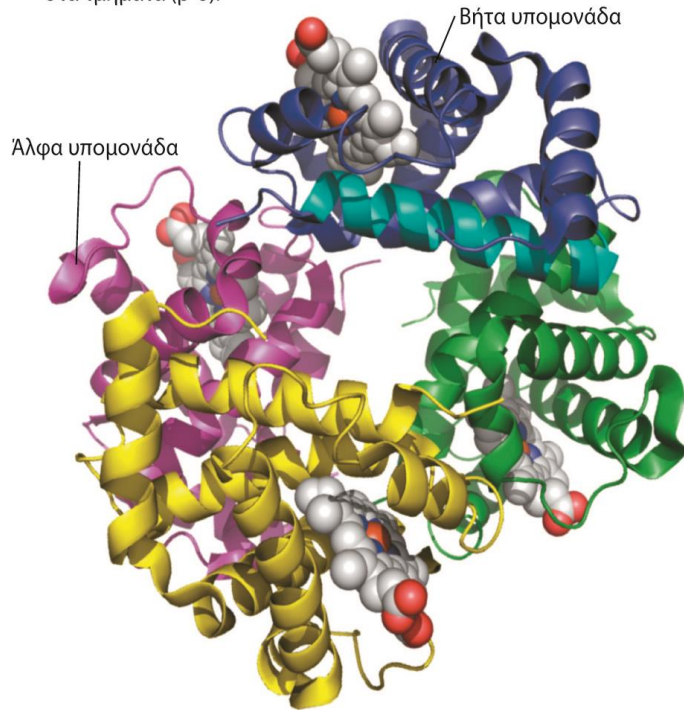
Μερικά τμήματα της πρωτοταγούς αλληλουχίας υιοθετούν μια τοπική κανονική επαναλαμβανόμενη δομή («2° δομή»)



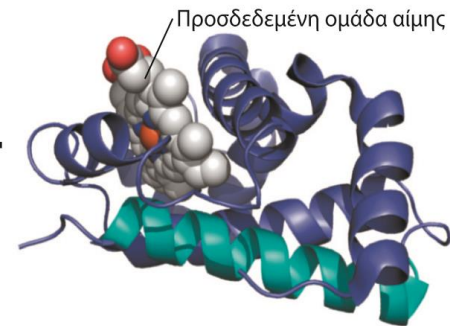
(β) Δευτεροταγής δομή:

Εδώ, μια απεικόνιση με ράβδους της αλληλουχίας των αμινοξέων από το τμήμα (α). Με υπέρθεση στη δομή των ράβδων η σχηματική απεικόνιση κορδέλας των ατόμων της κύριας αλυσίδας, δείχνοντας τη θέση στην τοπική ελικοειδή δομή σε αυτή την αλληλουχία.

Αρκετά στοιχεία της δευτεροταγούς δομής συνδέονται κατά μήκος των υδρόφοβων επιφανειών τους για να δώσουν μια σταθερά αναδιπλωμένη δομή («3° δομή»)



Η τεταρτοταγής δομή («4° δομή») εμφανίζεται όταν δύο ή περισσότερες πρωτεΐνες αναδιπλωμένες σε τριτοταγείς δομές αλληλεπιδρούν για τον σχηματισμό καλά καθορισμένων συμπλόκων πολλαπλών υπομονάδων.



(δ) Τεταρτοταγής δομή:

Τέσσερις ξεχωριστές υπομονάδες πρωτεϊνών, δύο άλφα υπομονάδες (με φούξια και πράσινο χρώμα) και δύο βήτα υπομονάδες (με κίτρινο και μπλε/τρκουάζ χρώμα) συνδέονται για να σχηματίσουν την πλήρως συναρμολογημένη πρωτεΐνη της αιμοσφαιρίνης. Οι τέσσερις υπομονάδες παρουσιάζονται με απεικόνιση κορδέλας, ενώ οι ομάδες της αίμης με το μοντέλο πλήρωσης χώρου. (PDB ID: 2hhb).

(γ) Τριτοταγής δομή:

Ολόκληρη η αλυσίδα της βήτα σφαιρίνης φαίνεται στη μορφή της καλά καθορισμένης αναδιπλωμένης δομής. Όπως στη μυοσφαιρίνη (Εικόνα 6.1), οι ελικοειδείς περιοχές αλληλεπιδρούν για να καθορίσουν την αναδιπλωμένη δομή, στην οποία προσδέεται μια αίμη (παρουσιάζεται με το μοντέλο της πλήρωσης χώρου).

ΕΙΚΟΝΑ 6.2

Τα τέσσερα επίπεδα της δομικής οργάνωσης στις πρωτεΐνες.

Δευτεροταγής δομή πρωτεϊνών

Τοπική κανονική αναδίπλωση

- α - έλικα

- β - πτυχωτή επιφάνεια

Περιοδικότητα

Δεσμοί υδρογόνου μεταξύ πεπτιδικών άκρων των AA που γειτνιάζουν στην πρωτοταγή δομή

- β -, γ - στροφή

- Ω -θηλιά

Μη περιοδικότητα



Αναδιπλώσεις τμημάτων της πολυπεπτιδικής αλυσίδας



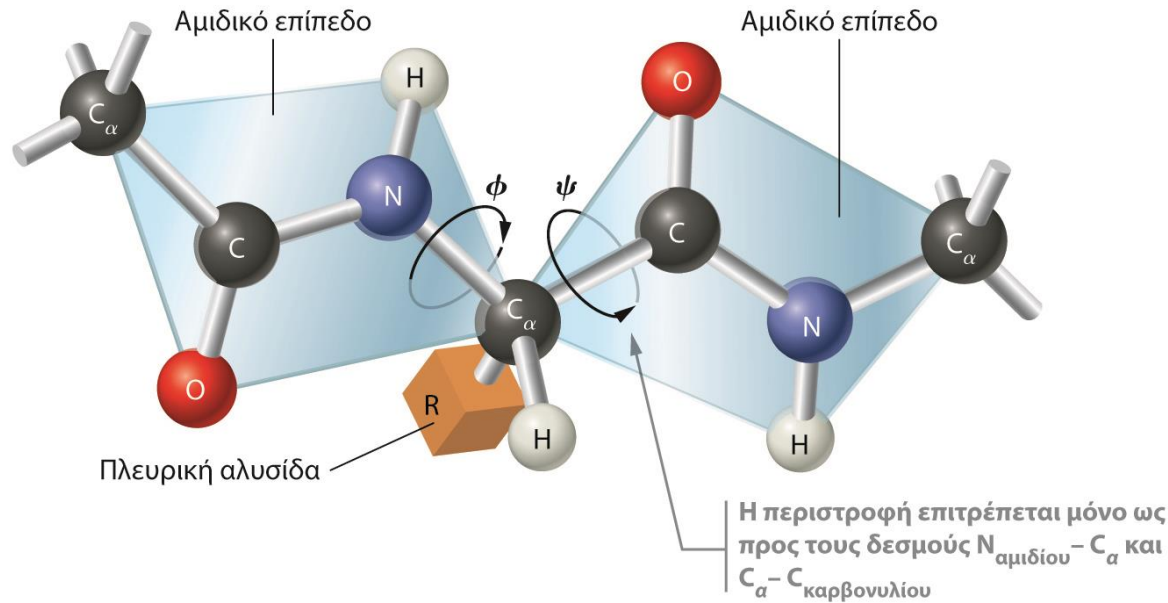
Δευτεροταγής δομή

Δευτεροταγής Δομή: Κανονικοί τρόποι αναδίπλωσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας

Αρχές κανονικών πολυπεπτιδικών δομών (Linus Pauling)

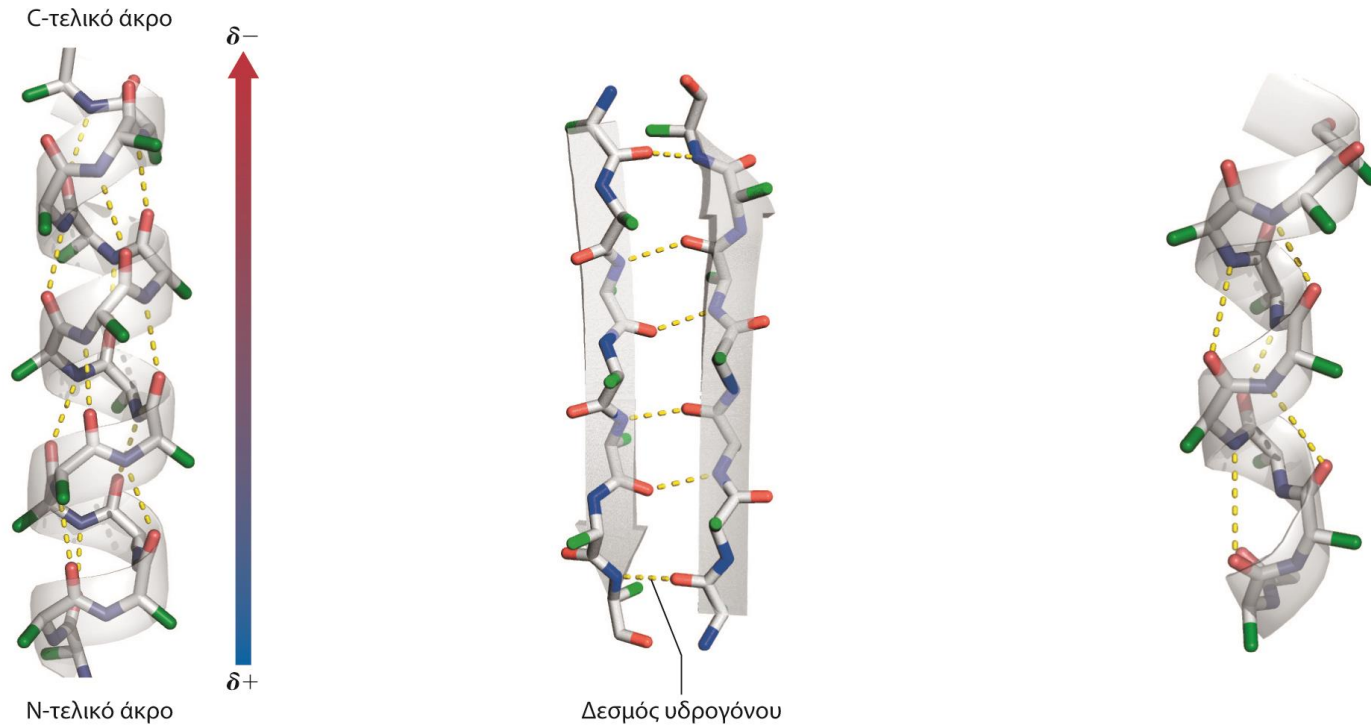
1. Τα μήκη και οι γωνίες των δεσμών πρέπει να παραμορφώνονται όσο λιγότερο γίνεται από τα πειραματικά υπολογισμένα με περίθλαση ακτίνων X των αμινοξέων και πεπτιδίων.
2. Δύο άτομα δεν μπορούν να πλησιάσουν μεταξύ τους περισσότερο απ' ότι τους επιτρέπουν οι van der waals ακτίνες τους. Υπάρχουν στερεοχημικοί περιορισμοί στις περιστροφές γύρω από τους δεσμούς που απαρτίζουν τον πεπτιδικό σκελετό.
3. Τα 6 άτομα της πεπτιδικής αμινομάδας πρέπει να παραμείνουν συνεπίπεδα με τα σχετιζόμενα άτομα α-άνθρακα στην trans διάταξη. Η περιστροφή είναι δυνατή μόνο από τους 2 παρακείμενους δεσμούς.
4. Κάποιο είδος μη ομοιοπολικών δεσμών είναι απαραίτητο για τη σταθεροποίηση μιας κανονικής αναδίπλωσης. Προφανής πιθανότητα οι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ αμιδικών πρωτονίων και καρβοξυλικών οξυγόνων.

Δεσμοί αναδίπλωσης



ΕΙΚΟΝΑ 6.3

Περιστροφή γύρω από τους δεσμούς ενός πολυπεπτιδικού σκελετού. Δύο παρακείμενα επίπεδα αμιδίων διακρίνονται με ανοιχτό μπλε χρώμα. Η περιστροφή επιτρέπεται μόνο ως προς τους δεσμούς $N_{\text{αμιδίου}} - C_{\alpha}$ και $C_{\alpha} - C_{\text{καρβονυλίου}}$. Οι γωνίες της περιστροφής ως προς αυτούς τους δεσμούς ορίζονται ως ϕ και ψ αντίστοιχα, με τις κατευθύνσεις περιστροφής που ορίζονται ως θετικές να υποδεικνύονται με τα βέλη. Η εκτεταμένη διαμόρφωση της αλυσίδας που φαίνεται εδώ αντιστοιχεί σε $\phi = +180^{\circ}$, $\psi = +180^{\circ}$.



(α) Στην α έλικα, οι δεσμοί υδρογόνου βρίσκονται μεταξύ διαδοχικών επεκτάσεων των αμινοξέων και είναι σχεδόν παράλληλοι με τον άξονα της έλικας. Αυτός ο προσανατολισμός των αμιδικών δεσμών στην έλικα δημιουργεί μια ελικοειδή μακροδιπολική ροπή, όπως καταδεικνύεται από το βέλος (βλ. Εικόνα 2.5). Το N-τελικό άκρο χαρακτηρίζεται από μερικώς (+) φορτίο και το C-τελικό άκρο από μερικώς (-) φορτίο.

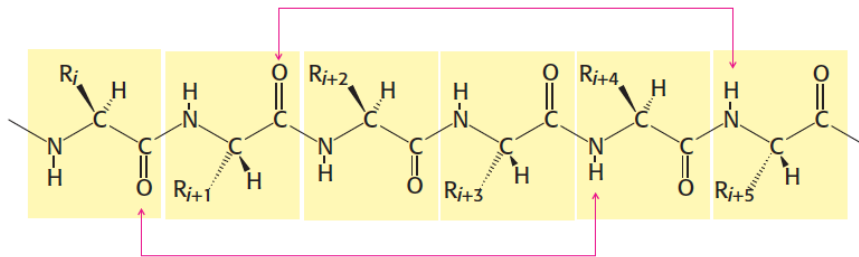
(β) Στη β πτυχωτή επιφάνεια, οι δεσμοί υδρογόνου βρίσκονται ανάμεσα σε παρακείμενες αλυσίδες (εδώ φαίνονται μόνο δύο αλυσίδες), οι οποίες δεν είναι απαραίτητα διαδοχικές στην πρωτοταγή αλληλουχία. Σε αυτή τη δομή, οι δεσμοί υδρογόνου είναι σχεδόν κάθετοι ως προς τις αλυσίδες. Να επισημάνουμε ότι στην απεικόνιση κορδέλας μια αλυσίδα αναπαριστάται με ένα πλατύ βέλος, με την κεφαλή του να δείχνει στο C-τελικό της αλυσίδας.

(γ) Η 3_{10} έλικα βρίσκεται στις πρωτεΐνες αλλά είναι λιγότερο συχνή απ' ό,τι η α έλικα. Να επισημάνουμε ότι, συγκρινόμενη με την α έλικα, η 3_{10} έλικα σχηματίζει πιο στενό σπείρωμα.

ΕΙΚΟΝΑ 6.4

Η δεξιόστροφη α έλικα, η β πτυχωτή επιφάνεια και η 3_{10} έλικα. Η δεξιόστροφη α έλικα και η β πτυχωτή επιφάνεια είναι οι πιο συχνά παρατηρούμενες κανονικές δευτεροταγείς δομές των πολυπεπτιδίων. Τα άτομα του σκελετού, που απεικονίζονται με το μοντέλο των ράβδων (τα άτομα N με μπλε χρώμα, τα άτομα O με κόκκινο και τα άτομα C με γκρι), εμφανίζονται με υπέρθεση σε μια διαφανή απεικόνιση κορδέλας. Για λόγους ευκρίνειας, οι πλευρικές αλυσίδες έχουν παραλειφθεί στους βήτα άνθρακες (πράσινο χρώμα). Οι δεσμοί υδρογόνου φαίνονται ως κίτρινες διακεκομμένες γραμμές. (α) Η α έλικα. (β) Μια β πτυχωτή επιφάνεια που περιλαμβάνει δύο κλώνους. (γ) Η 3_{10} έλικα. Τμήματα (α) και (β) από PDB ID: 2kl8 και τμήμα (γ) από PDB ID: 1lb0.

