

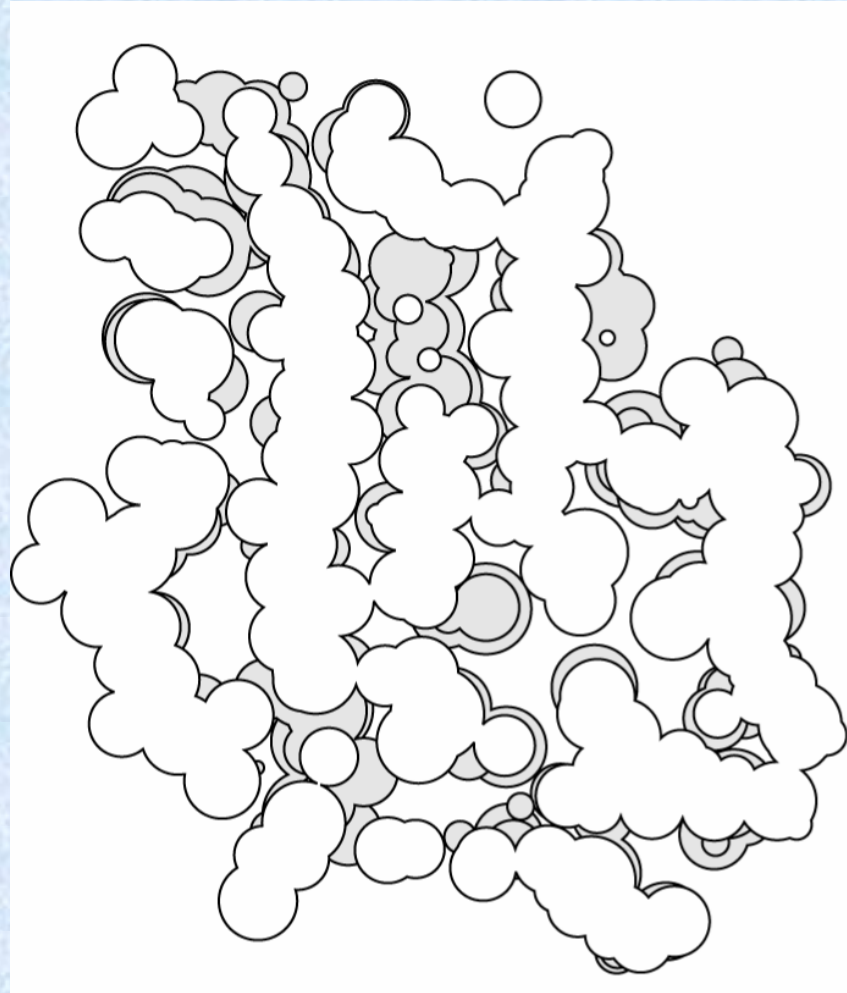
Δευτεροταγής Δομή Πρωτεϊνών

Πρωτεϊνικό δίπλωμα

Οι στόχοι μιας πρωτεΐνης όταν διπλωθεί είναι:

1. Η χαμηλή ενέργεια διαμόρφωσης του κάθε αμινοξέος
2. Να επιτευχθούν υδρογονικοί δεσμοί από πολικά αμινοξέα και ομάδες, συμπεριλαμβανομένων των «θαμμένων» στο κέντρο της πρωτεΐνης
3. Η δημιουργία μιας συμπαγούς «πακεταρισμένης» δομής

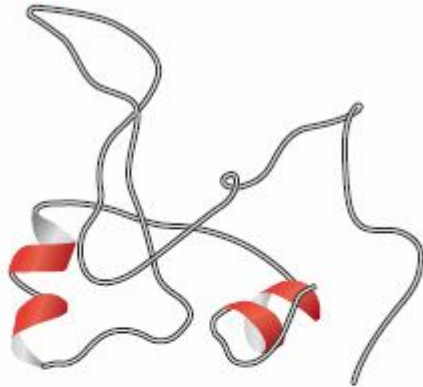
Πρωτεϊνικό δίπλωμα



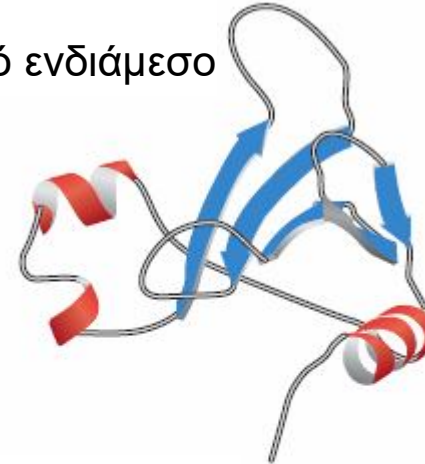
Η «αρχή του καλού πακεταρίσματος» των ατόμων είναι εμφανής στο εσωτερικό των πρωτεϊνών

Πρωτεϊνικό δίπλωμα

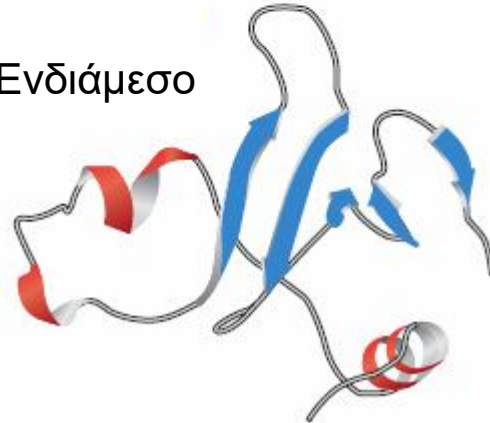
Αποδιαταγμένη δομή
(denatured)



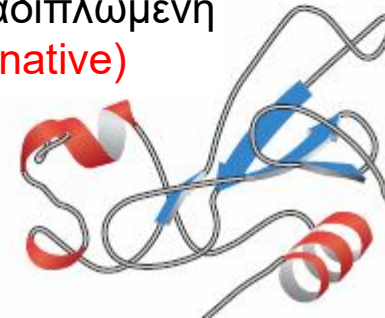
Σταθερό ενδιάμεσο



Ενδιάμεσο



Φυσικά αναδιπλωμένη
δομή (native)



Οργάνωση πρωτεϊνικών υπομονάδων

homodimer: a_2



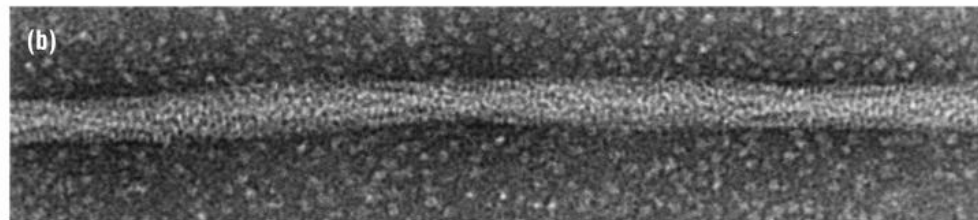
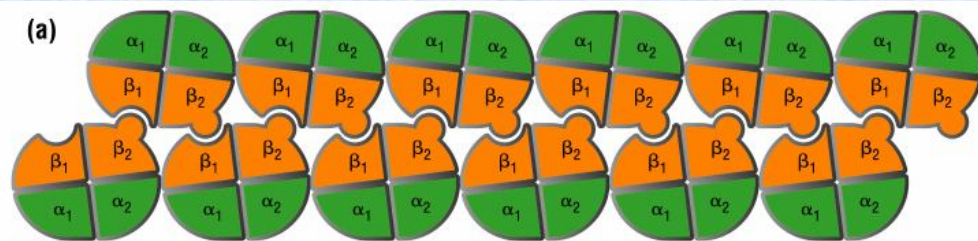
heterodimer: ab



heterotetramer: a_2b_2



heteropentamer a_2bcd



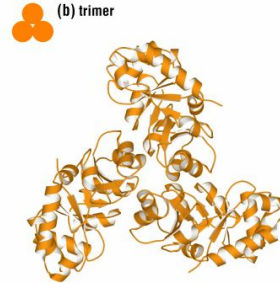
Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Οργάνωση σε συμμετρικά σύμπλοκα

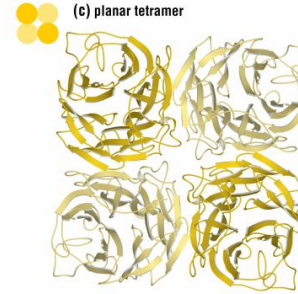
(a) dimer



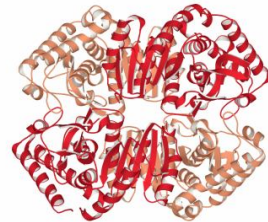
(b) trimer



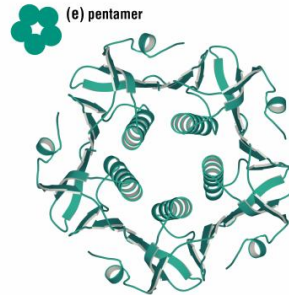
(c) planar tetramer



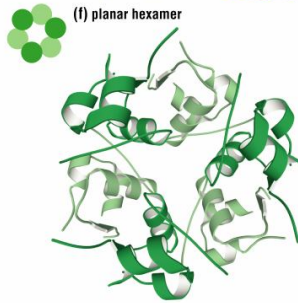
(d) tetramer



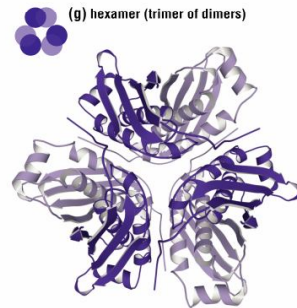
(e) pentamer



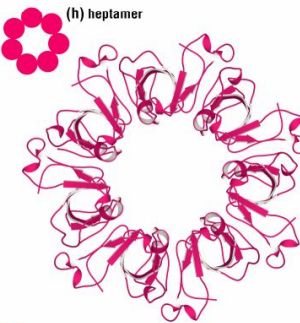
(f) planar hexamer



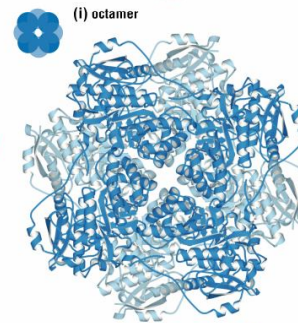
(g) hexamer (trimer of dimers)