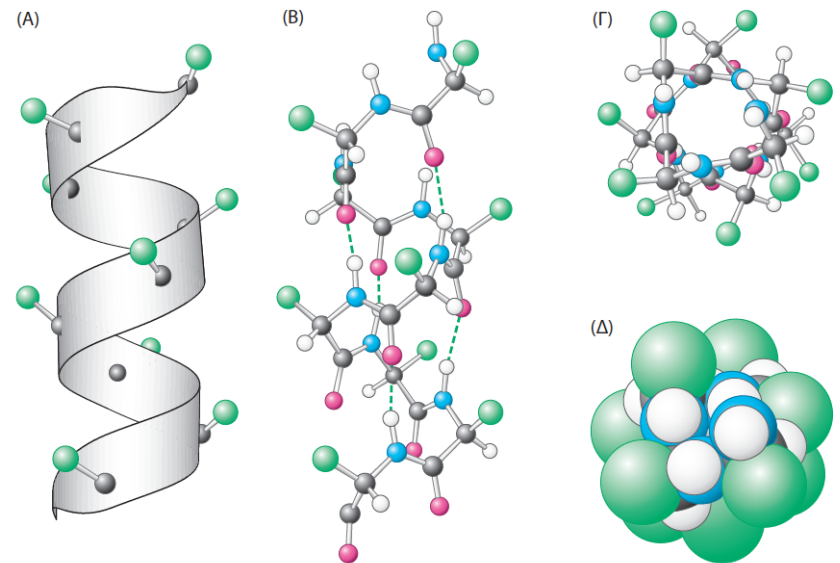
α- έλικα



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

- Δεσμοί υδρογόνου μεταξύ NH- CO της κύριας αλυσίδας
- CO i με NH $i+4$
- Όλες οι ομάδες NH/CO συμμετέχουν πλην των άκρων της έλικας.
- Πρώτη δομή που προσδιορίστηκε (α)
- Ραβδόμορφη / σπειραματοειδής κορμός
- Πολυπεπτιδικός κορμός στο εσωτερικό / πλευρικές αλυσίδες προς τα έξω

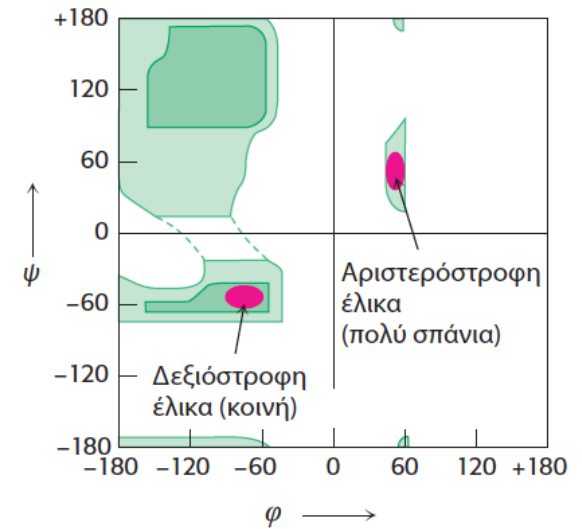
- Προσανατολισμένη διάταξη δεσμών H ώστε οι διπολικές ροπές τους να ευθυγραμμίζονται και να δημιουργούν μια ελικοειδή διπολική ροπή (μακροδιπολική ροπή)



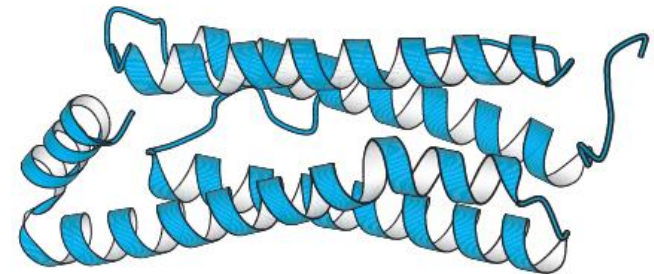
ΕΙΚΟΝΑ 2.24 Η δομή μιας α-έλικας. (Α) Η απεικόνιση κορδέλας στην οποία ξεχωρίζουν τα άτομα α-άνθρακα και οι πλευρικές αλυσίδες (πράσινο). (Β) Μια πλάγια όψη του μοντέλου με σφαίρες και ράβδους, όπου διακρίνονται οι δεσμοί υδρογόνου (διακεκομμένες γραμμές) μεταξύ των ομάδων NH και CO. (Γ) Παρατηρώντας 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.

Χαρακτηριστικά α -έλικας

- Επαναλαμβάνεται κάθε 18 κατάλοιπα (5 στροφές)
- Μήκος α έλικας: 27 Å
- 3,6 κατάλοιπα ανά στροφή έλικας
- Μετατόπιση ή αύξηση α έλικας = 1,5 Å / κατάλοιπο στον άξονα της έλικας
- Βήμα έλικας = 1,5 x 3,6 = 5,4 Å /στροφή
- Περιστροφή = 100°
- Χωρική εγγύτητα AA κάθε 3-4 θέσεις απόσταση
- Δεξιόστροφη / Αριστερόστροφη
- Συγκεκριμένες επιτρεπτές στερεοδιατάξεις.
- Δεξιόστροφες ευνοούνται ενεργειακά λόγω λιγότερων στερεοχημικών παρεμποδίσεων (όλες οι περιπτώσεις στις πρωτεΐνες)
- Ποσοστό α -έλικας σε πρωτεΐνες: 0-100% (75% στη φερριτίνη, 25% όλων των υδατοδιαλυτών)
- Διαμεμβρανικά τμήματα πρωτεϊνών

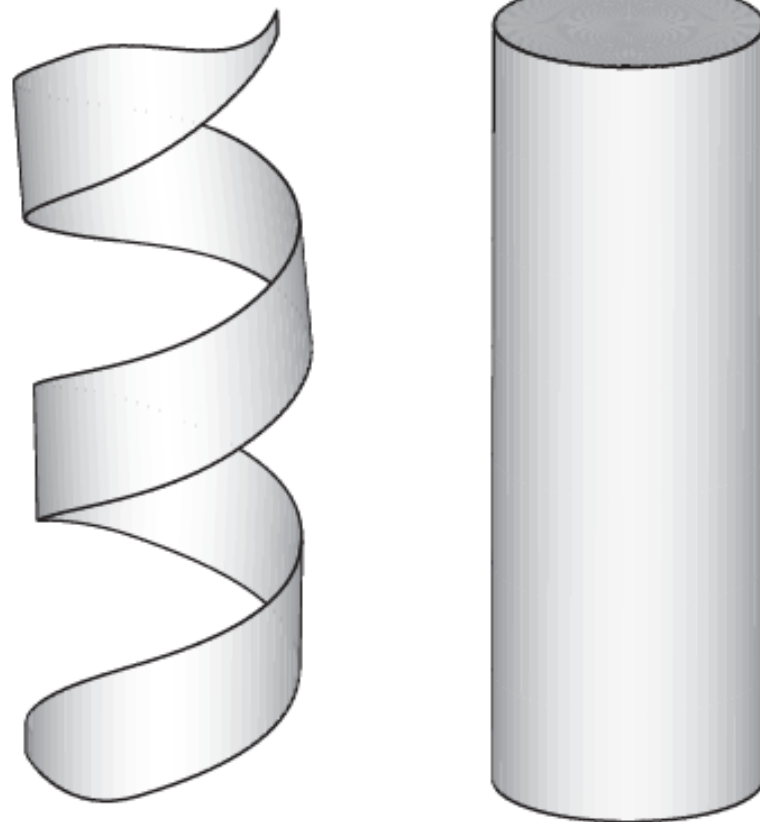


ΕΙΚΟΝΑ 2.26 Διάγραμμα Ramachandran των ελίκων. Οι δύο μορφές της έλικας, δεξιόστροφη και αριστερόστροφη, βρίσκονται σε περιοχές επιτρεπόμενων στερεοδιατάξεων όταν αναλυθούν κατά Ramachandran. Ωστόσο, σχεδόν όλες οι α -έλικες στις πρωτεΐνες είναι δεξιόστροφες.



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.]

Σχηματικές
αναπαραστάσεις
 α -έλικας



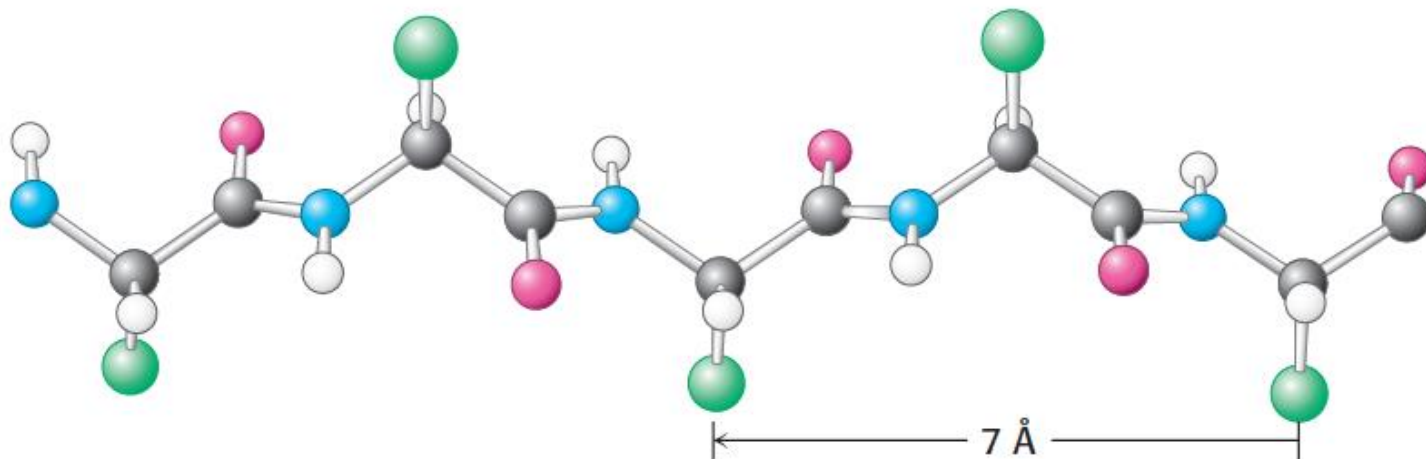
ΕΙΚΟΝΑ 2.27 Σχηματική απεικόνιση μιας α -έλικας. (A) Απεικόνιση κορδέλας. (B) Απεικόνιση κυλίνδρου.

Αποσταθεροποίηση α-έλικας

- Διακλαδώσεις β ανθράκων των **Val, Thr, Ile** δημιουργούν στερικές συγκρούσεις.
- Οι **Ser, Asp, Asn** έχουν δότες/δέκτες δεσμών H και συναγωνίζονται τις ομάδες του κορμού.
- Η **Pro** δεν έχει NH, & έχει δακτύλιο που παρεμποδίζει να πάρει την τιμή της φ που ταιριάζει σε α-έλικα.

β-κλώνος ή β-πτύχωση

- Σχηματίζεται όταν 2 ή περισσότερες πολυπεπτιδικές αλυσίδες συνδεθούν με δεσμούς H
- Πλήρως εκτεταμένη – χωρίς στερεοχημικές παρεμποδίσεις
- Απόσταση γειτονικών αμινοξέων στην πτύχωση = 3,5 Å
- Πλευρικές αλυσίδες γειτονικών αμινοξέων έχουν αντίθετη κατεύθυνση (εναλλάξ πάνω/κάτω από το επίπεδο της β-πτύχωσης)

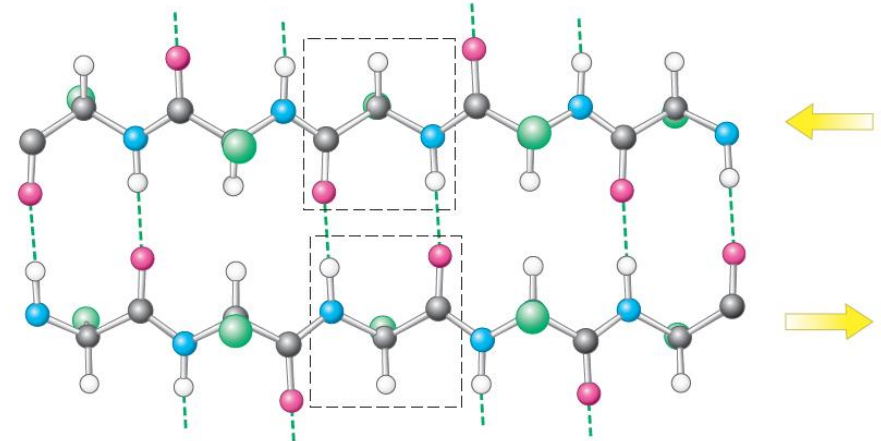


ΕΙΚΟΝΑ 2.30 Η δομή της β-πτύχωσης. Οι πλευρικές αλυσίδες (πράσινο) βρίσκονται εναλλάξ επάνω και κάτω από το επίπεδο της β-πτύχωσης.

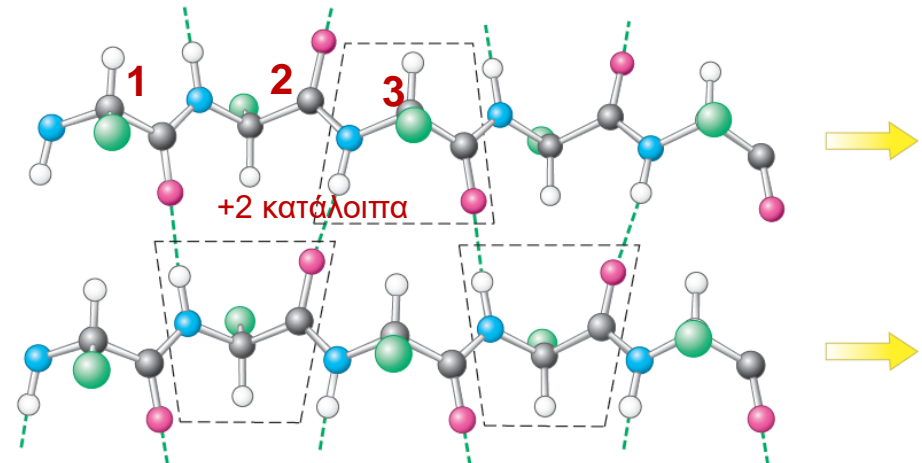
β-ΠΤΥΧΩΤΕΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΕΣ

Οι διαδοχικές β-πτυχώσεις μπορούν να έχουν την ίδια ή αντίθετη κατεύθυνση (παράλληλη ή αντιπαράλληλη β-επιφάνεια)

Για το σχηματισμό β-επιφανειών πρέπει να συνδεθούν 2 ή περισσότεροι β-κλώνοι.

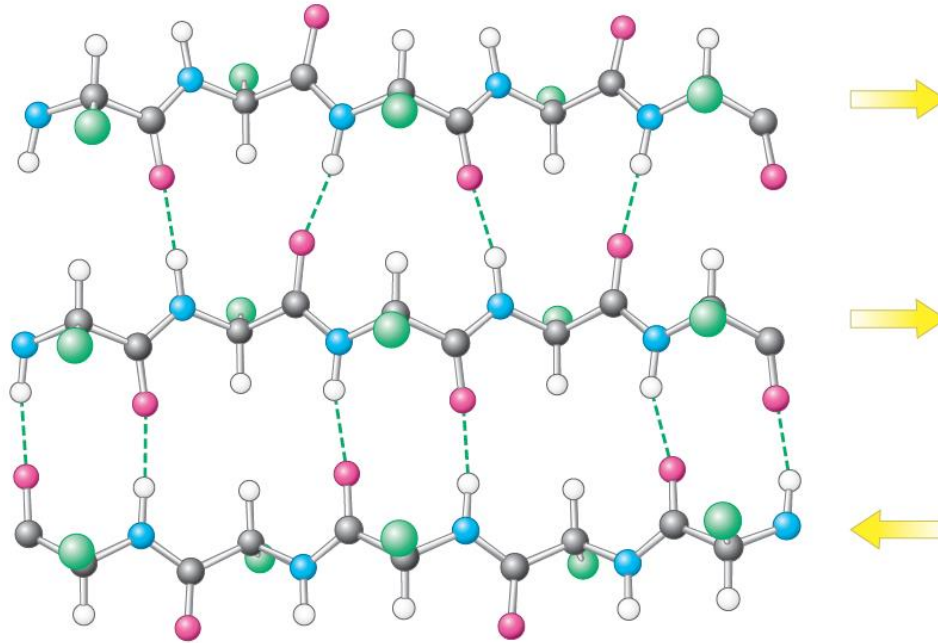


ΕΙΚΟΝΑ 2.31 Μια αντιπαράλληλη β-επιφάνεια. Οι γειτονικές β-πτυχώσεις έχουν αντίθετες κατευθύνσεις, όπως υποδεικνύουν τα βέλη. Οι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των ομάδων NH και CO συνδέουν το κάθε αμινοξύ με ένα μόνο αμινοξύ στη γειτονική β-πτυχώση, σταθεροποιώντας τη δομή.



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.

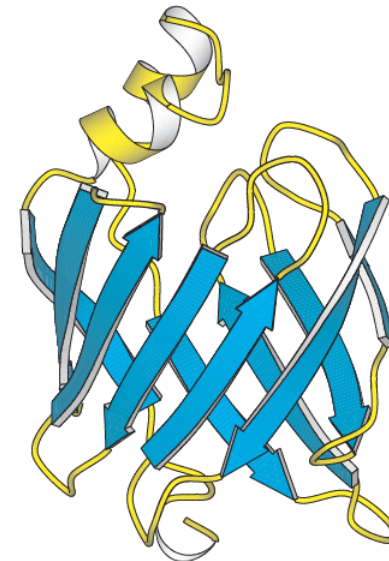
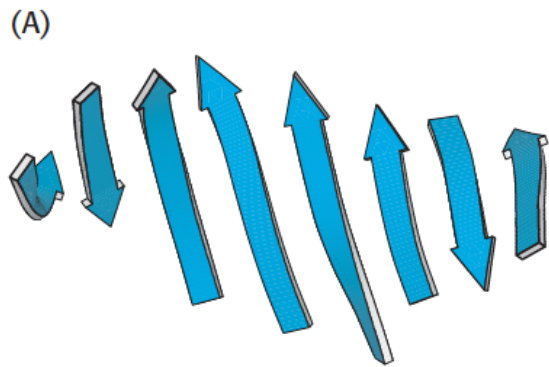
Μεικτές β-επιφάνειες



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

β-ΠΤΥΧΩΤΕΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΕΣ

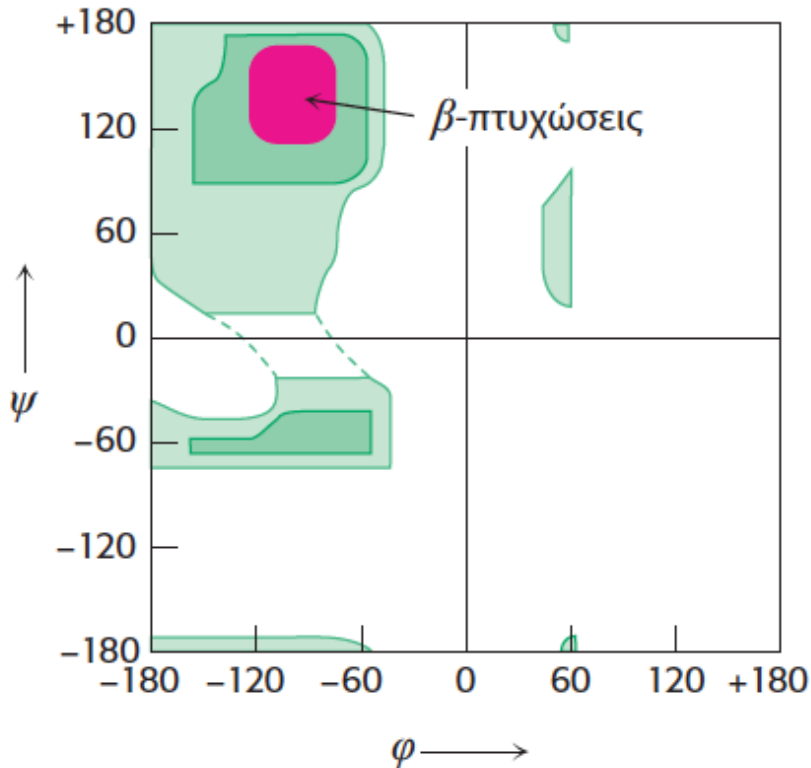
- Σχηματική αναπαράσταση ως φαρδιά βέλη με κατεύθυνση προς το καρβοξυτελικό άκρο.
- Οι περισσότερες β-επιφάνειες εμφανίζονται με την κάθε πτύχωση ελαφρώς συνεστραμμένη.



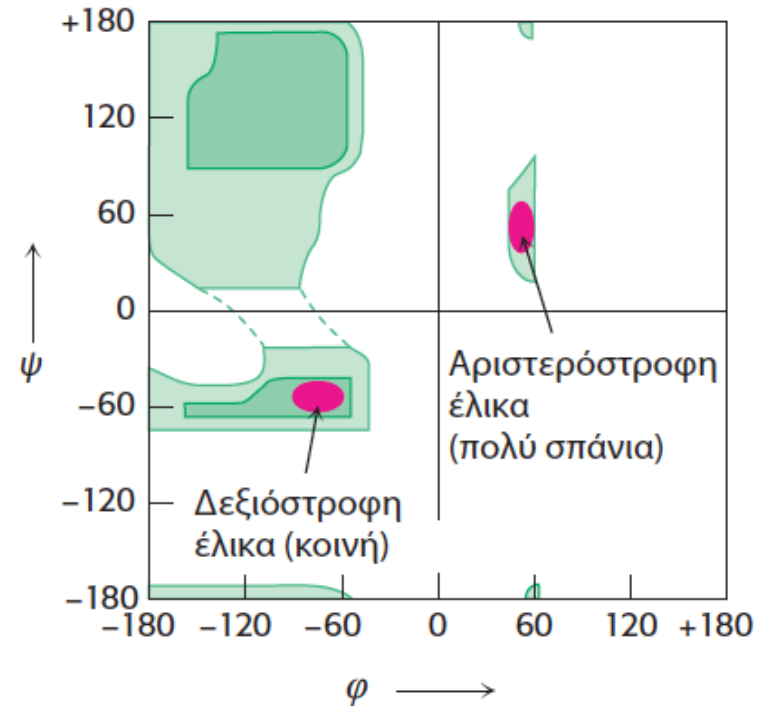
ΕΙΚΟΝΑ 2.34 Μια β-επιφάνεια όπου η κάθε πτύχωση είναι ελαφρώς συνεστραμμένη σε σχέση με την προηγούμενη. (A) Σχηματικό μοντέλο. (B) Σχηματική διαμόρφωση που έχει περιστραφεί κατά 90° για να εμφανίσει καλύτερα τη συστροφή.

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

Επιτρεπτές στερεοδιατάξεις σε έλικες και πτυχώσεις

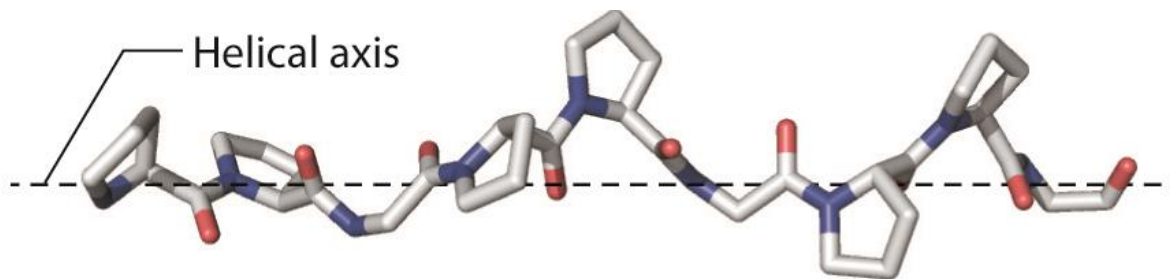


ΕΙΚΟΝΑ 2.29 Διάγραμμα Ramachandran για τις β -πτυχώσεις. Στην κόκκινη περιοχή του διαγράμματος φαίνονται οι στερεοχημικά επιτρεπτές δομές εκτεταμένων β -πτυχώσεων.



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.

Έλικα πολυπρολίνης II



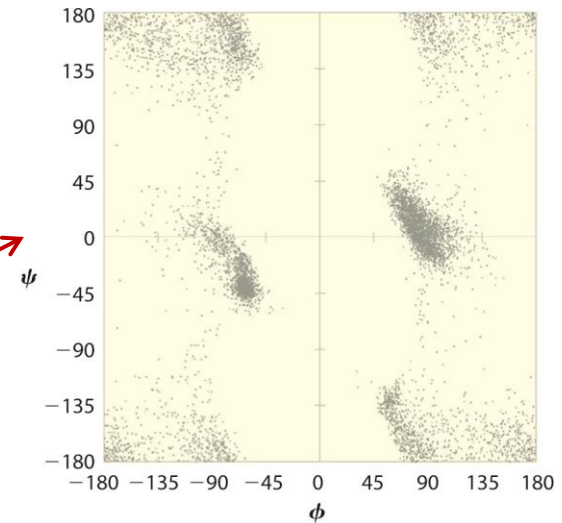
ΕΙΚΟΝΑ 6.6

Μια πολυπεπτιδική έλικα II. Παρουσιάζεται μια ακολουθία PPGPPGPPG. Ο σκελετός του πεπτιδίου εκτείνεται σε αριστερόστροφη ελικοειδή συστροφή. Η απεικόνιση προέρχεται από την PDB ID: 1k6f.

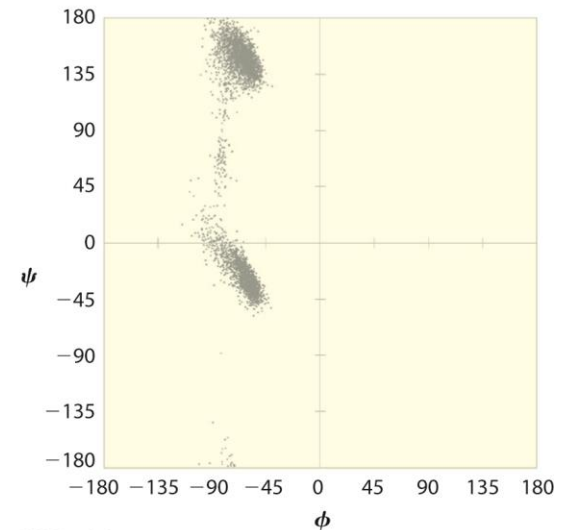
- ~1/3 καταλοίπων είναι προλίνες
- Δεν ικανοποιεί τις απαιτήσεις του Pauling για τους δεσμούς υδρογόνου.
- Αριστερόστροφη έλικα.

Τα διαγράμματα Ramachandran επιτρέπουν να περιγράψουμε με απλό τρόπο ποιες δομές είναι στερεοχημικά πιθανές και ποιες όχι.

Η γλυκίνη λόγω απουσίας πλευρικής ομάδας επιτρέπει περισσότερες διαμορφώσεις.



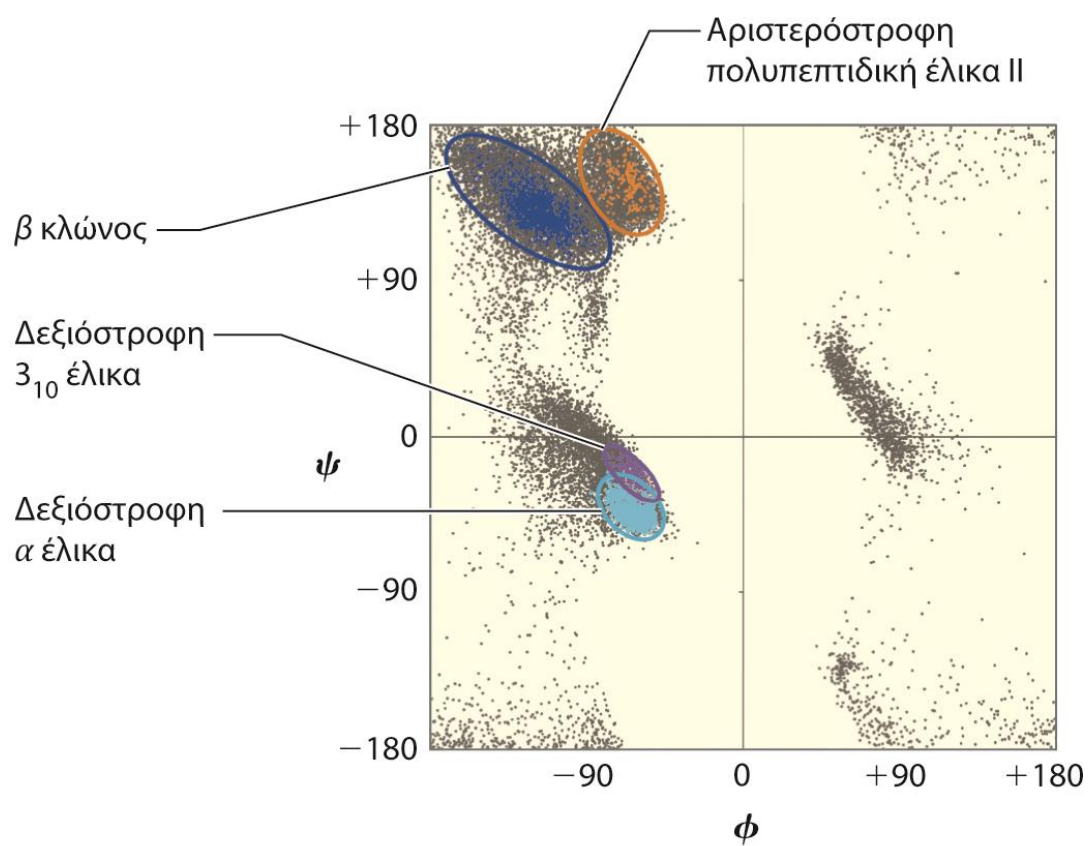
(α) Γλυκίνη



(β) Προλίνη

ΕΙΚΟΝΑ 6.10

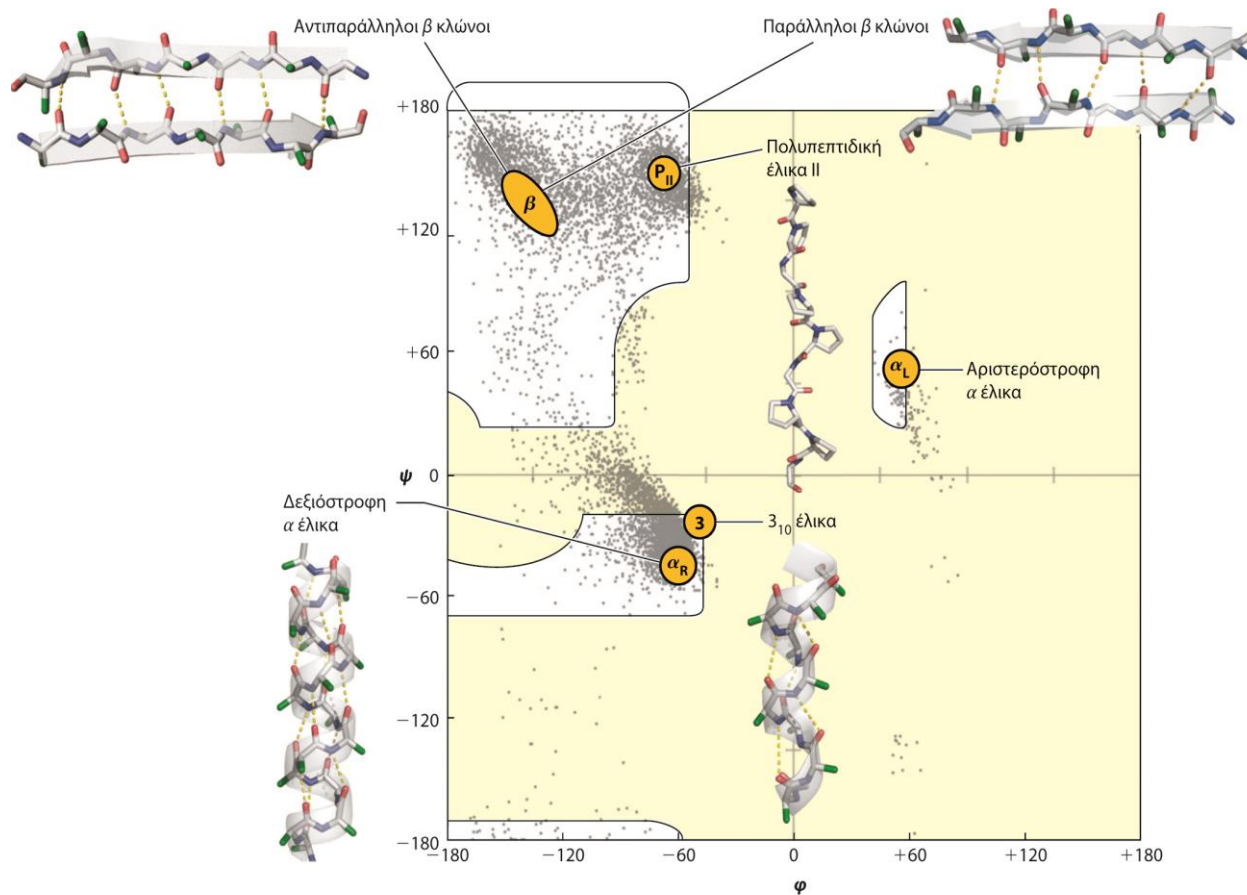
Διαγράμματα Ramachandran για τη γλυκίνη και την προλίνη. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται αφορούν τα κατάλοιπα της γλυκίνης και της προλίνης που βρέθηκαν στις κρυσταλλικές δομές των πρωτεϊνών με τη βοήθεια υψηλής ανάλυσης κρυσταλλογραφίας ακτίνων Χ. Οι ευνοϊκοί συνδυασμοί των γωνιών των δεσμών ϕ και ψ διακρίνονται από τη συγκέντρωση πολλών σημείων στις σκοτεινότερες περιοχές. Η γλυκίνη έχει τον μεγαλύτερο αριθμό επιτρεπτών συνδυασμών των γωνιών ϕ και ψ , ενώ η προλίνη έχει τους λιγότερους. Ευγενική παραχώρηση των S. A. Hollingsworth and P. A. Karplus (Oregon State University).