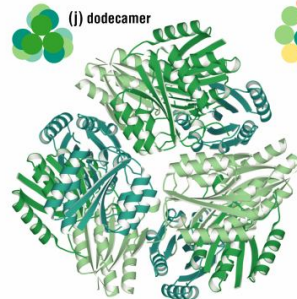
(h) heptamer



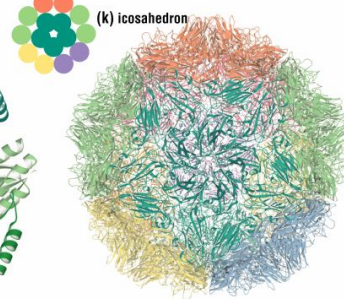
(i) octamer



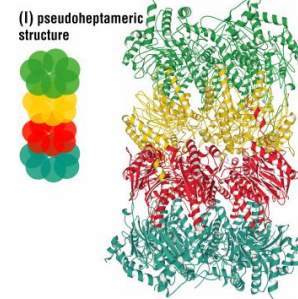
(j) dodecamer



(k) icosahedron



(l) pseudoheptameric structure

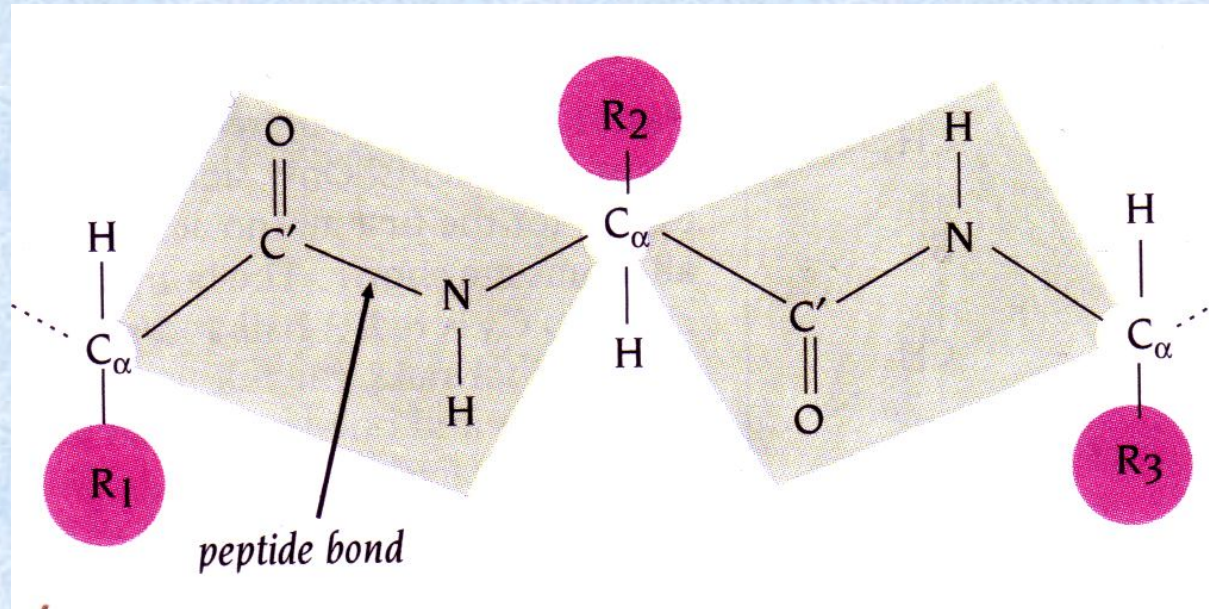


Πρωτεϊνική αναδίπλωση

Τι συμβαίνει κατά την αναδίπλωση των πρωτεϊνών :

1. Γωνίες ϕ και ψ των αμινοξέων στις επιτρεπτές περιοχές του διαγράμματος **Ramachandran**
2. Δημιουργία κανονικού προτύπου υδρογονικών δεσμών
3. Δημιουργία υδρόφοβου πυρήνα και εξουδετέρωση τυχόν «εσωτερικών» πολικών ομάδων με υδρογονικούς δεσμούς ή ιοντικές αλληλεπιδράσεις

Η πεπτιδική ομάδα



Κάθε πεπτιδική ομάδα σε μια πολυπεπτιδική αλυσίδα περιλαμβάνει το C_α άτομο και την καρβονυλική ομάδα του καταλοίπου n μαζί με την ομάδα NH και τον C_α του καταλοίπου n+1

Γωνίες ϕ και ψ

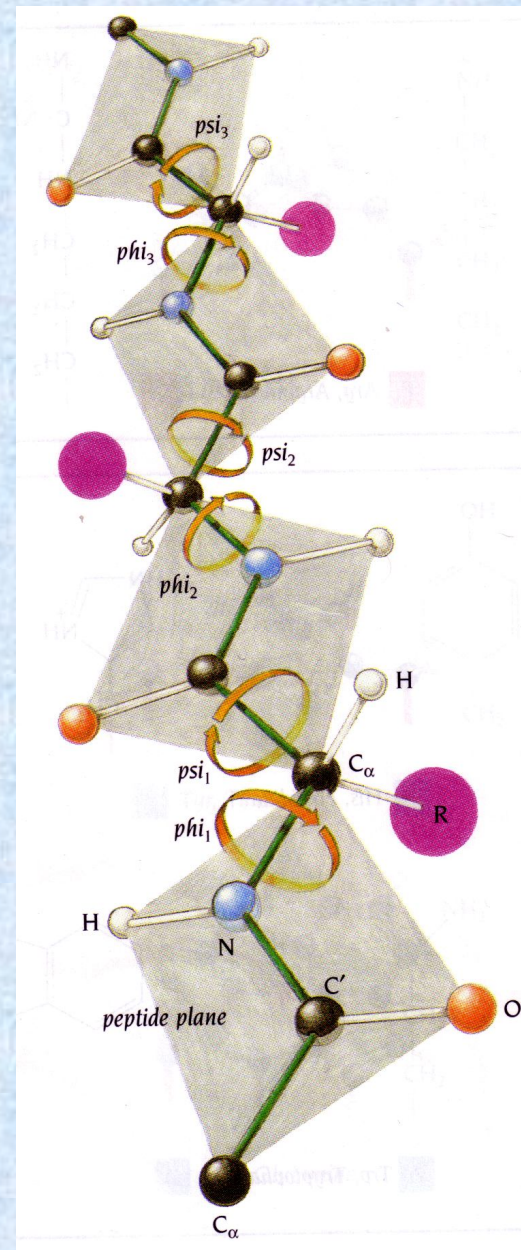
Εφόσον οι πεπτιδικές ομάδες είναι επίπεδες και πρακτικά άκαμπτες, η κύρια αλυσίδα έχει μόνο δύο βαθμούς ελευθερίας, τις περιστροφές γύρω από τους δεσμούς $C_\alpha - C'$ και $N - C_\alpha$

Εξ' ορισμού,

η δίεδρη γωνία γύρω από το δεσμό $N - C_\alpha$ ονομάζεται ϕ

και

η δίεδρη γωνία γύρω από το δεσμό $C_\alpha - C'$ ονομάζεται ψ



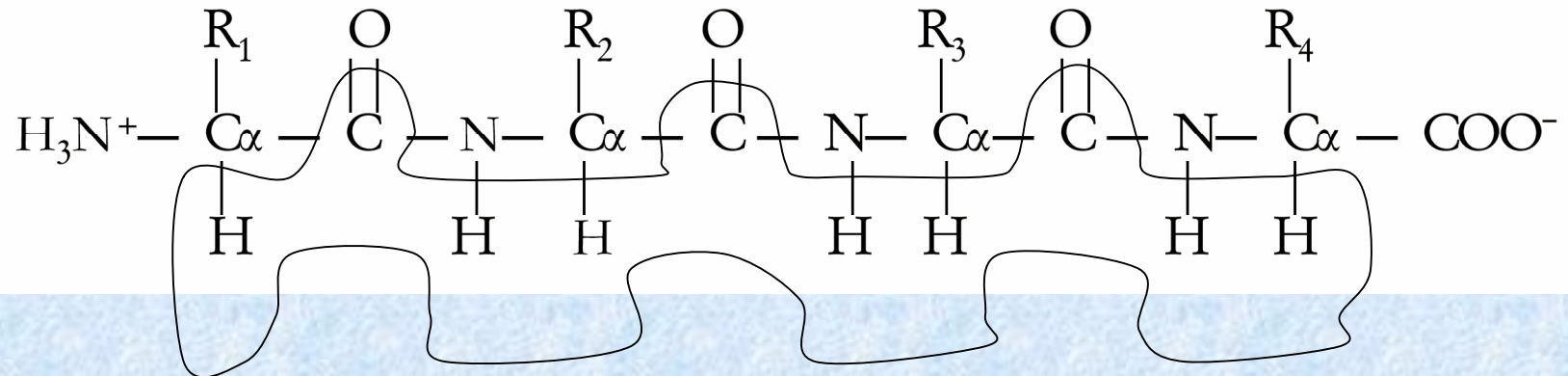
Δευτεροταγής δομή

Δευτεροταγής δομή είναι η **στερεοδιάταξη συνεχόμενων** τμημάτων της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Αυτή μπορεί να είναι κανονική ή όχι.

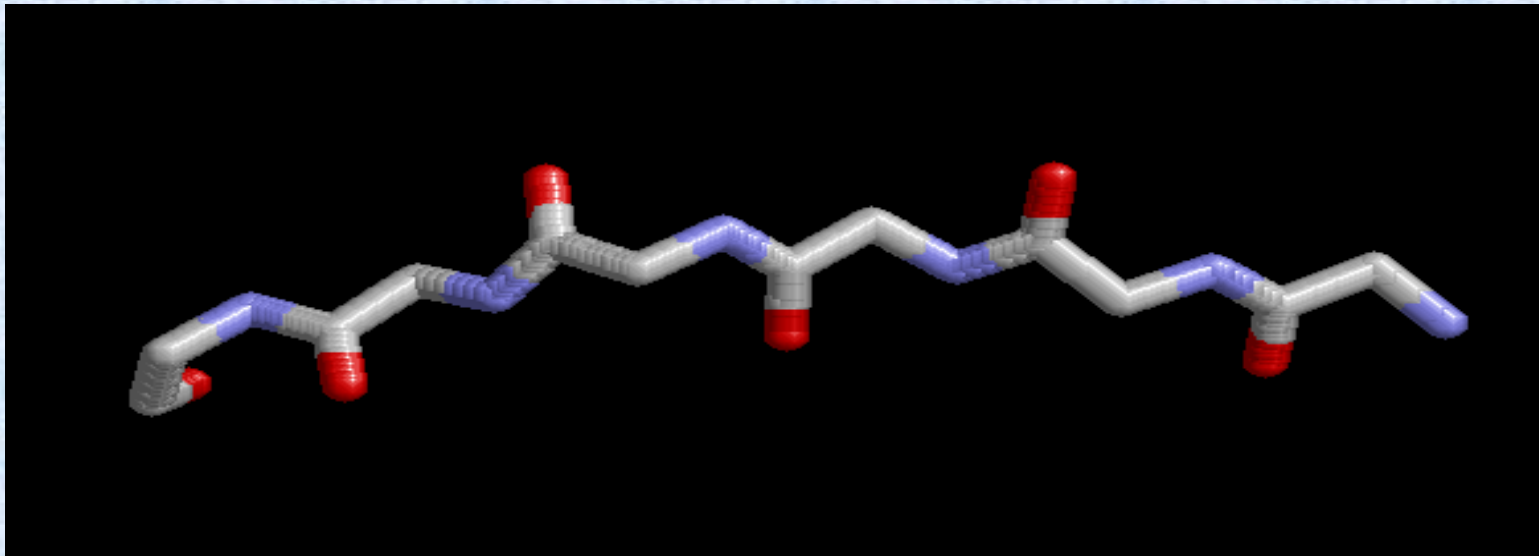
Συνήθως, οι δευτεροταγείς δομές χαρακτηρίζονται από μια **περιοδικά επαναλαμβανόμενη διάταξη υδρογονικών δεσμών** των καρβονυλίων και ιμινομάδων της κύριας αλυσίδας ή οποία έχει σαν βάση την περιοδική επανάληψη γωνιών ϕ και ψ

Δημιουργώντας δευτεροταγείς δομές «εξουδετερώνονται» οι πολικές ομάδες -NH και -CO που κρύβονται στο εσωτερικό της πρωτεΐνης και μειώνονται οι αλληλεπιδράσεις των ομάδων αυτών με μόρια νερού

Κύρια αλυσίδα



Τα άτομα που δεν ανήκουν στις πλευρικές ομάδες των καταλοίπων αποτελούν την λεγόμενη **κύρια αλυσίδα** ή **κορμό** (main chain, backbone)



Κατηγορίες δευτεροταγών δομών

Έλικες

α-έλικα
 3_{10} έλικα
π έλικα

β-πτυχωτές επιφάνειες

παράλληλες
αντιπαράλληλες
μικτές
β-διογκώσεις

Στροφές

τύπου I & I'
τύπου II & II'
τύπου III & III'
γ-στροφές

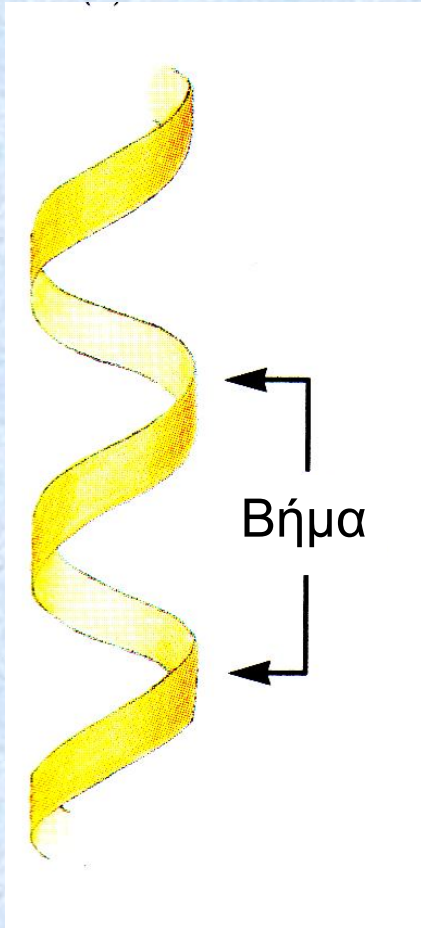
Βρόχοι

Κατηγορίες δευτεροταγών δομών

Οι έλικες και οι β-πτυχωτές επιφάνειες (β-φύλλα) ονομάζονται **κανονικά** στοιχεία δευτεροταγούς δομής διότι χαρακτηρίζονται από ένα **περιοδικά επαναλαμβανόμενο** δίκτυο υδρογονικών δεσμών μεταξύ των -CO και -NH ομάδων της κύριας αλυσίδας

Έλικες

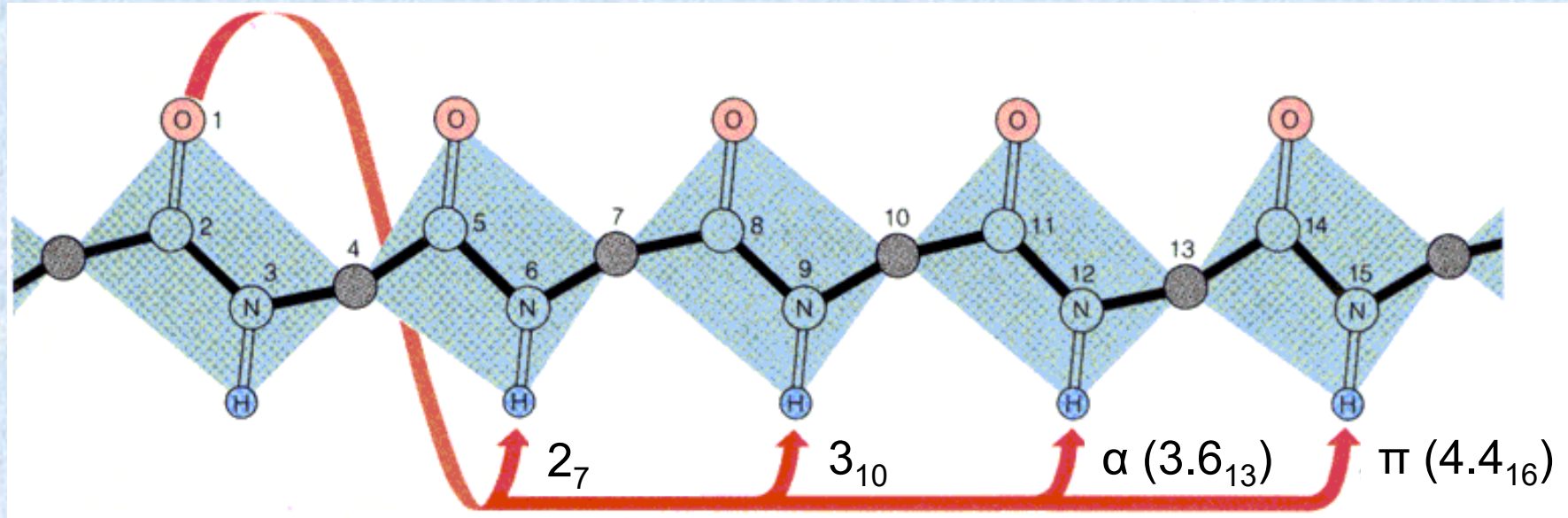
Γεωμετρία ελίκων



Βήμα της έλικας είναι η απόσταση που έχουν ισοδύναμα σημεία της έλικας κατά μήκος του άξονα της

Οι έλικες μπορεί να είναι **δεξιόστροφες** ή **αριστερόστροφες**

Πιθανές έλικες



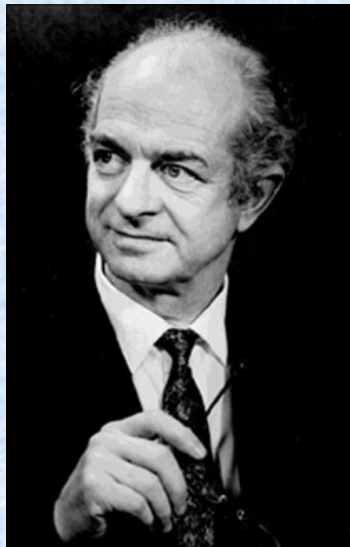
Διάφορες διευθετήσεις πιθανών υδρογονικών δεσμών μεταξύ ομάδων -CO του καταλοίπου i και ομάδων -NH κάποιων από τα επακόλουθα κατάλοιπα καθορίζουν το ποια έλικα θα δημιουργηθεί.

Ο κύριος αριθμός δείχνει τον αριθμό καταλοίπων ανά στροφή και ο δείκτης, τον αριθμό ατόμων ανά ελικοειδή δακτύλιο

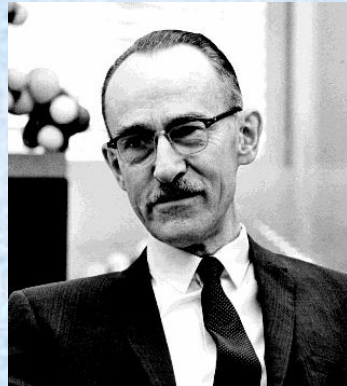
Η α-έλικα

Η δομή της α-έλικας προτάθηκε το 1951 από τον **Linus Pauling** και **Robert Corey** και αποδείχθηκε πειραματικά τον ίδιο χρόνο από τον **Max Perutz**.