ΕΙΚΟΝΑ 6.11

Παρατηρούμενες τιμές των ϕ και ψ από δομικά δεδομένα πρωτεϊνών. Σε αυτή την εικόνα φαίνονται τα ζεύγη ϕ και ψ για 30.692 κατάλοιπα που παρατηρήθηκαν σε υψηλής ανάλυσης ($\leq 1,2 \text{ \AA}$) κρυσταλλικές πρωτεϊνικές δομές (γκρι κουκκίδες). Με διαφορετικά χρώματα διακρίνονται τα κατάλοιπα που προσδιορίζονται ως δεξιόστροφη α έλικα (τιρκουάζ), δεξιόστροφη 3_{10} έλικα (μοβ), β κλώνος (μπλε) και αριστερόστροφη πολυπεπτιδική έλικα II (πορτοκαλί). Ευγενική παραχώρηση των S. A. Hollingsworth and P. A. Karplus (Oregon State University).

Διάγραμμα Ramachandran για την πολυ-L-αλανίνη

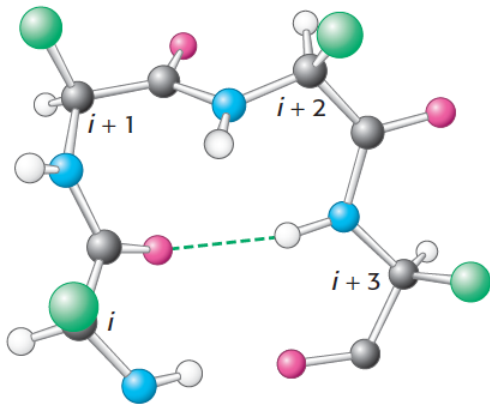


ΕΙΚΟΝΑ 6.9

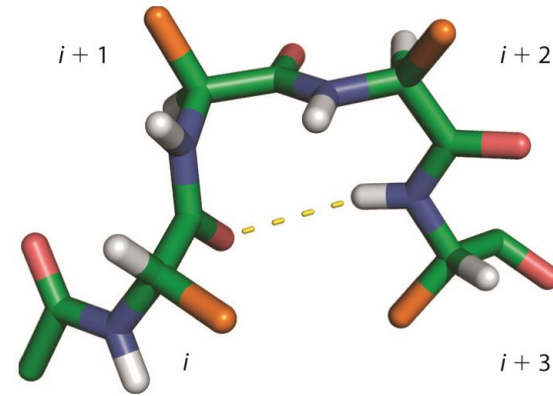
Ένα διάγραμμα Ramachandran για την πολυ-L-αλανίνη. Ένας χάρτης αυτού του τύπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει τη διαμόρφωση του σκελετού οποιουδήποτε καταλοίπου πολυπεπτιδίου, όπως επίσης της δευτεροταγούς δομής των πρωτεϊνών. Οι συντεταγμένες είναι οι τιμές των γωνιών των δεσμών φ και ψ, που ορίζονται όπως στην Εικόνα 6.3. Οι λευκές περιοχές αντιστοιχούν σε στερεοχημικά επιτρεπτές διαμορφώσεις για την πολυ-L-αλανίνη (ένα πεπτίδιο που αποτελείται μόνο από κατάλοιπα L-Ala) βάσει θεωρητικών προβλέψεων. Οι γκριζες κουκκίδες στο φόντο αντιπροσωπεύουν τις παρατηρούμενες γωνίες φ και ψ για πάνω από 10.000 κατάλοιπα αμινοξέων που βρέθηκαν στις πρωτεϊνικές κρυσταλλογραφικές δομές (με ακτίνες Χ). Παρά το γεγονός ότι μια αριστερόστροφη α έλικα είναι θεωρητικά επιτρεπτή, πολύ σπάνια παρατηρείται· για αυτόν τον λόγο δεν δείχνουμε κάποιο μοντέλο για τη δομή. Οι κύκλοι με τα ακόλουθα σύμβολα αντιστοιχούν στις δευτεροταγείς δομές που συζητήθηκαν στο κείμενο: α_R, δεξιόστροφη α έλικα· 3, 3₁₀ έλικα· β, β κλώνος· P_{II}, πολυπεπτιδική έλικα II· α_L, αριστερόστροφη α έλικα. Διάγραμμα δεδομένων, ευγενική παραχώρηση του P.A. Karplus (Oregon State University).

β στροφή

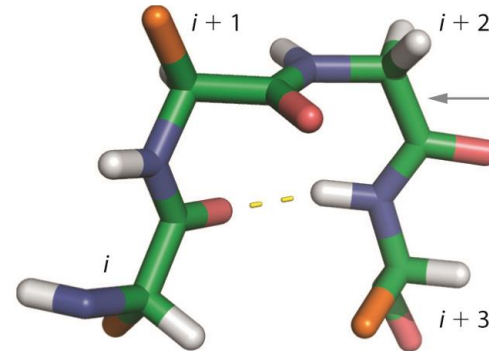
- β-στροφή ή στροφή φουρκέτας
- αλλαγή κατεύθυνσης πολυπεπτιδικής αλυσίδας
- Σταθεροποίηση με δεσμό H



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



Τύπος I



Τύπος II

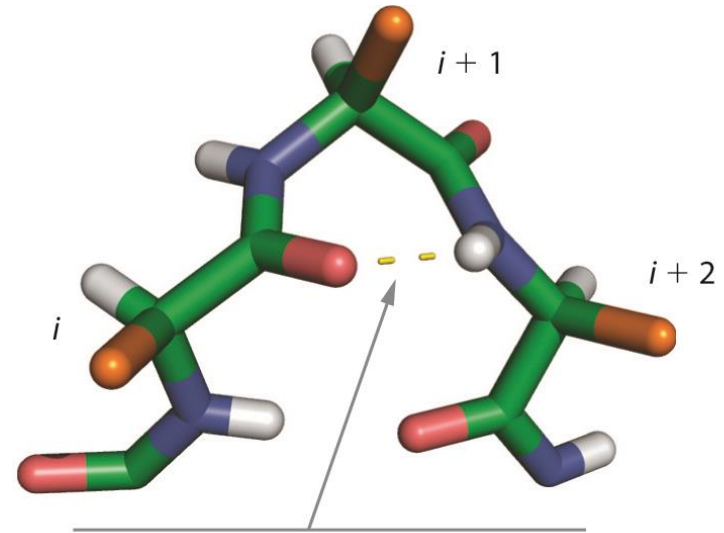
Στον τύπο II, το κατάλοιπο $i+2$ είναι συνήθως η γλυκίνη, ενδεχομένως γιατί μια ογκώδης R ομάδα θα συγκρούταν με το οξυγόνο του καρβonyλίου του κατάλοιπου $i+1$.

ΕΙΚΟΝΑ 6.20

Παραδείγματα β στροφών. Καθένας από αυτούς τους τύπους στροφών επιτρέπει μια απότομη μεταβολή της κατεύθυνσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Εδώ τα άτομα H είναι γκρι, τα άτομα N μπλε, τα άτομα O κόκκινα, τα άτομα C της κύριας αλυσίδας πράσινα και τα άτομα C_{β} των πλευρικών αλυσίδων πορτοκαλί. Σε κάθε β στροφή, το O του καρβonyλίου του κατάλοιπου i σχηματίζει δεσμό υδρογόνου (κίτρινη διακεκομμένη γραμμή) με το H του αμιδίου του κατάλοιπου $i+3$. Η στροφή τύπου I εδώ είναι από τα κατάλοιπα 67-70 της μυοαιμερυθρίνης (PDB ID: 2mhr) και η στροφή τύπου II είναι από τα κατάλοιπα 114-117 της ίδιας πρωτεΐνης.

γ στροφή

- Πιο κλειστή από την β-στροφή
- Αλλαγή κατεύθυνσης πολυπεπτιδικής αλυσίδας
- Σταθεροποίηση με δεσμό H



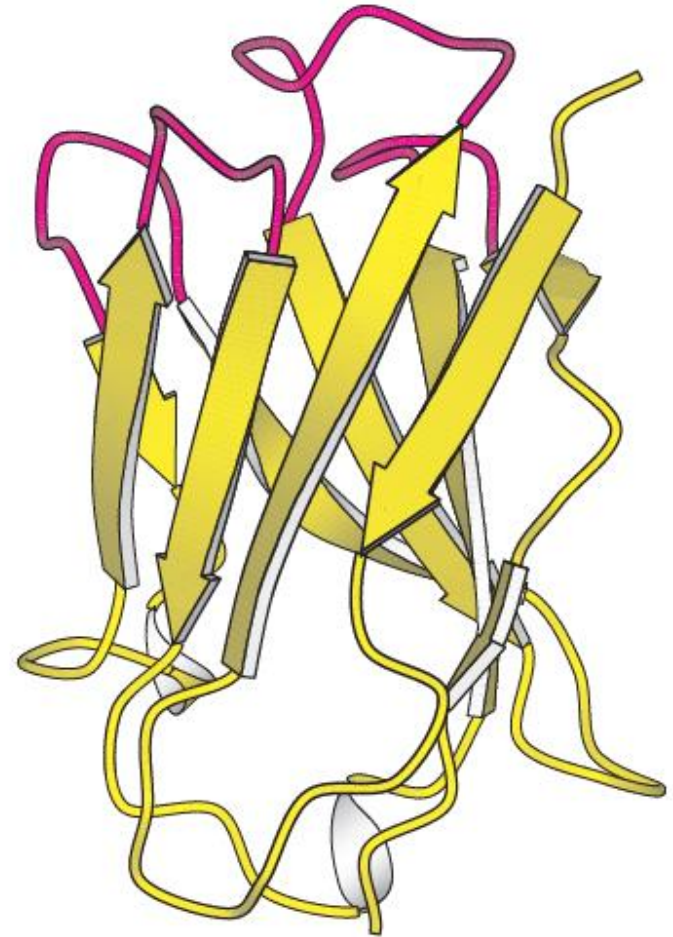
Σε μια γ στροφή το O του καρβονυλίου του καταλοίπου i σχηματίζει δεσμό υδρογόνου (κίτρινη διακεκομμένη γραμμή) με το H του αμιδίου του καταλοίπου $i+2$.

ΕΙΚΟΝΑ 6.21

Μια γ στροφή. Εδώ τα άτομα H είναι γκρι, τα άτομα N μπλε, τα άτομα O κόκκινα, τα άτομα C της κύριας αλυσίδας πράσινα και τα άτομα C_{β} της πλευρικής αλυσίδας πορτοκαλί. Η προλίνη συχνά βρίσκεται στο κατάλοιπο $i+1$ στις γ στροφές. Η στροφή εδώ είναι από τα κατάλοιπα 25-27 της θερμολυσίνης (PDB ID: 4d9w).

Ω-θηλιές

- Ω για το σχήμα τους
- Αλλαγή κατεύθυνσης πολυπεπτιδικής αλυσίδας
- Πιο περίπλοκη δομή από τη στροφή
- Σταθερή και καλά καθορισμένη δομή
- Κυρίως στις επιφάνειες των πρωτεϊνών – συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις 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.]

Έλικες ιδιαίτερης μορφής / Υπερέλικες Δομές ινωδών πρωτεϊνών (δομικά υλικά κυττάρων)

- Δομικές πρωτεΐνες (σφαιρική ή νηματώδη επιμήκη μορφή)
- Κύριες πρωτεΐνες του δέρματος και συνδετικού ιστού καθώς των ζωικών ινών
- Η αλληλουχία των αμινοξέων τους ευνοεί ένα συγκεκριμένο είδος δευτεροταγούς δομής που προσδίδει συγκεκριμένες μηχανικές ιδιότητες.
- 2 α-έλικες (στην α-κερατίνη) ή περισσότερες περιπλέκονται για το σχηματισμό πολύ σταθερούς δομής με μεγάλο μήκος (>1000 Å)

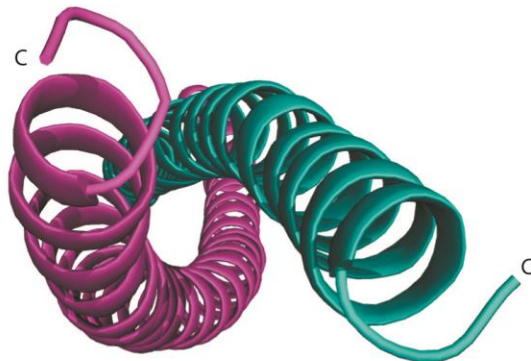
Κερατίνες



ΕΙΚΟΝΑ 6.12

Η δομή του ελικοειδούς σπειράματος των ενδιάμεσων ινιδίων της α -κερατίνης.
PDB ID: 3ntu.

(α) Πλευρική όψη δύο μονομερών που αλληλεπιδρούν μέσω παράλληλου ελικοειδούς σπειράματος. Διακρίνονται τα N- και C-τελικά αμινοξέα.

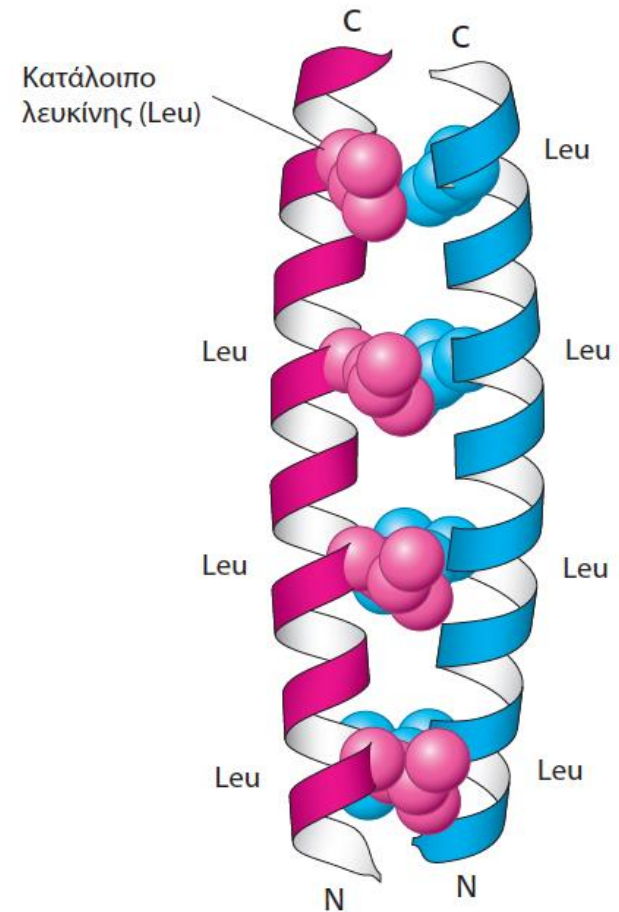


(β) Κάτοψη κατά τον άξονα του ελικοειδούς σπειράματος από το C-τελικό άκρο των δύο μονομερών (οι πλευρικές αλυσίδες έχουν αφαιρεθεί για λόγους ευκρίνειας).