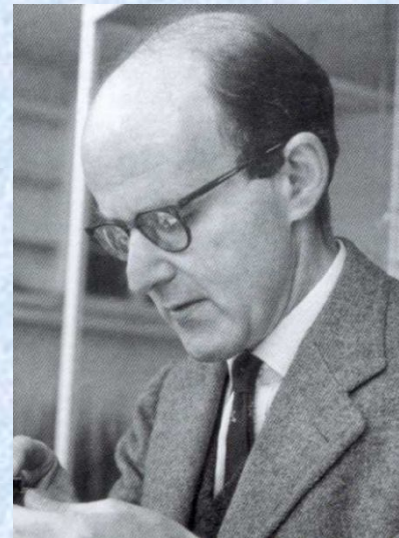
Linus Pauling



Robert Corey



Max Perutz



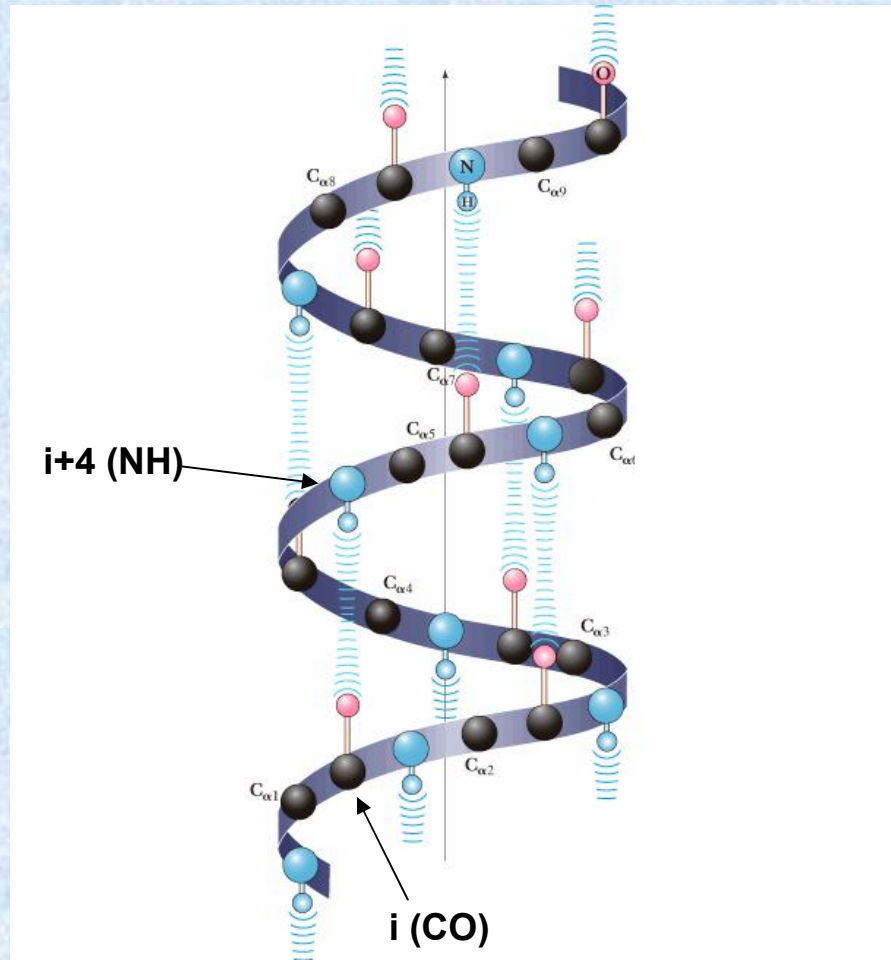
Nobel 1954, Χημείας
Nobel 1962, Ειρήνης



**Pauling, L. 1948. *The Nature of the Chemical Bond*.
Cornell Univ. Press, Ithaca.**

Nobel 1962, Χημεία

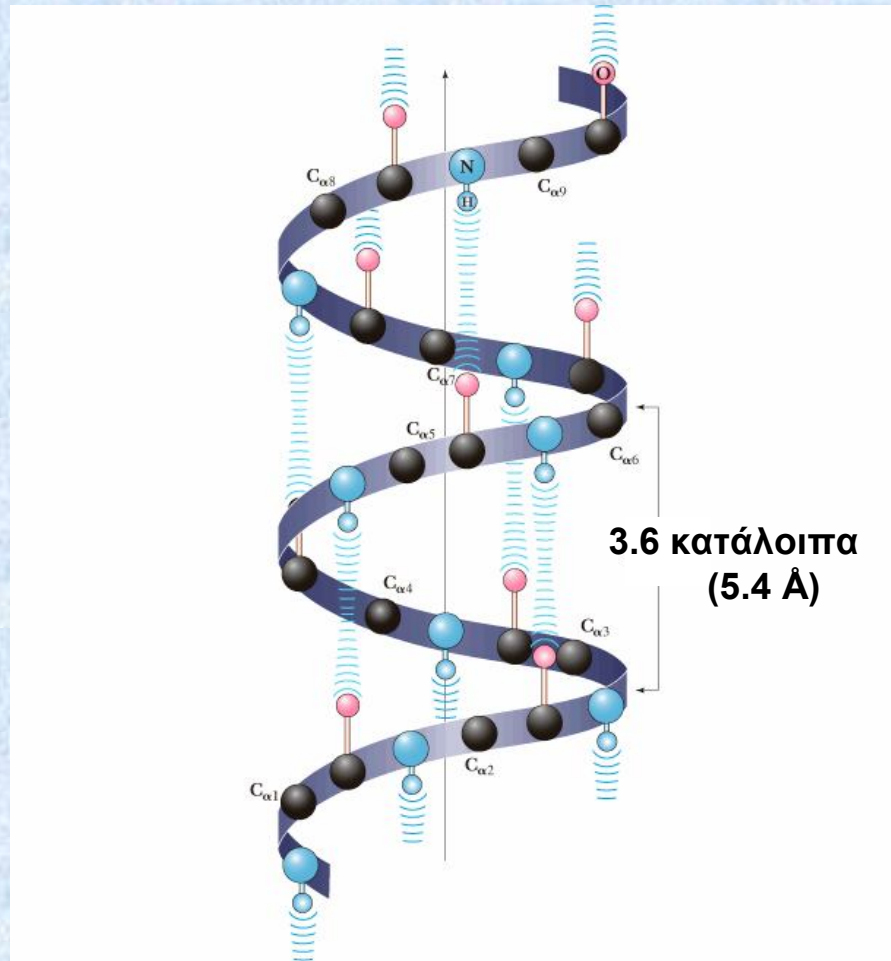
Η α-έλικα



Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της α-έλικας είναι η δημιουργία επαναλαμβανόμενων υδρογονικών δεσμών μεταξύ του $-CO$ του καταλοίπου i και της ομάδας $-NH$ του καταλοίπου $i+4$.

$$\Phi = -58^{\circ} \quad \psi = -47^{\circ}$$

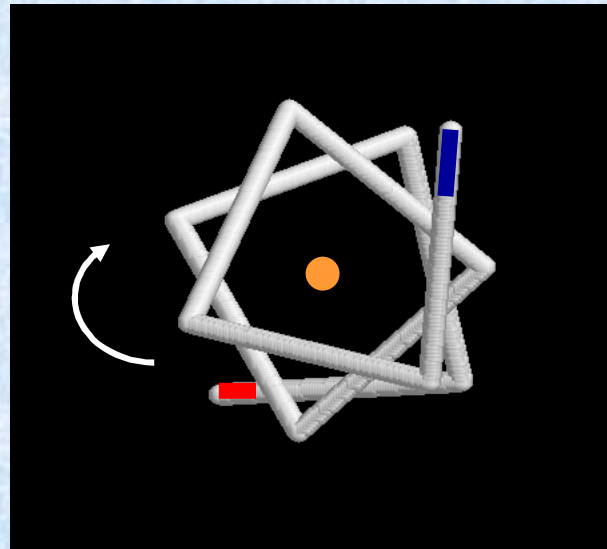
Η α-έλικα



Το βήμα της α-έλικας είναι 5.4 Å και αντιστοιχεί σε 3.6 κατάλοιπα ανά στροφή.

Η α-έλικα λέγεται και έλικα 3.6_{13} διότι έχει 13 άτομα (C και N συν το οξυγόνο και υδρογόνο των CO και NH του υδρογονικού δεσμού) ανά στροφή

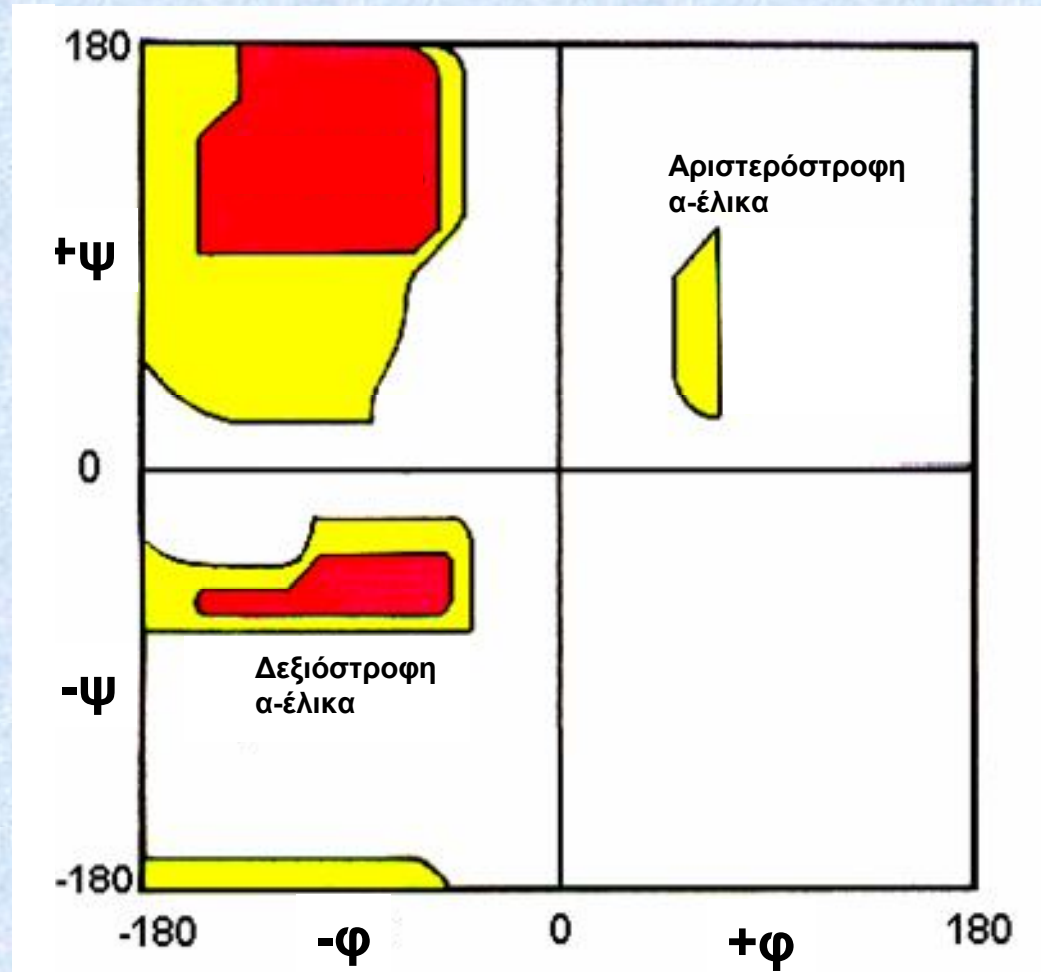
Η α-έλικα



Η α-έλικα είναι **δεξιόστροφη** για τα L-αμινοξέα διότι στις αριστερόστροφες έλικες υπάρχει σημαντική στερεοχημική παρεμπόδιση των -CO και R ομάδων. Η φορά της έλικας παραμένει η ίδια ανεξάρτητα από τη θέση του παρατηρητή ως προς τον άξονα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις εμφανίζονται αριστερόστροφες έλικες 3-5 καταλοίπων.

Η α-έλικα



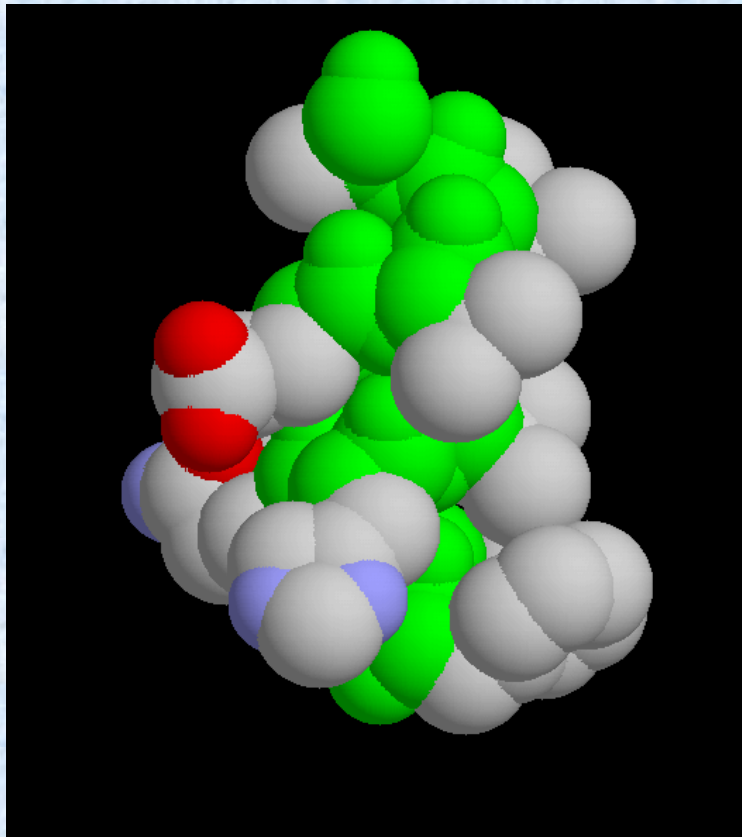
Οι γωνίες ϕ και ψ των καταλοίπων μιας α-έλικας παίρνουν επιτρεπτές ενεργειακά τιμές

Η α-έλικα

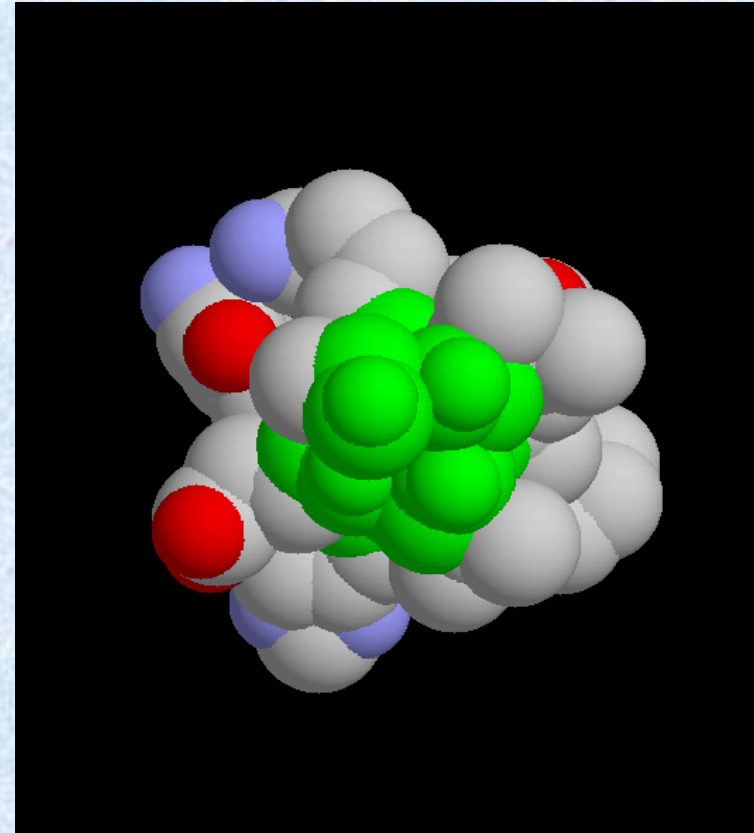
Η α-έλικα είναι το συχνότερο στοιχείο δευτεροταγούς δομής στις πρωτεΐνες επειδή είναι **ενεργειακά πολύ σταθερή**. Αυτό οφείλεται στο ότι:

- Οι γωνίες ϕ και ψ του κορμού αντιστοιχούν σε ενεργειακό ελάχιστο
- Τα άτομα έχουν τις καλύτερες αλληλεπιδράσεις van der Waals στο κέντρο της έλικας
- Οι υδρογονικοί δεσμοί δημιουργούν προσανατολισμένα παράλληλα δίπολα.
- Οι πλευρικές ομάδες προεξέχουν από τον άξονα της έλικας σε διάταξη που επιτρέπει το καλύτερο πακετάρισμά τους.

Η α-έλικα

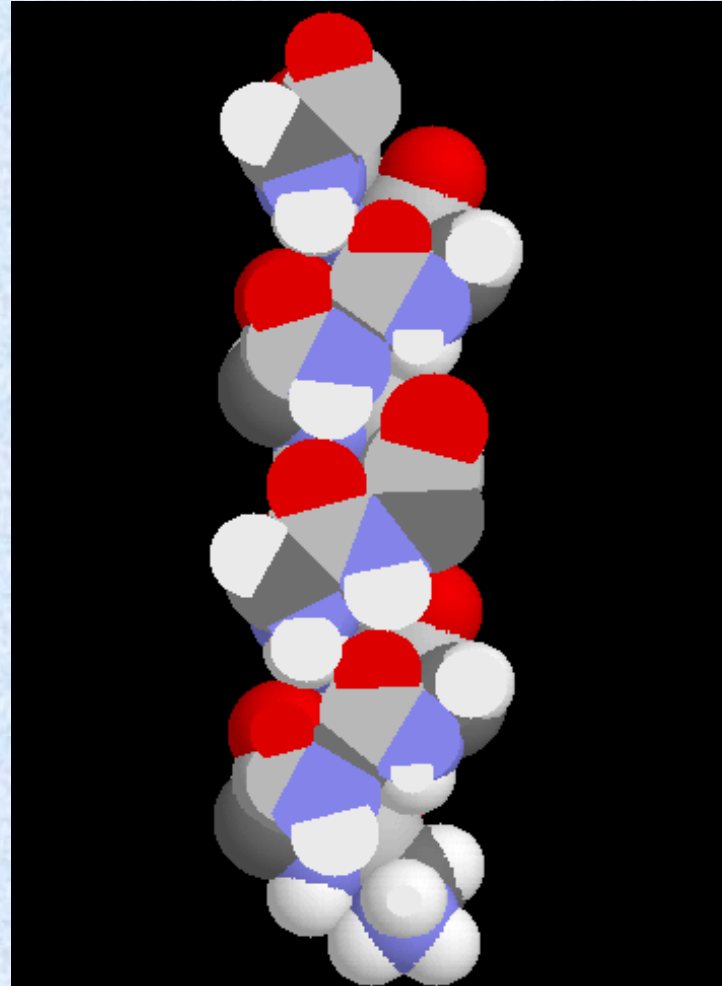


90°
↻



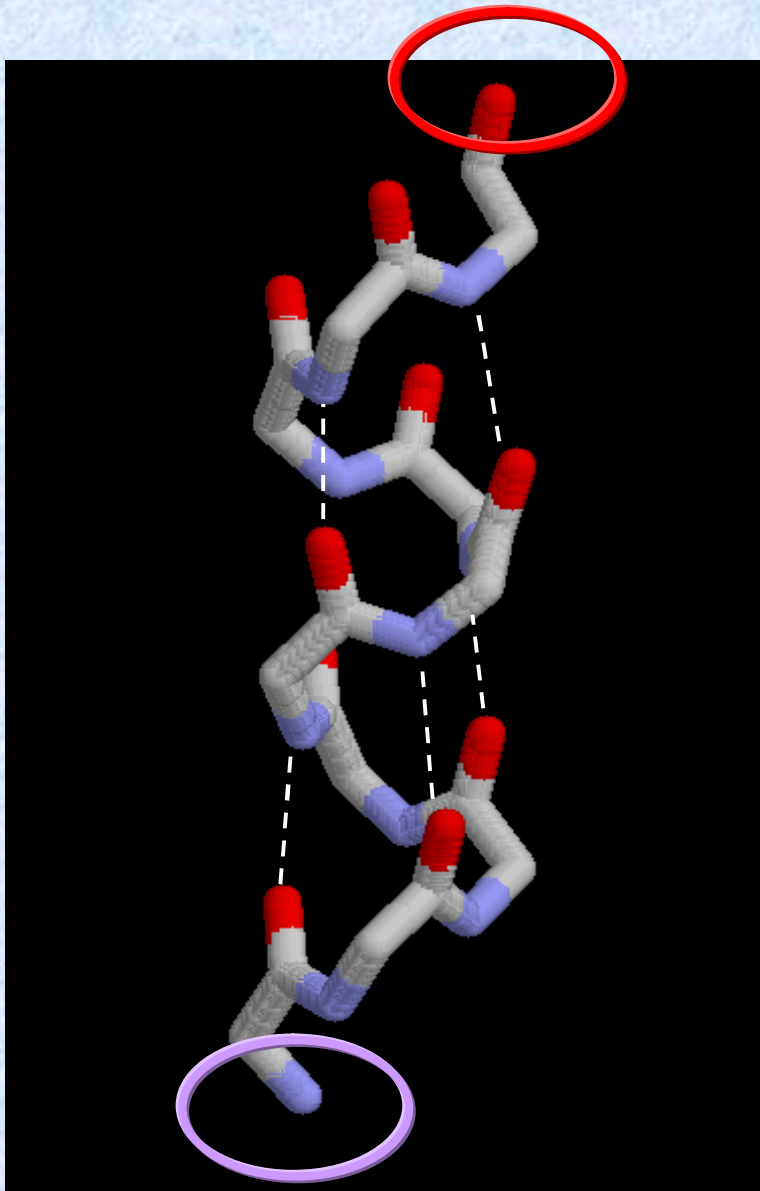
Πακετάρισμα ατόμων σε μία α-έλικα. Η κύρια αλυσίδα φαίνεται με πράσινο χρώμα.

Η α-έλικα



Το εσωτερικό του κορμού μιας α-έλικας

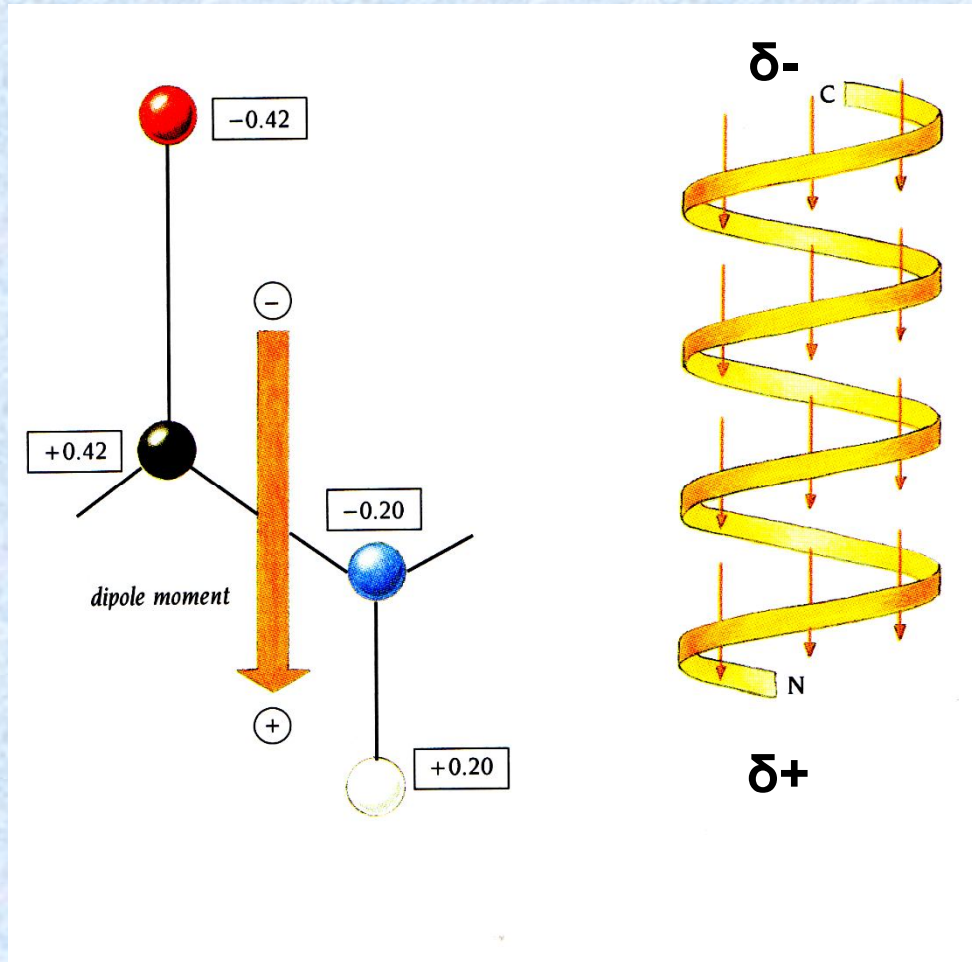
Η α-έλικα



Οι υδρογονικοί δεσμοί της α-έλικας είναι σχεδόν παράλληλοι μεταξύ τους και παράλληλοι με τον μεγάλο άξονα της έλικας.