- **α -κερατίνες** είναι ινώδεις πρωτεΐνες
- οι κύριες πρωτεΐνες στα μαλλιά και στα νύχια – αποτελούν μεγάλο μέρος του δέρματος.
- Πρωτεΐνες ελικοειδούς σπειράματος α -ελίκων
- 2 α -έλικες (στην α -κερατίνη)
- Τα μέλη της οικογένειας χαρακτηρίζονται από μια κεντρική περιοχή 300ΑΑ που περιέχει ατελείς επαναλήψεις μιας αλληλουχίας 7 αμινοξέων
- Οι **β -κερατίνες** περιέχουν περισσότερες δομές β -πτυχωτών επιφανειών (κυρίως σε πουλιά, ερπετά σε φτέρωμα και φολίδες).

Διασυνδέσεις

- Στην κερατίνη οι δύο έλικες συνδέονται με
 - ✓ *wan der Waals* και ιοντικές αλληλεπιδράσεις.
 - ✓ Δισουλφιδικούς δεσμούς μεταξύ Cys των ελίκων.
- Μηχανικές ιδιότητες πρωτεϊνών (έκταση, επαναφορά)
- Λίγοι S-S δεσμοί: τρίχες (εύκαμπτες)
- Πολλοί S-S δεσμοί: κέρατα, οπλές (άκαμπτες)



ΕΙΚΟΝΑ 2.39 Επαναληπτικές επτάδες 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.]

Κολλαγόνο

- Πρωτεΐνη με τη μεγαλύτερη αφθονία στα περισσότερα σπονδυλωτά.
- Κύριο ινώδες συστατικό στο δέρμα, οστά, τένοντες, χόνδρους, δόντια
- Ραβδόμορφο μόριο (3000Α μήκος)
- Βασική μονάδα=τροποκολλαγόνο, μια τριπλή έλικα 3 ελικοειδών αλυσίδων (1000 AA η καθεμία)
- Gly κάθε τρίτο κατάλοιπο – η μόνη που χωρά στο εσωτερικό της τριπλής έλικας /καλώδιο

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

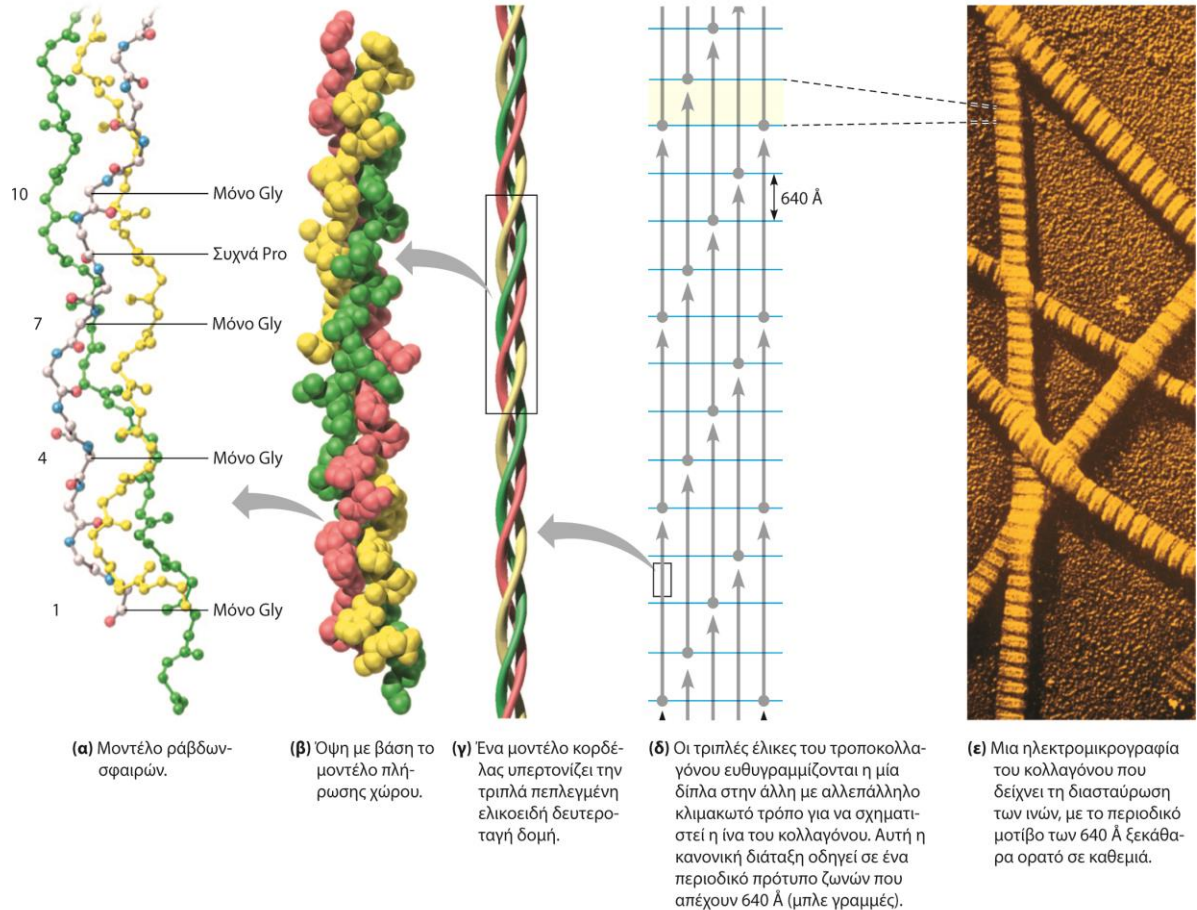
-Gly-Pro-Met-Gly-Pro-Arg-Gly-Pro-Hyp-
58

-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).

Διάταξη αλυσίδας κολλαγόνου

- Δεν υπάρχουν δεσμοί H στην ίδια αλυσίδα (σε αντίθεση με την α-έλικα)
- Σταθεροποίηση μέσω στερικών απώσεων των δακτυλίων πυρρολυδίνης της Pro και Hyρ.
- Δεν εμποδίζουν ο ένας τον άλλον δακτύλιο όταν το πολυπεπτίδιο έχει τη μορφή έλικας με περίπου 3 κατάλοιπα ανά στροφή.
- Δεσμοί H μεταξύ των τριών κλώνων



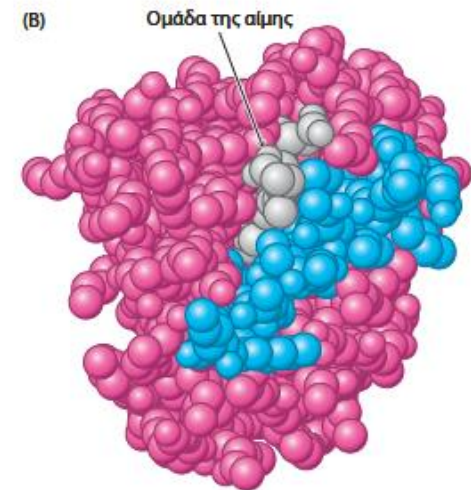
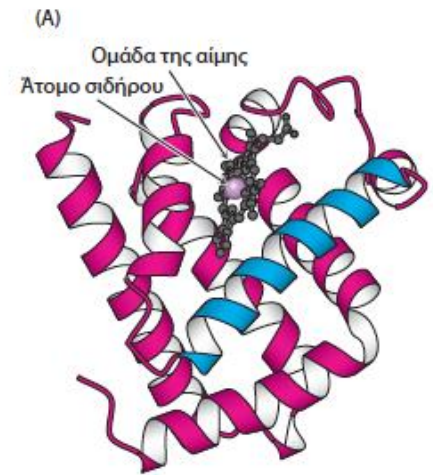
ΕΙΚΟΝΑ 6.14

Η δομή των ινών κολλαγόνου. Η πρωτεΐνη του κολλαγόνου αποτελείται από μόρια τροποκολλαγόνου στοιβαγμένα μεταξύ τους για τον σχηματισμό ινών. Το μόριο του τροποκολλαγόνου είναι μια τριπλή έλικα. Στο τμήμα (α), οι αλυσίδες παρουσιάζονται με χρωματικό κώδικα: πράσινο, κίτρινο και πολύχρωμη. Στην πολύχρωμη αλυσίδα τα άτομα N φαίνονται με μπλε χρώμα, τα άτομα O με κόκκινο και τα άτομα C με λευκό. Αυτή η αλυσίδα απεικονίζεται ως κόκκινη στα τμήματα (β) και (γ).

Τριτοταγής δομή

Συμπαγής δομή ολόκληρης της πεπτιδικής αλυσίδας

- Η διαδρομή που ακολουθεί μια πολυπεπτιδική αλυσίδα στον χώρο
- Υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες (π.χ. μυσφαιρίνη), Αναδίπλωση σε συμπαγείς δομές με μη πολικά κέντρα
- Οι α -έλικες και οι β -πτυχώσεις είναι αμφιπαθείς. Διευθετούνται με το υδρόφοβο τμήμα προς το εσωτερικό
- Ρόλος του πολυπεπτιδικού κορμού στις υδρόφοβες πλευρικές αλυσίδες (δέσμευση των CO/NH με H-δεσμούς).

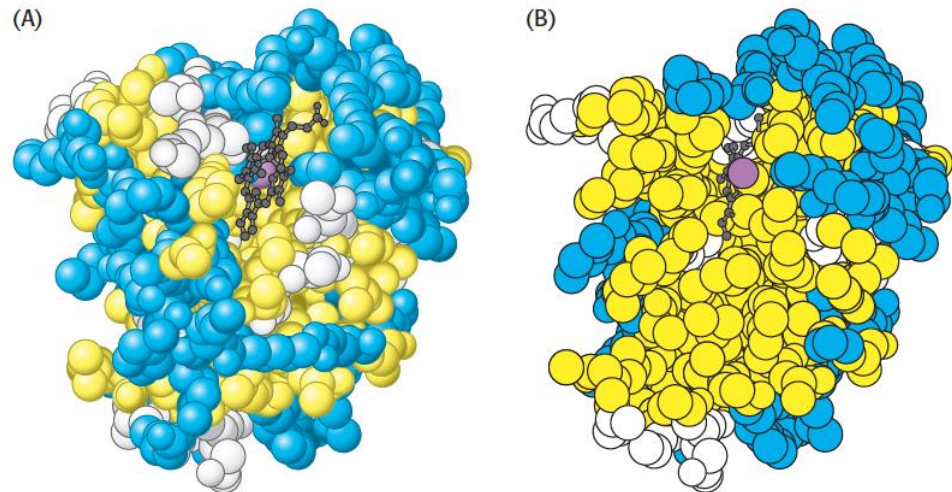


ΕΙΚΟΝΑ 2.43 Η τριδιάστατη δομή της μυσφαιρίνης. (A) Το διάγραμμα κορδέλας δείχνει ότι η πρωτεΐνη αποτελείται κυρίως από α -έλικες. (B) Χωροπληρωτικό μοντέλο (στον ίδιο ακριβώς προσανατολισμό) δείχνει πόσο συμπαγής είναι η αναδιπλωμένη πρωτεΐνη. Προσέξτε ότι η ομάδα της αίμης βρίσκεται μέσα σε μια εσοχή 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.]

Σε υδατικό περιβάλλον

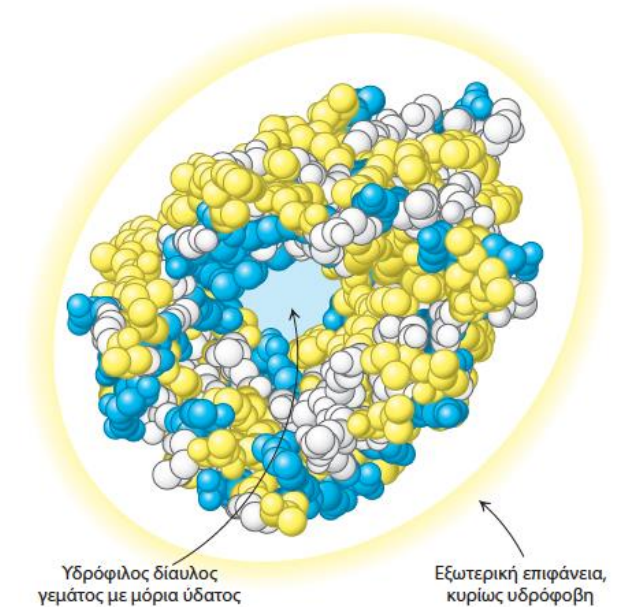
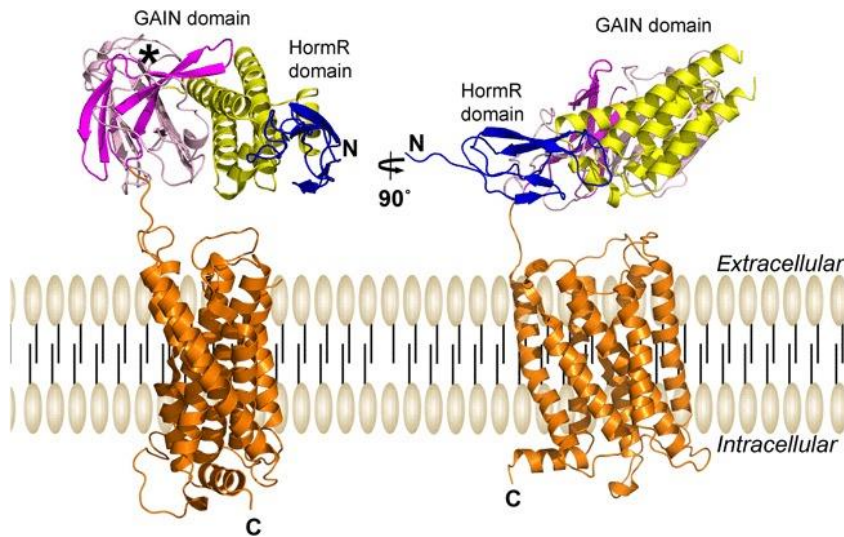
- Η αναδίπλωση ωθείται από την τάση των υδρόφοβων αμινοξέων να απομακρύνονται από το νερό και να συγκεντρώνονται στον ίδιο χώρο.
- Οι υδρόφοβες πλευρικές αλυσίδες βυθίζονται στο εσωτερικό της πρωτεϊνικής αλυσίδας
- Οι φορτισμένες πλευρικές αλυσίδες βρίσκονται εκτεθειμένες στην επιφάνεια

ΕΙΚΟΝΑ 2.44 Η κατανομή των αμινοξέων στη μωσφαιρίνη. (A) Χωροπληρωτικό μοντέλο της μωσφαιρίνης 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.]



Σε μη πολικό ή αμφοτερικό περιβάλλον

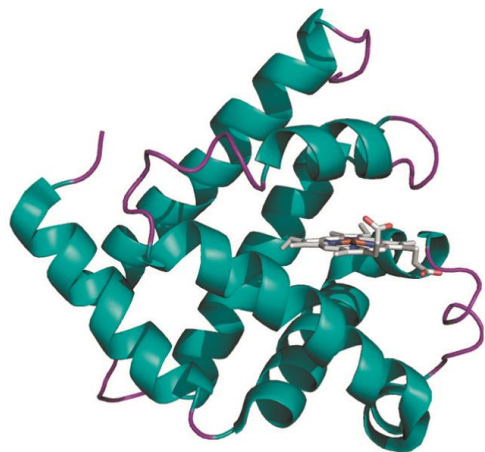
- Αντίστροφη κατανομή υδρόφιλων/ υδρόφοβων ΑΑ στην αναδιπλωμένη τους μορφή στον χώρο.
- π.χ. Πορίνες/ Εξωτερική μεμβράνη βακτηρίων
- π.χ. Διαμεμβανικές έλικες



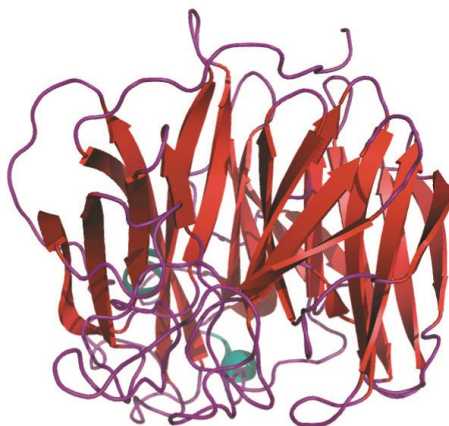
ΕΙΚΟΝΑ 2.45 Η πορίνη έχει αντίστροφη κατανομή αμινοξέων. Το εξωτερικό της πορίνης (που έρχεται σε επαφή με υδρόφοβα τμήματα των μεμβρανών) καλύπτεται κυρίως από υδρόφοβα κατάλοιπα, ενώ το κέντρο περιλαμβάνει έναν διάυλο γεμάτο νερό που απαρτίζεται από φορτισμένα και πολικά αμινοξέα. [Σχεδιασμένο από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

Παραδείγματα τριτοταγών δομών

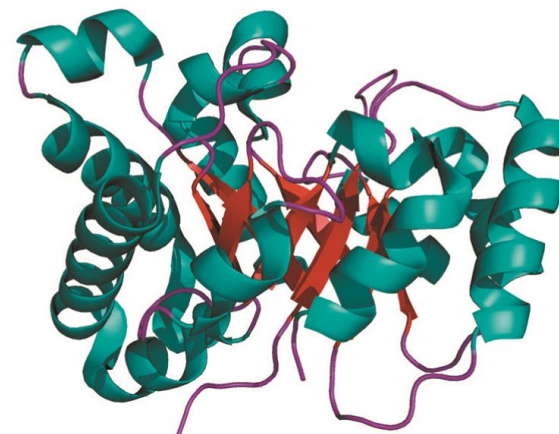
- Συγκεκριμένα κοινά μοτίβα
- Αποτελούνται από μία ή περισσότερες επικράτειες
- Επικράτεια=συμπαγής τοπικά αναδιπλωμένη περιοχή της τριτοταγούς δομής αποτελούμενη από 150-200 αμινοξέα*
- Διαφορετικές επικράτειες επιτελούν διαφορετικές λειτουργίες.
- Έχουν ταξινομηθεί >1400 διακριτές επικράτειες.



Μυοσφαιρίνη



Νευραμινιδάση



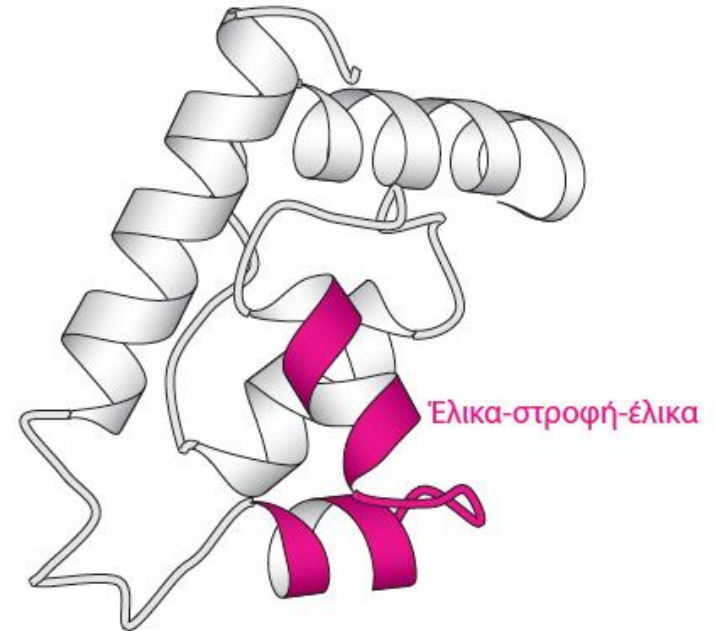
Ισομεράση φωσφορικών τριοζών

ΕΙΚΟΝΑ 6.16

Παραδείγματα ποικιλομορφίας στις τριτοταγείς δομές των πρωτεϊνών. Οι εικόνες με βάση το μοντέλο κορδέλας δημιουργήθηκαν από τα ακόλουθα PDB ID: 1mdh (μυοσφαιρίνη), 1nn2 (νευραμινιδάση) και 1n55 (ισομεράση φωσφορικών τριοζών). Οι α έλικες απεικονίζονται με τirkουάζ χρώμα, οι β πτυχωτές επιφάνειες με κόκκινο και οι βρόχοι με φούξια.

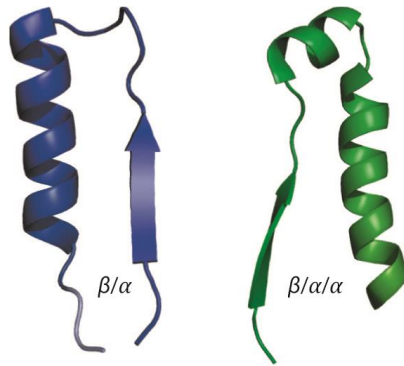
Υπερδευτεροταγείς δομές / Μοτίβα

- Οι επικράτειες μπορούν από μόνες τους να αποτελούνται από επαναλαμβανόμενα μοτίβα δευτεροταγών δομών.
- Συνδυασμοί δευτεροταγών δομών με συχνά παρόμοιες λειτουργίες

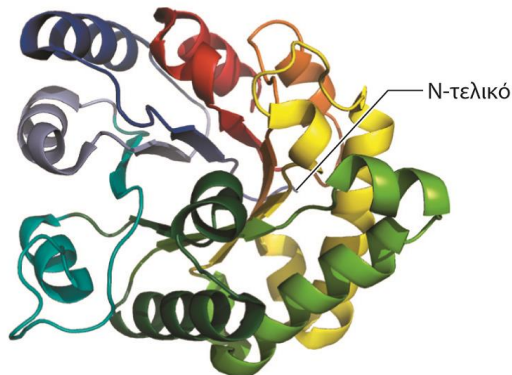


ΕΙΚΟΝΑ 2.46 Το μοτίβο έλικας-στροφής-έλικας, ένα στοιχείο υπερδευτεροταγούς δομής. Τα μοτίβα έλικας-στροφής-έλικας απαντούν σε πολλές πρωτεΐνες οι οποίες προσδένονται στο DNA. [Σχεδιασμένο από 1LMB.pdb.]

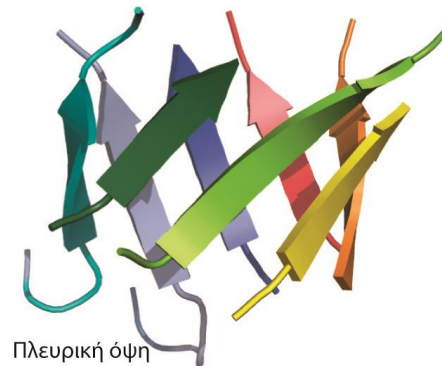
Υπερδευτεροταγείς δομές / Μοτίβα



(α) Το N-τελικό μοτίβο β/α υπερδευτεροταγούς δομής φαίνεται με μπλε χρώμα και ένα από τα τέσσερα μοτίβα $\beta/\alpha/\alpha$ υπερδευτεροταγούς δομής με πράσινο.



(β) Η κύρια αλυσίδα του TIM, η οποία αποτελεί παράδειγμα δομικής επικράτειας « β -βαρελίου». Η σχηματική απεικόνιση κορδέλας βασίζεται στα χρώματα του ουράνιου τόξου, όπου το N-τελικό είναι μπλε και το C-τελικό είναι κόκκινο. Το χρωματικό σχήμα ταιριάζει με εκείνα στα τμήματα (α) και (γ).



Πλευρική όψη

Περιστροφή 90°



Κοιτάζοντας μέσα από το «βαρέλι»

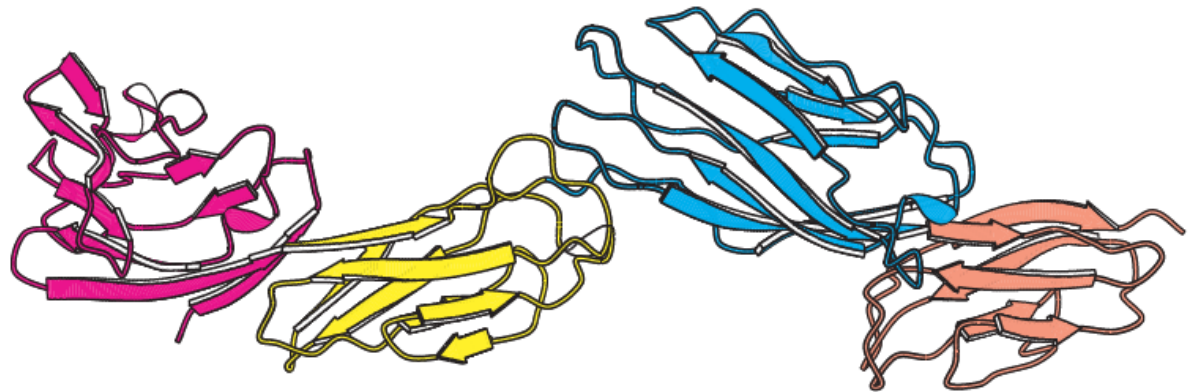
(γ) Ο συνδυασμός οκτώ β κλώνων που σχηματίζουν το β -βαρέλι. Εδώ οι σχετιζόμενες έλικες έχουν παραλειφθεί για λόγους ευκρίνειας. Η πάνω εικόνα δείχνει το β -βαρέλι από πλαϊνή όψη και η κάτω εικόνα είναι η όψη κοιτάζοντας μέσα από το βαρέλι.

ΕΙΚΟΝΑ 6.17

Δύο παραδείγματα επαναλαμβανόμενων υπερδευτεροταγών δομών μέσα σε μια πρωτεϊνική επικράτεια. Χαρακτηριστικά του σκελετού του TIM με σχηματικές απεικονίσεις κορδέλας (PDB ID: 1n55).

Δομικές περιοχές (domains)

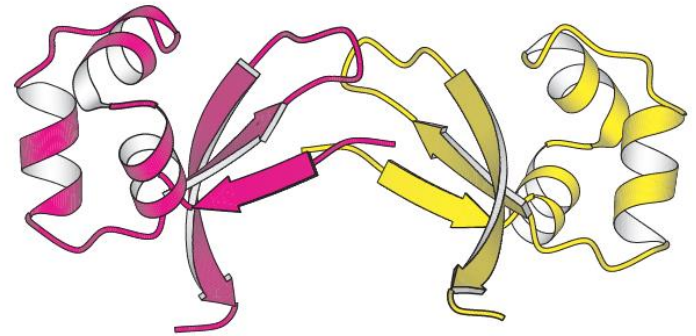
- Αναδίπλωση πολυπεπτιδικών αλυσίδων σε 2 ή περισσότερες συμπαγείς περιοχές που ενώνονται μεταξύ τους με εύκαμπτα τμήματα.
- Μέγεθος που ποικίλλει από 30 έως 400 ΑΑ.



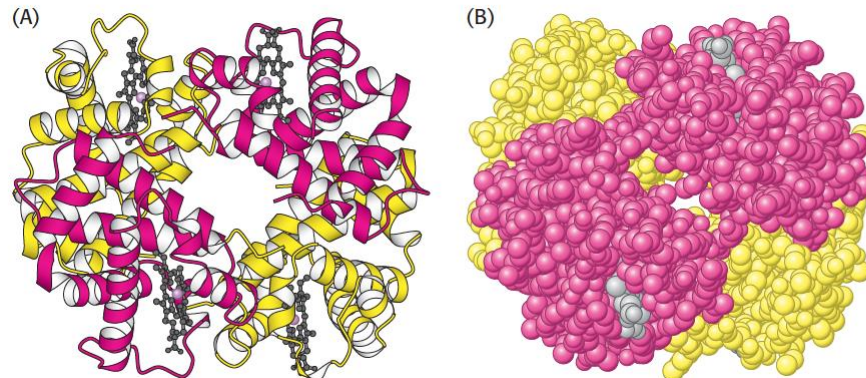
ΕΙΚΟΝΑ 2.47 Οι δομικές περιοχές των πρωτεϊνών. Η μεμβρανική πρωτεΐνη CD4 αποτελείται από τέσσερις παρόμοιες δομικές περιοχές. [Σχεδιασμένο από 1WIO.pdb.]

Τεταρτοταγής δομή

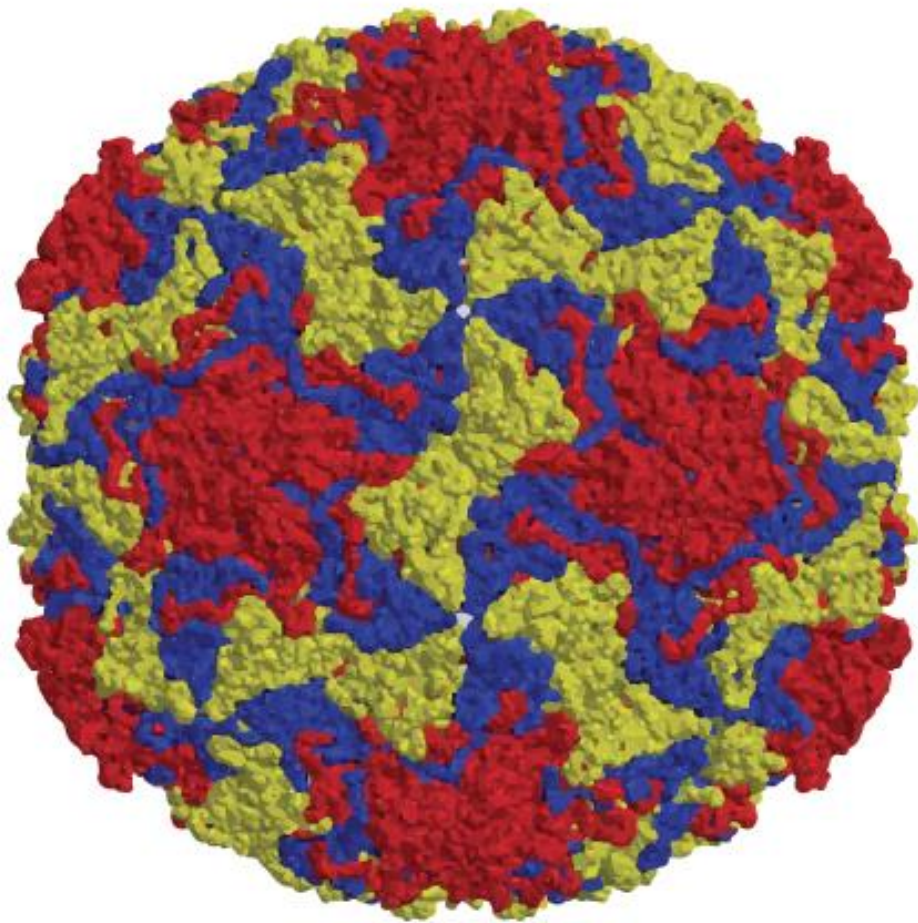
- 4^ο επίπεδο δομικής οργάνωσης
- Χωροδιάταξη των υπομονάδων και είδη αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους
- Αναφέρεται σε πρωτεΐνες που έχουν >1 πολυπεπτιδικές αλυσίδες
- Κάθε αλυσίδα ονομάζεται υπομονάδα
- Απλούστερη μορφή: Διμερές
- Ομο/Ετερο –Χμερές
- Επιμέρους είδη και αριθμοί υπομονάδων
- π.χ. τετραμερές $\alpha_2\beta_2$ μυσφαιρίνης



ΕΙΚΟΝΑ 2.48 Τεταρτοταγής δομή. Η πρωτεΐνη Cro του βακτηριοφάγου λ είναι ένα διμερές που αποτελείται από πανομοιότυπες υπομονάδες. [Σχεδιασμένο από 5CRO.pdb.]