Προσέξτε ότι σε μια α-έλικα οι πρώτες NH και οι τελευταίες CO ομάδες δεν σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου.

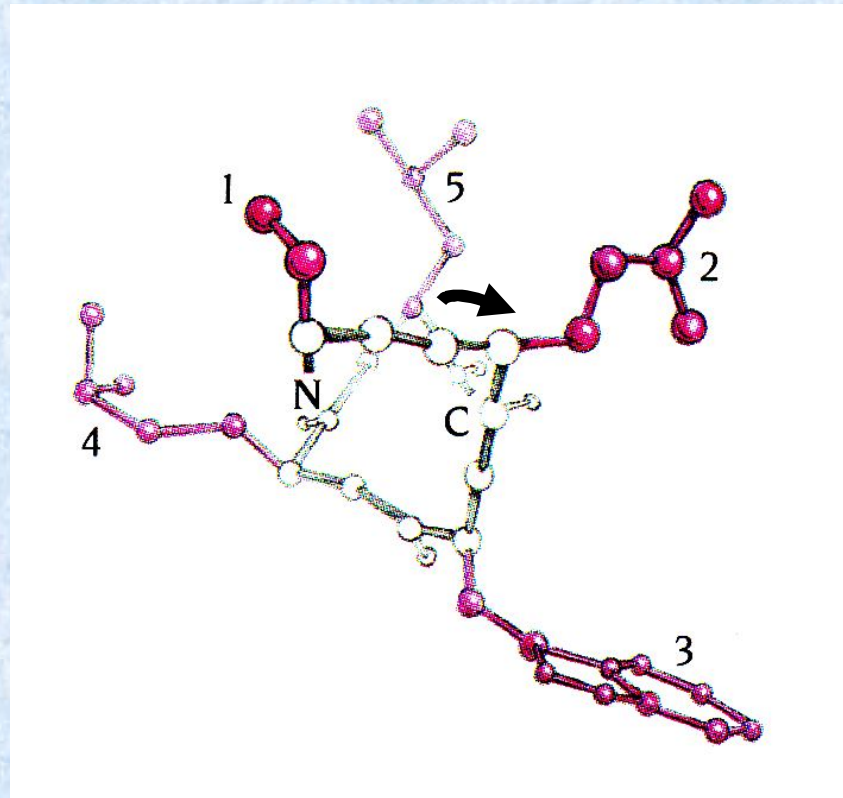
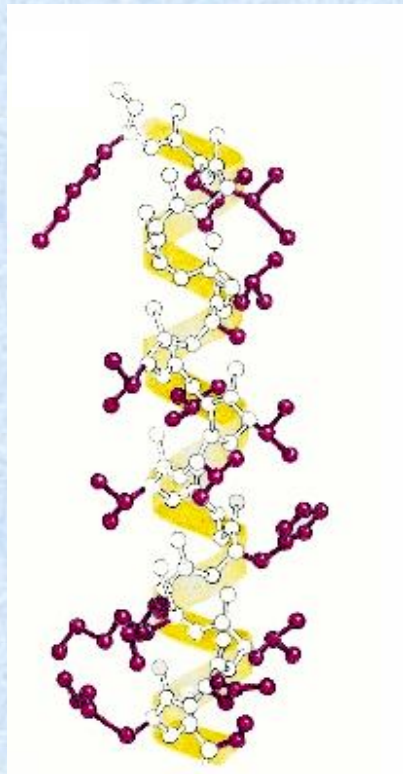
Η α-έλικα



Λόγω της πολικότητας της πεπτιδικής ομάδας και των προσανατολισμένων υδρογονικών δεσμών εμφανίζεται διπολική ροπή, η οποία είναι προσανατολισμένη στην α-έλικα με το θετικό πόλο προς το N-άκρο.

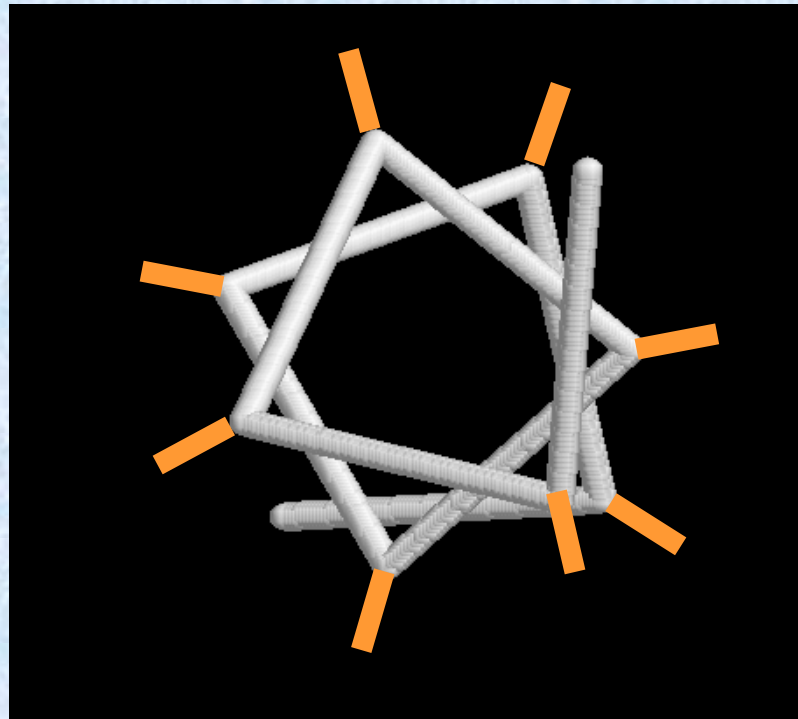
Το αποτέλεσμα είναι οι έλικες να είναι μερικά **θετικά** φορτισμένες στο αμινοτελικό τους άκρο.

Η α-έλικα



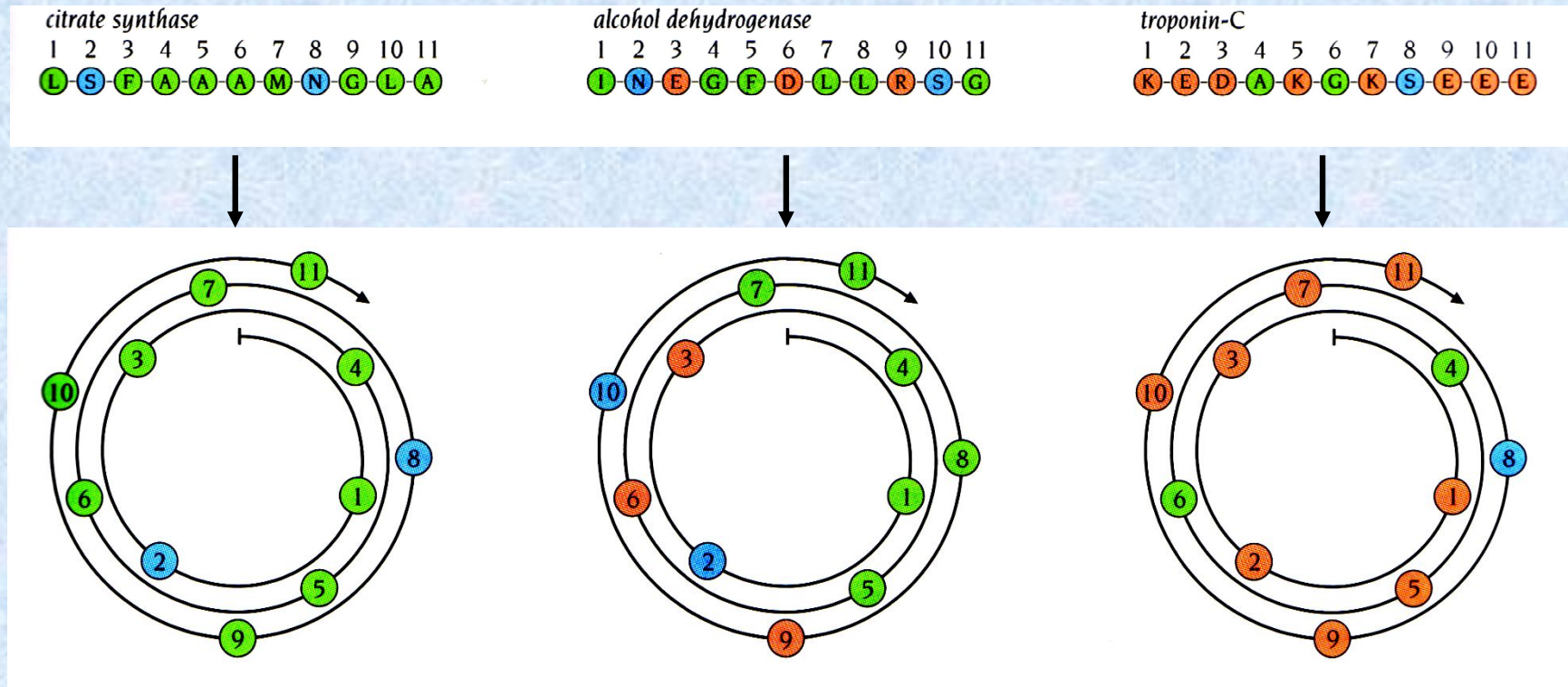
Οι πλευρικές ομάδες προεξέχουν από τον άξονα της έλικας κάθε 100° σ' αζιμούθιο. Αυτό ευνοεί το καλύτερο πακετάρισμα.