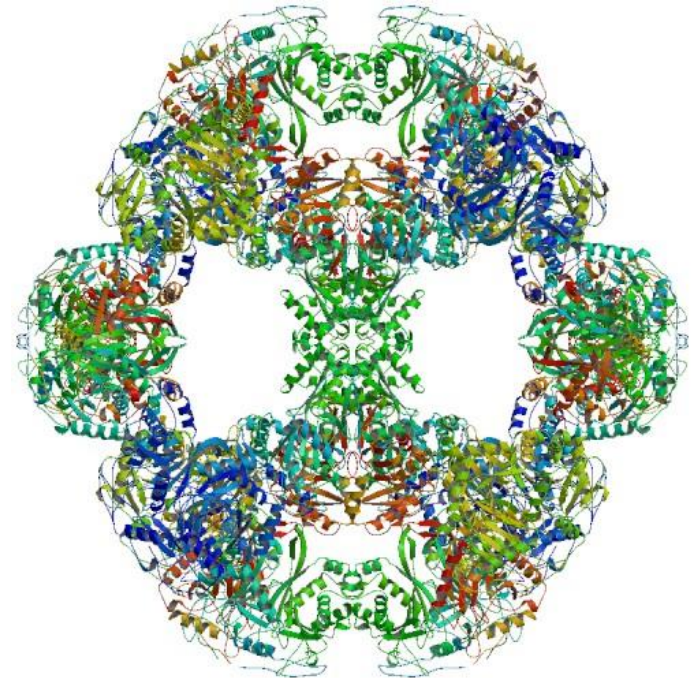
ΕΙΚΟΝΑ 2.49 Το τετραμερές $\alpha_2\beta_2$ της αιμοσφαιρίνης του ανθρώπου είναι Η δομή των δύο πανομοιότυπων υπομονάδων α (κόκκινο) μοιάζει αλλά δεν είναι ίδια με εκείνη των δύο πανομοιότυπων υπομονάδων β (κίτρινο). Το μόριο περιέχει τέσσερις ομάδες αίμης (γκρίζο, με μωβ πορφυρό το άτομο του σιδήρου). (Α) Το διάγραμμα κορδέλας σκιαγραφεί την ομοιότητα μεταξύ των αλυσίδων α και β και δείχνει ότι αποτελούνται κυρίως από α -έλικες. (Β) Το χωροπληρωτικό μοντέλο δείχνει ότι τα μόρια της αίμης καταλαμβάνουν εσοχές. [Σχεδιασμένο από 1A3N.pdb.]



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.

Πεμπτοταγής δομή

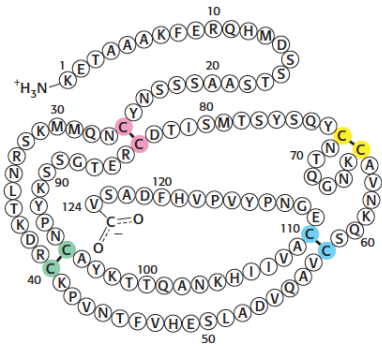
- Η **πεμπτοταγής δομή** αναφέρεται στη χωροταξική διεύθυνση μεταξύ **πρωτεϊνών**, που έχουν διαφορετικές επί μέρους λειτουργικότητες (πολυενζυμικά συστήματα).



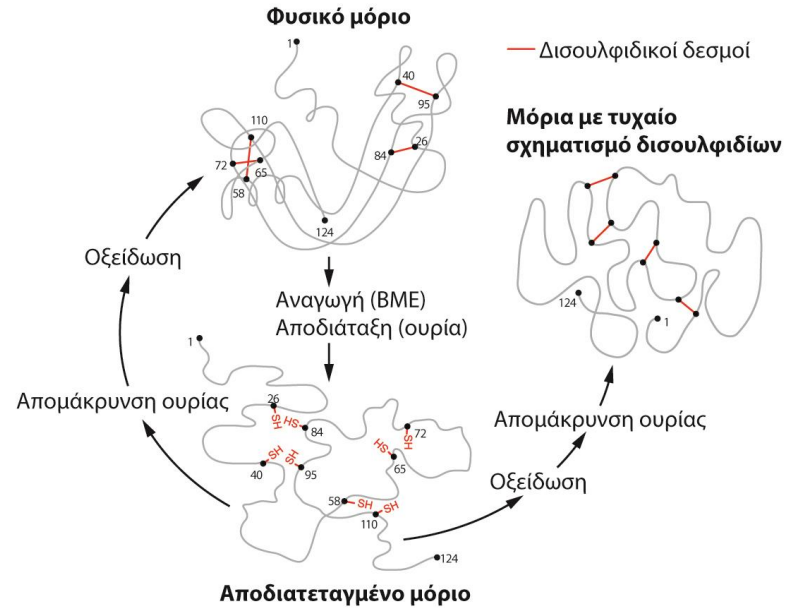
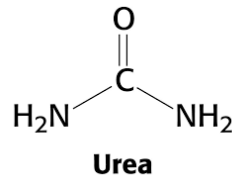
Αφυδρογονάση του πυροσταφυλικού

Σχέση δομής-λειτουργίας

- Το παράδειγμα της ριβονουκλεάσης
- Καταστροφή τριδιάστατης δομής (αποδιάταξη) και προσπάθειες επανάκτησής της (Christian Anfinsen)

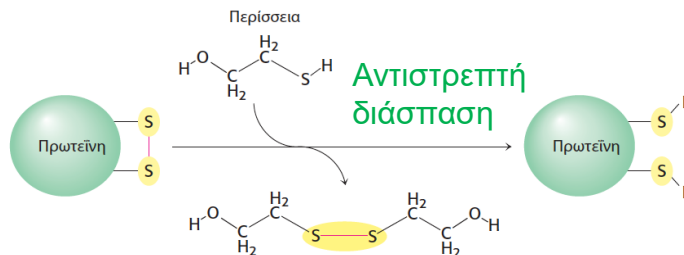


ΕΙΚΟΝΑ 2.51 Η αλληλουχία αμινοξέων της βόειας ριβονουκλεάσης. Οι τέσσερις δισουλφιδικοί δεσμοί φαίνονται έγχρωμοι. [Κατά C.H.W. Hirs, S. Moore & W.H. Stein, *J. Biol. Chem.*, 235:633-647, 1960.]

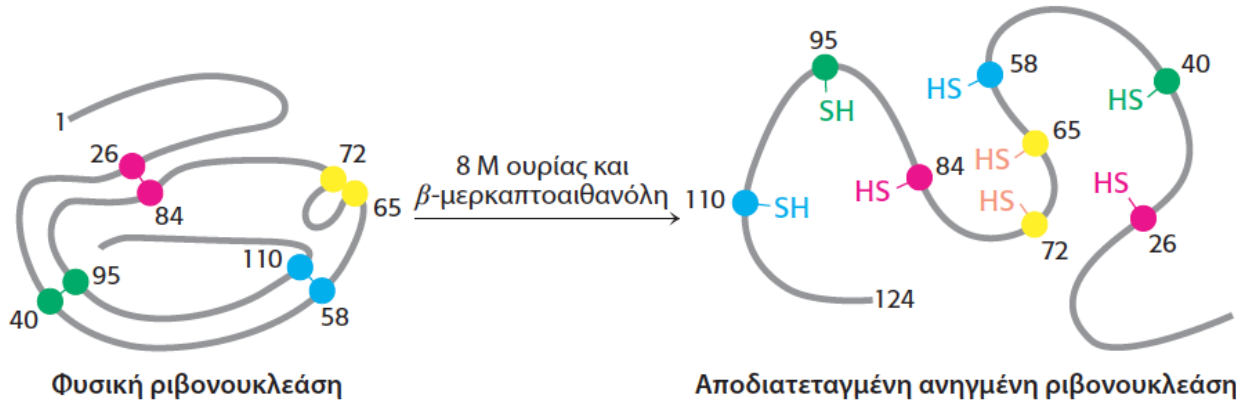


(α) Στο κλασικό πείραμα επαναδίπλωσης της RNάσης A του Anfinsen, η επαναδιάταξη πριν τον σχηματισμό των δισουλφιδικών δεσμών δίνει την ενεργή, φυσική διαμόρφωση, αλλά ο σχηματισμός δισουλφιδικών δεσμών πριν την επαναδιάταξη δίνει πολλαπλές διαμορφώσεις με μικρή ανάκτηση της ενζυμικής ενεργότητας.

ΕΙΚΟΝΑ 2.52 Ο ρόλος της β-μερκαπτοαιθανόλης στην αναγωγή δισουλφιδικών δεσμών. Επισημαίνεται ότι ενώ οι δισουλφιδικοί δεσμοί ανάγονται, η β-μερκαπτοαιθανόλη οξειδώνεται και σχηματίζει διμερή.



- Στερεοδιάταξη τυχαίου σπειράματος
- Απώλεια ενζυμικής δραστηριότητας (αποδιάταξη)



ΕΙΚΟΝΑ 2.53 Αναγωγή και αποδιάταξη της ριβονουκλεάσης.

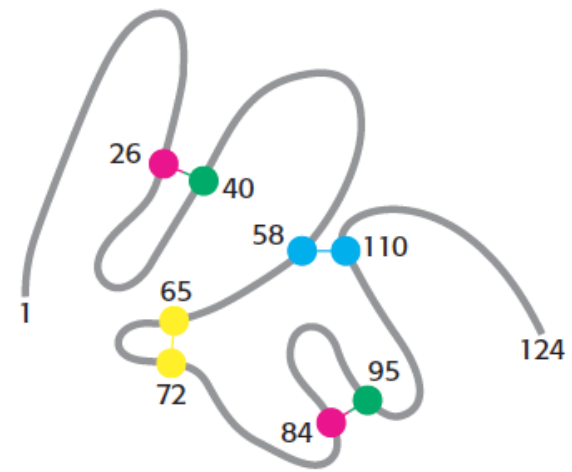
- Απουσία ουρίας/β-μερκαπτοαιθανόλης ανακτά σταδιακά την ενζυμική δραστηριότητα.

- Επανοξείδωση ανηγμένης ριβονουκλεάσης παρουσία ουρίας δίνει λανθασμένους δισουλφιδικούς δεσμούς.
- Διαπίδυση για απομάκρυνση ουρίας
- Ίχνη β-μερκαπτοαιθανόλης
- Αυτόματη μετατροπή στη φυσική ενεργό μορφή.
- Ελάττωση Ελεύθερης Ενέργειας προς τη σταθερότερη θερμοδυναμικά δομή.

Σε ορισμένες περιπτώσεις δεν αναδιπλώνονται στην αρχική μορφή τους.

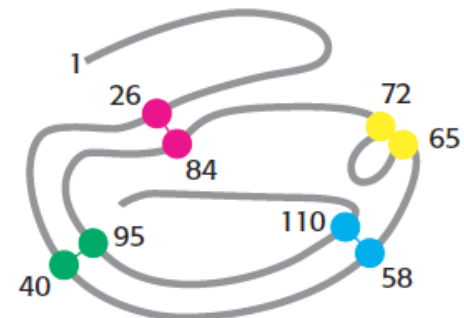
Οι ξεδιπλωμένες αλληλοεπιδρούν και σχηματίζουν συσσωματώματα.

Εντός κυττάρων προστασία από τις συνοδές πρωτεΐνες (chaperones).



Ανακατεμένη ριβονουκλεάση

↓
Ίχνη
β-μερκαπτοαιθανόλης



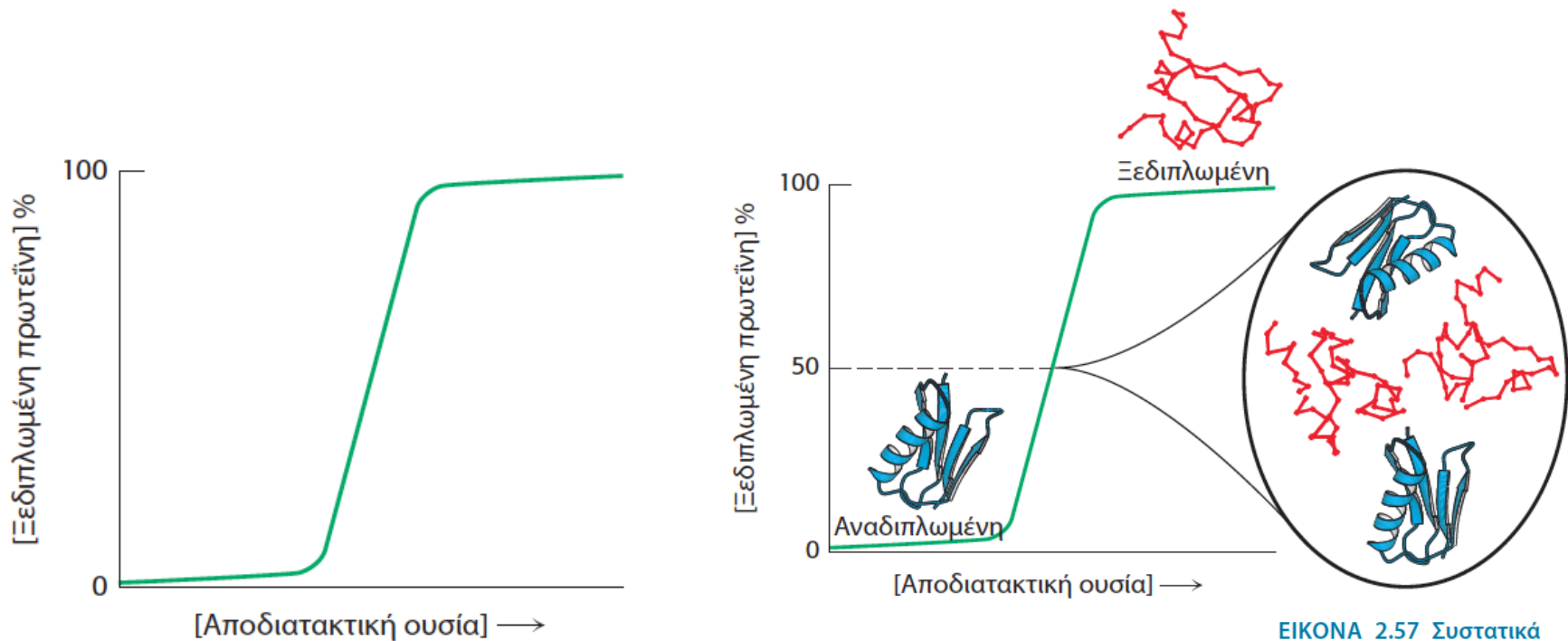
Φυσική ριβονουκλεάση

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

Συμπεράσματα

- «Οι πληροφορίες που απαιτούνται για τον καθορισμό της πολύπλοκης και καταλυτικά ενεργούς τριδιάστατης δομής της πρωτεΐνης, περιέχονται στην αλληλουχία των ΑΑ της».
- ή «Μια πρωτεΐνη μπορεί να αυτό-οργανωθεί στη λειτουργική της διαμόρφωση και δεν χρειάζεται κάποια επιπλέον πληροφορία πέραν αυτής που περιέχεται στην αλληλουχία των αμινοξέων της».

Αναδιπλωμένη και ξεδιπλωμένη μορφή



ΕΙΚΟΝΑ 2.56 Η μετάπτωση από την αναδιπλωμένη στην ξεδιπλωμένη κατάσταση. Οι περισσότερες πρωτεΐνες εμφανίζουν μια απότομη μετάπτωση από την αναδιπλωμένη στην ξεδιπλωμένη κατάσταση όταν αντιμετωπίζουν αυξανόμενες συγκεντρώσεις αποδιατακτικών παραγόντων.

Υπαρξη Ενδιάμεσων σταδίων

ΕΙΚΟΝΑ 2.57 Συστατικά πρωτεϊνικού διαλύματος που βρίσκεται σε κατάσταση μερικού ξεδιπλώματος. Στην περίπτωση διαλύματος πρωτεΐνης η οποία είναι μισοξεδιπλωμένη, λανθασμένα μπορούμε να θεωρήσουμε ότι υπάρχουν 50% πλήρως ξεδιπλωμένα και 50% πλήρως αναδιπλωμένα μόρια.

Επαναδιάταξη / de novo αναδίπλωση πρωτεϊνών

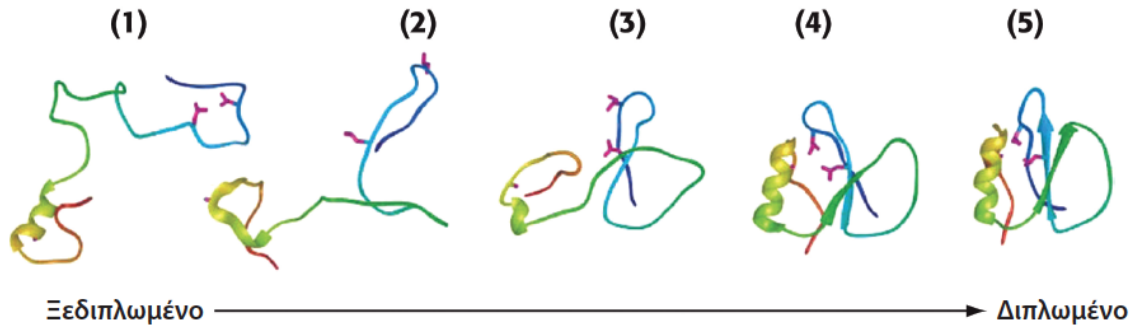
Οι πρωτεΐνες αναδιπλώνονται σταθεροποιώντας **σταδιακά** ενδιάμεσες δομές **και όχι** αναζητώντας **τυχαία** τη σωστή δομή

- **Cyrus Levinthal:** Σε μια μικρή πρωτεΐνη 100αα, αν κάθε αμινοξύ μπορεί να πάρει 3 διαφορετικές στερεοδιατάξεις, τότε ο **Αριθμός πιθανών δομών** = $3^{100} = 5 \times 10^{47}$
- Αν απαιτείται 10^{-13} sec για τη μετατροπή της μιας δομής στην άλλη, τότε ο συνολικός χρόνος αναδίπλωσης = $5 \times 10^{47} \times 10^{-13} \text{sec} = 5 \times 10^{34} \text{sec} = 1.6 \times 10^{27}$ χρόνια !!!!

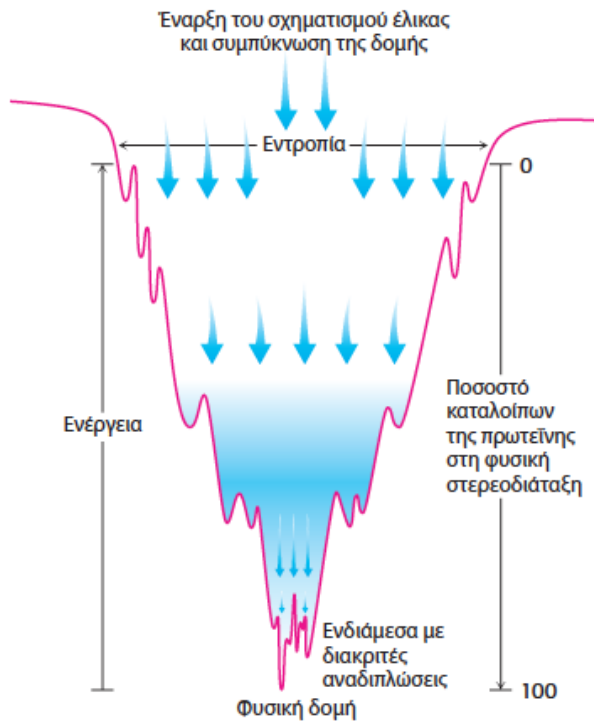
*“Η τεράστια διαφορά μεταξύ του υπολογισμένου και του αληθινού χρόνου αναδίπλωσης ονομάζεται **παράδοξο του Levinthal**”*

Μοντέλο πυρήνωσης – συμπύκνωσης / χοάνης αναδίπλωσης

Ορισμένες πορείες αναδίπλωσης είναι προτιμητέες.

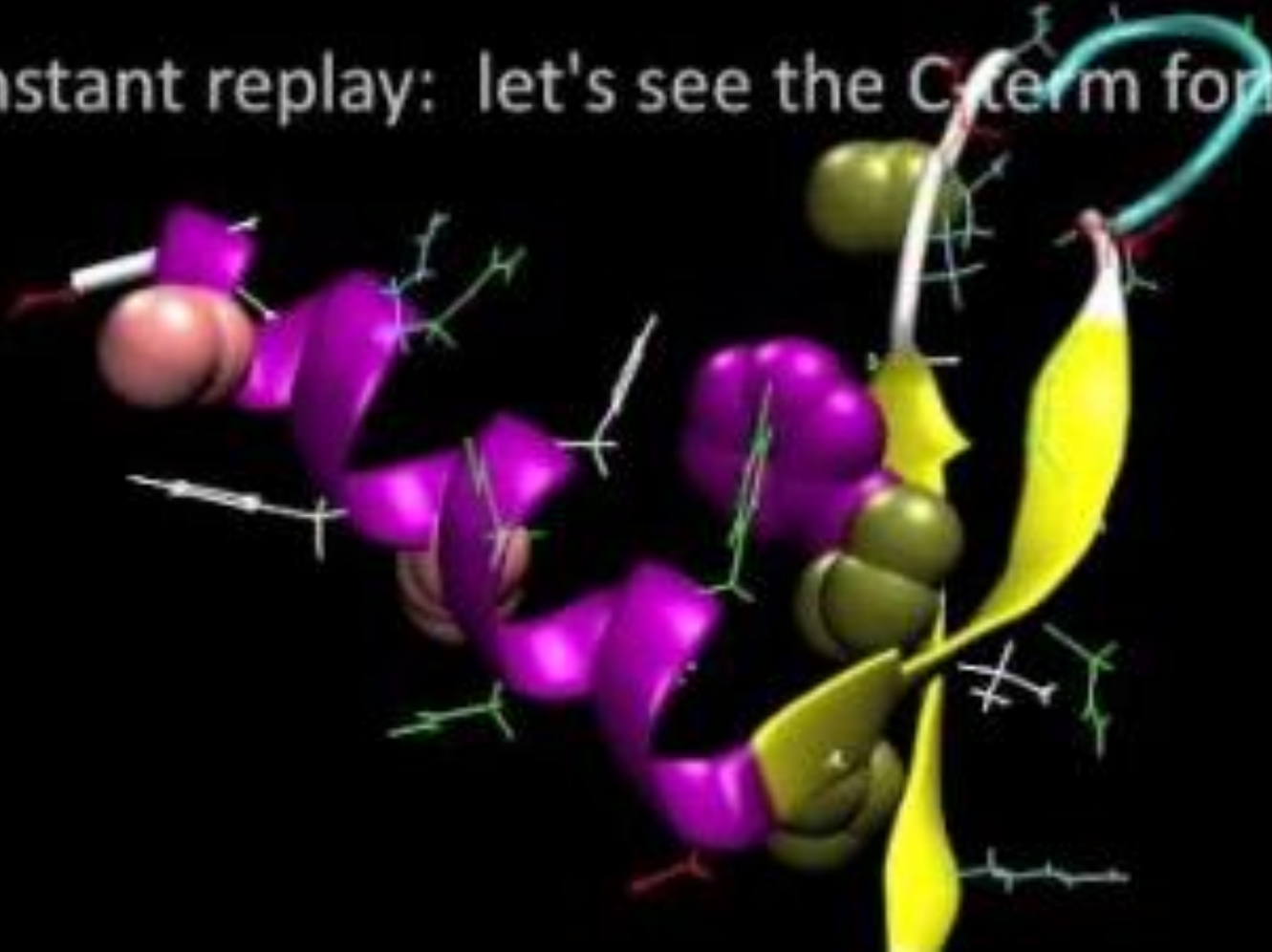


ΕΙΚΟΝΑ 2.59 Προτεινόμενη πορεία αναδίπλωσης του αναστολέα της χυμοθρυψίνης. Τοπικές περιοχές με δεδομένη δομική προτίμηση έχουν την τάση να υιοθετούν αρχικά την προτιμώμενη δομή (1). Αυτές οι δομές συναθροίζονται ώστε να σχηματιστεί ένας πυρήνας με δομή που προσομοιάζει προς αυτή της φυσικής κατάστασης, η οποία όμως έχει κινητικότητα (4). Η δομή αυτή στη συνέχεια συμπυκνώνεται για τον σχηματισμό της φυσικής και πιο συμπαγούς δομής (5). [Από A.R. Fesht & V. Daggett, *Cell* 108: 573-582, 2002, κατόπιν αδειας από Elsevier.]



ΕΙΚΟΝΑ 2.60 Ενεργειακή χοάνη αναδίπλωσης. Η ενεργειακή χοάνη αναδίπλωσης απεικονίζει τη θερμοδυναμική της αναδίπλωσης πρωτεϊνών. Η κορυφή της χοάνης αντιπροσωπεύει όλες τις πιθανές αποδιατεταγμένες δομές – δηλαδή, τη μέγιστη εντροπία στερεοδιάταξης. Τα ελάχιστα στις πλευρές της χοάνης αντιπροσωπεύουν ημισταθερά ενδιάμεσα τα οποία μπορούν να διευκολύνουν ή να παρεμποδίσουν τον σχηματισμό της φυσικής δομής, ανάλογα με το μέγεθος του ελάχιστου. Δευτεροταγείς δομές, όπως οι έλικες, σχηματίζονται και προσεγγίζουν η μια την άλλη, ώστε να ξεκινήσει η αναδίπλωση. [Κατά D.L. Nelson and M.M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 5th ed. (W.H. Freeman and Company, 2008) p. 143.]

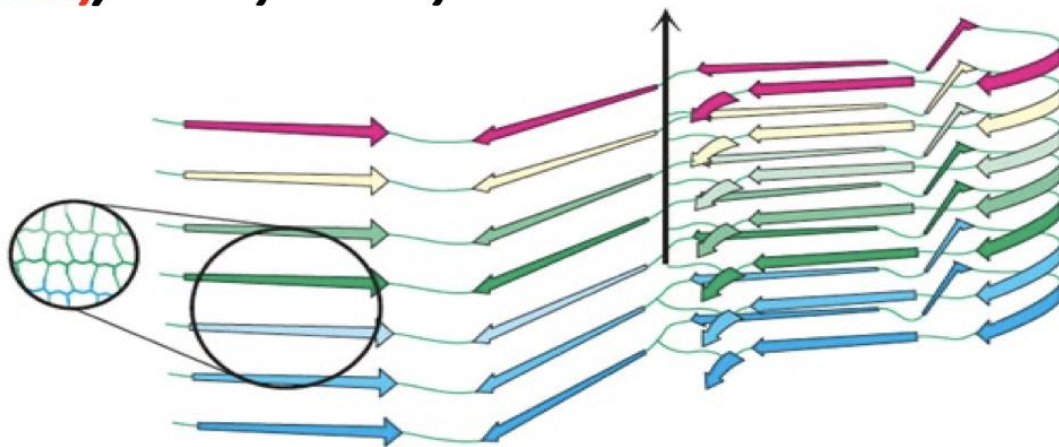
instant replay: let's see the C-term form again



<https://youtu.be/gFcp2Xpd29I>

Η εσφαλμένη αναδίπλωση και η συσσωμάτωση πρωτεϊνών σε αδιάλυτα σύμπλοκα προκαλούν νόσους του νευρικού συστήματος

Η νόσος *Alzheimer, Parkinson, Huntington* και οι *σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες* (νόσος του πρίον) οφείλονται σε λανθασμένα αναδιπλωμένες πρωτεΐνες με αποτέλεσμα την εναπόθεση συσσωματωμάτων πρωτεΐνης (ινίδια *αμυλοειδούς* ή *πλάκες-αμυλοειδώσεις*) στους ιστούς.



Η συσσωμάτωση της πρωτεΐνης οφείλεται στον *σχηματισμό μεγάλων παράλληλων β-πτυχωτών επιφανειών*.

Προτιμήσεις ΑΑ για δευτεροταγείς διευθετήσεις

Πίνακας 2.3 Σχετικές συχνότητες παρουσίας καταλοίπων αμινοξέων σε δευτεροταγείς δομές.

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

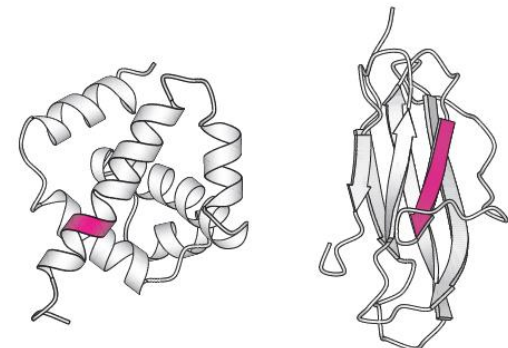
Σημείωση: Τα αμινοξέα ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με την τάση τους να βρίσκονται σε α -έλικες (αριστερά), β -πτυχωτές επιφάνειες (μέσον) ή στροφές (δεξιά). [Κατά T. E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties*, 2nd ed. (W. H. Freeman and Company, 1992), p. 256.]

Δε μπορεί/μπορούσε να γίνει απόλυτη πρόβλεψη δευτεροταγούς δομής με βάση την αλληλουχία ιδιαίτερα σε.

Παίζουν ρόλο τριτοταγείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ ΑΑ που απέχουν πολύ.
Παίζει ρόλο το μικροπεριβάλλον.

Υπολογιστικές εφαρμογές για την πρόβλεψη

- *ab initio*
- MD simulations
- Homology modeling



From Wikipedia, the free encyclopedia

AlphaFold is an [artificial intelligence](#) (AI) program developed by [DeepMind](#), a subsidiary of [Alphabet](#), which performs [predictions of protein structure](#).^[1] The program is designed as a [deep learning](#) system.^[2]

AlphaFold software has had three major versions. A team of researchers that used AlphaFold 1 (2018) placed first in the overall rankings of the 13th [Critical Assessment of Structure Prediction](#) (CASP) in December 2018. The program was particularly successful at predicting the most accurate structure for targets rated as the most difficult by the competition organisers, where no existing [template structures](#) were available from proteins with a partially similar sequence. A team that used AlphaFold 2 (2020) repeated the placement in the CASP14 competition in November 2020.^[3] The team achieved a level of accuracy much higher than any other group.^{[2][4]} It scored above 90 for around two-thirds of the proteins in CASP's [global distance test](#) (GDT), a test that measures the degree to which a computational program predicted structure is similar to the lab experiment determined structure, with 100 being a complete match, within the distance cutoff used for calculating GDT.^{[2][5]}

AlphaFold 2's results at CASP14 were described as "astounding"^[6] and "transformational".^[7] Some researchers noted that the accuracy is not high enough for a third of its predictions, and that it does not reveal the mechanism or rules of [protein folding](#) for the [protein folding problem](#) to be considered solved.^{[8][9]} Nevertheless, there has been widespread respect for the technical achievement. On 15 July 2021 the AlphaFold 2 paper was published in *Nature* as an advance access publication alongside [open source software](#) and a searchable database of species [proteomes](#).^{[10][11][12]} The paper has since been cited more than 27 thousand times.

AlphaFold 3 was announced on 8 May 2024. It can predict the structure of [complexes](#) created by proteins with [DNA](#), [RNA](#), various [ligands](#), and [ions](#).^[13]

[Demis Hassabis](#) and [John Jumper](#) from the team that developed AlphaFold won the [Nobel Prize in Chemistry](#) in 2024 for their work on "protein structure prediction". The two had won the [Breakthrough Prize in Life Sciences](#) and the [Albert Lasker Award for Basic Medical Research](#) earlier in 2023.^{[14][15]}

Part of a series on
Artificial intelligence



Major goals [show]

Approaches [show]

Applications [show]

Philosophy [show]

History [show]

Glossary [show]

V · T · E

Σχετικά βίντεο

- (γενικά)
<https://www.youtube.com/watch?v=wwTv8TqWC48>
- (α-έλικα)
<https://www.youtube.com/watch?v=PeFdl6KmxYM>
- (β-πτυχωτή επιφάνεια)
<https://www.youtube.com/watch?v=jT1XvChhJ8Y>
- (πείραμα Anfinsen)
https://www.youtube.com/watch?v=tTNH6EVB_0w