Η α-έλικα



Το γεγονός ότι δεν έχουμε ακέραιο αριθμό καταλοίπων ανά στροφή σε μια α-έλικα ελαχιστοποιεί την στεreoχημική παρεμπόδιση των πλευρικών αλυσίδων

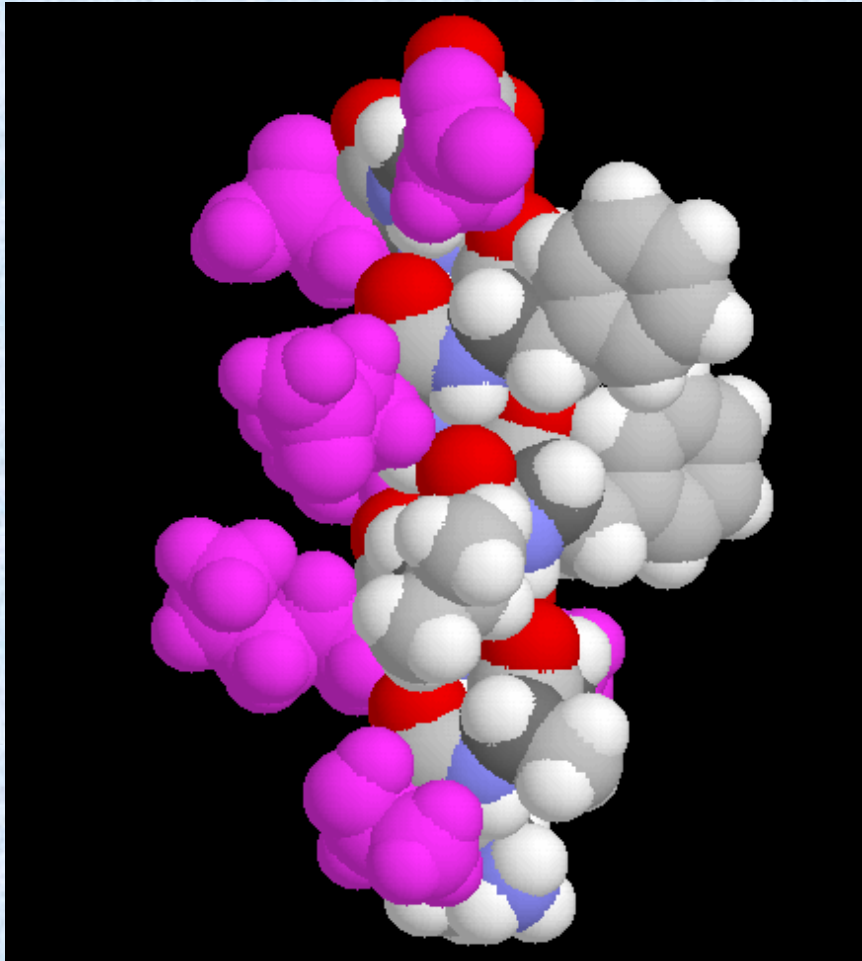
Φυσικοχημικές ιδιότητες της α-έλικας



Η αναπαράσταση ελικοειδούς τροχού (helical wheel) είναι μια σχηματική προβολή των θέσεων των καταλοίπων μιας έλικας σε επίπεδο κάθετο στον άξονα της έλικας

Η αναπαράσταση αυτή μας βοηθά να βρούμε αν μια έλικα είναι υδρόφοβη (αριστερά), αμφιπαθής (μέσο) ή υδρόφιλη (δεξιά).

Φυσικοχημικές ιδιότητες της α -έλικας



Μια αμφιπαθής α -έλικα

Η α-έλικα

Κάποια κατάλοιπα ευνοούν τη δημιουργία ελίκων και
κάποια όχι

Ala
Glu
Leu
Met
Gln
Lys

Pro
Gly
Ser
Asn
Cys
Thr

- Ευνοούμενα
- Μη ευνοούμενα

Η προλίνη δεν έχει ιμιδικό υδρογόνο και έτσι δεν ευνοείται σε μια α-έλικα.

Ταιριάζει όμως στη **θέση 1**, και μάλιστα δρα ως ενεργοποιητής δημιουργίας ελίκων, λόγω της ϕ γωνίας της που περιορίζεται να έχει τιμή περίπου -60°

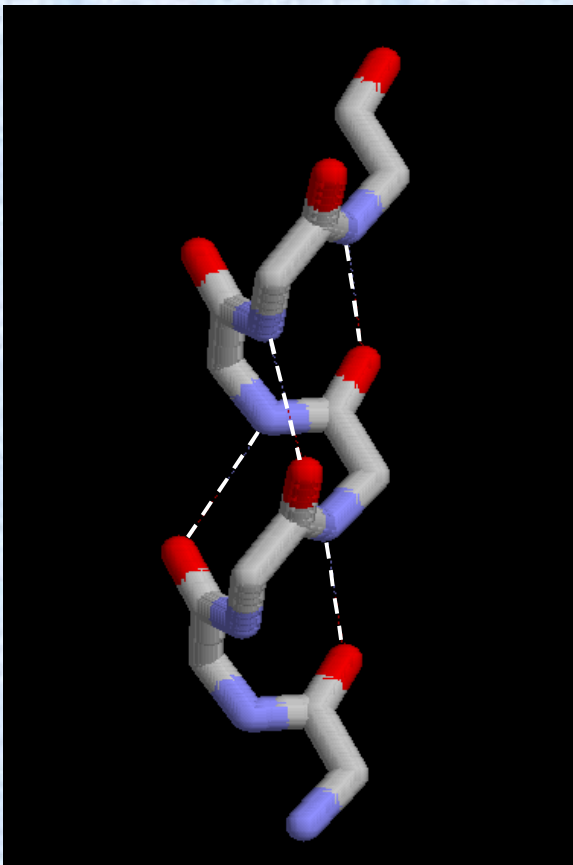
Η 3_{10} έλικα

Το βασικό χαρακτηριστικό μιας 3_{10} έλικας είναι ότι οι υδρογονικοί δεσμοί σχηματίζονται μεταξύ του -CO του καταλοίπου i και της ομάδας -NH του καταλοίπου $i+3$

Οι 3_{10} έλικες απαντώνται σπάνια στις πρωτεΐνες, συνήθως σαν η πρώτη ή τελευταία στροφή μιας α -έλικας, λόγω της ενεργειακής τους αστάθειας

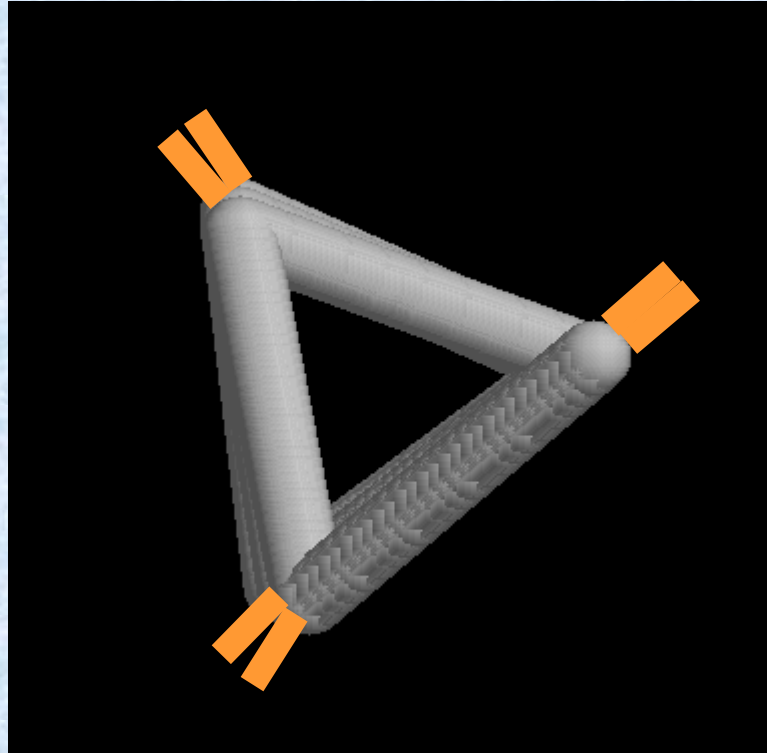
Η 3_{10} έλικα

Οι 3_{10} έλικες, σύμφωνα και με το όνομα τους, έχουν 3 κατάλοιπα ανά στροφή με 10 άτομα.



$$\Phi = -50^\circ \quad \Psi = -30^\circ$$

Η 3_{10} έλικα



Όπως φαίνεται στο σχήμα, οι αξιμουθιακές θέσεις των πλευρικών αλυσίδων συμπίπτουν και οι C_{α} βρίσκονται στις κορυφές του ίδιου τριγώνου (σε προβολή). Η διάταξη αυτή δεν είναι στερεοχημικά ευνοϊκή και δεν αποτελεί ενεργειακό ελάχιστο.

Η 3₁₀ έλικα

Οι 3₁₀ έλικες δεν είναι ενεργειακά σταθερές διότι:

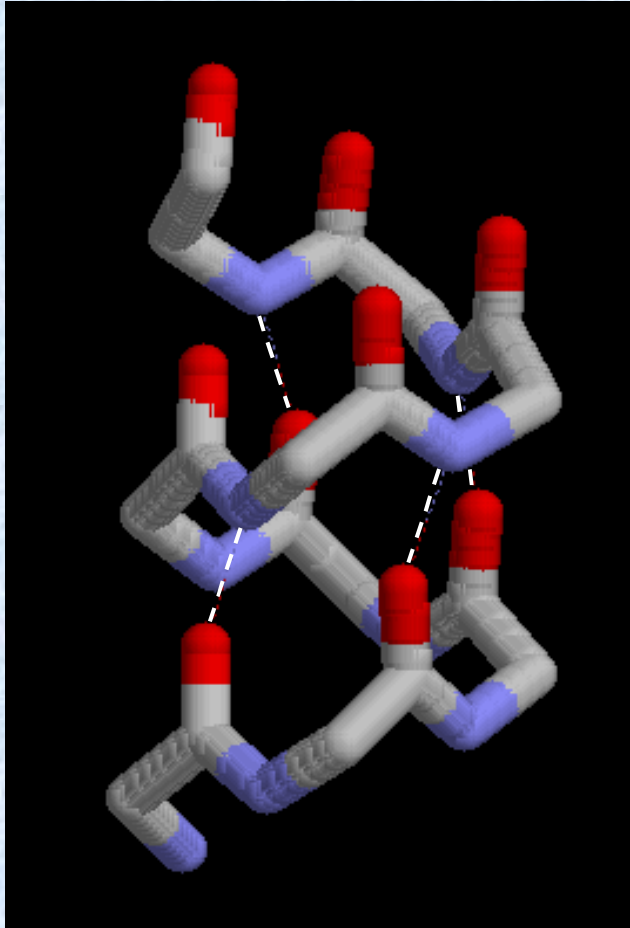
- Η διάταξη των υδρογονικών δεσμών δεν είναι ευθυγραμμισμένη και δεν αντιστοιχεί σε ενεργειακό ελάχιστο
- Οι πλευρικές αλυσίδες έρχονται υπερβολικά κοντά μεταξύ τους λόγω του ακέραιου αριθμού καταλοίπων ανά στροφή

Η π έλικα

Στις π έλικες οι υδρογονικοί δεσμοί σχηματίζονται μεταξύ του -CO του καταλοίπου i και της ομάδας -NH του καταλοίπου $i+5$

Οι π έλικες είναι εξαιρετικά σπάνιες στις πρωτεΐνες. Αυτό οφείλεται σε στερεοχημικές παρεμποδίσεις και σε μη ικανοποιητικό πακετάρισμα του κορμού της έλικας λόγω της μεγάλης της ακτίνας

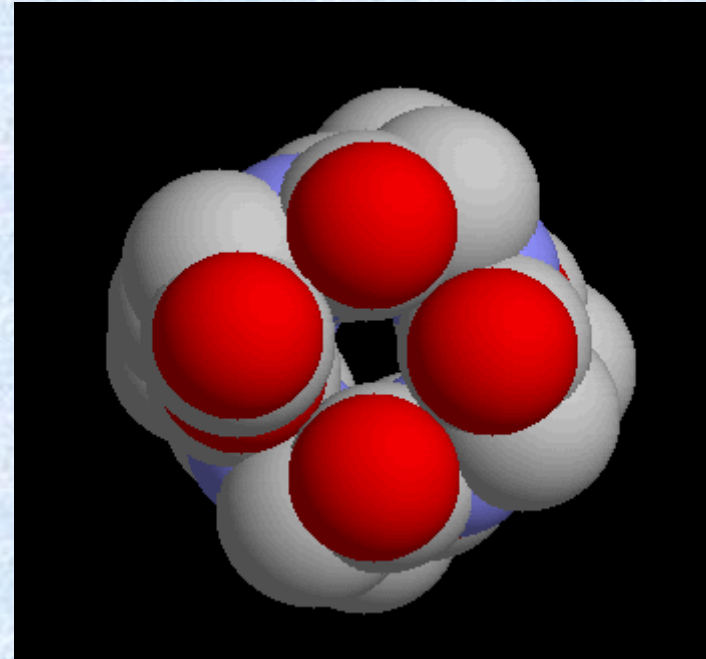
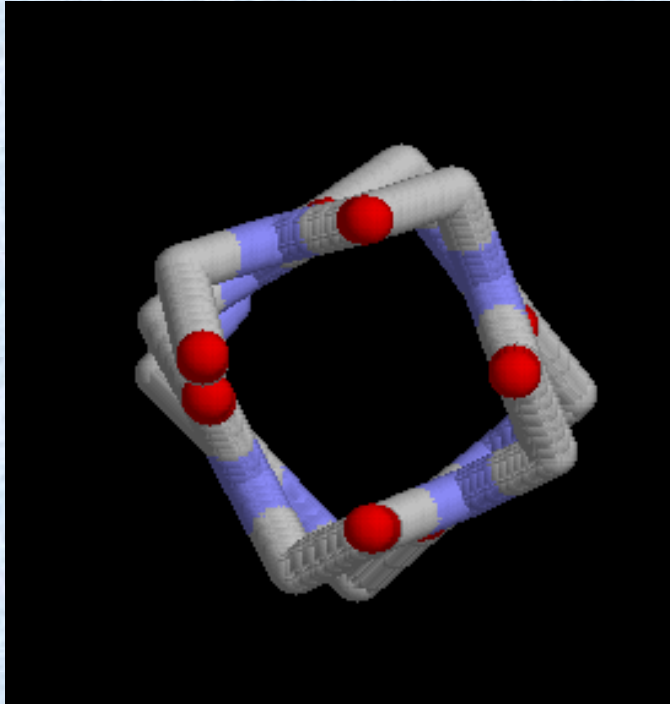
Η π έλικα



Όπως φαίνεται, οι υδρογονικοί δεσμοί είναι σχετικά ευθυγραμμισμένοι

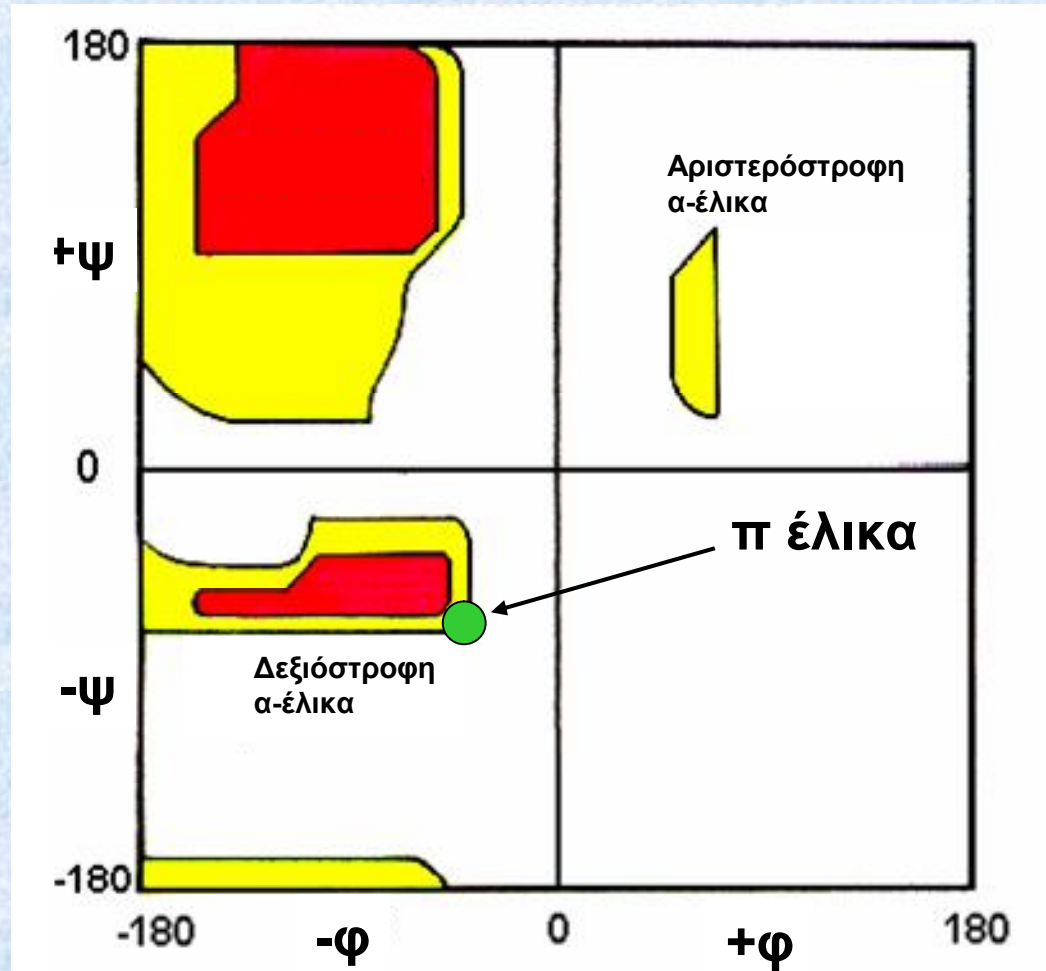
$$\varphi = -60^\circ \quad \psi = -70^\circ$$

Η π έλικα



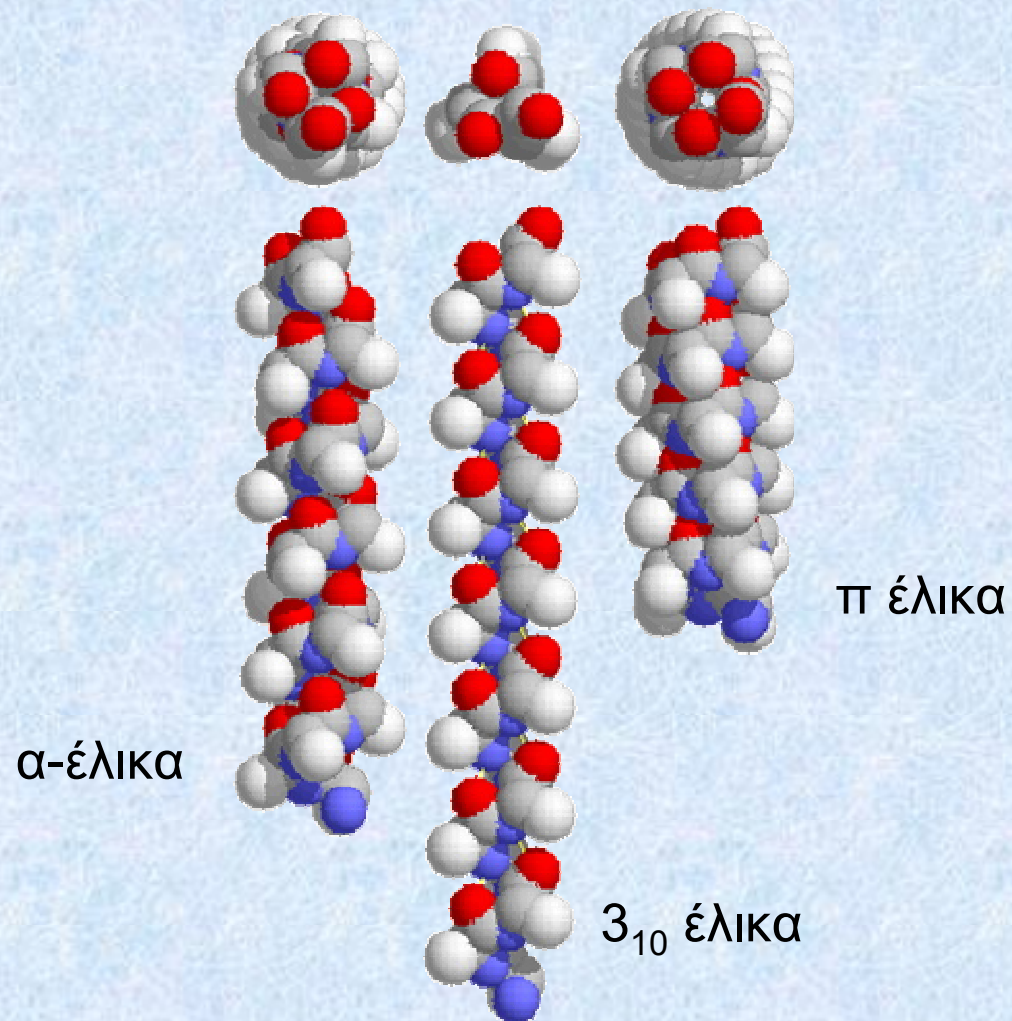
Όμως, η ακτίνα της π έλικας είναι τόσο μεγάλη που σχηματίζεται σπή στο κέντρο και οι αλληλεπιδράσεις van der Waals κοντά στον άξονα της έλικας είναι σημαντικά εξασθετισμένες με αποτέλεσμα να μην έχουμε ελάχιστο ενέργειας

Η π έλικα



Οι γωνίες ϕ και ψ των καταλοίπων μιας π έλικας βρίσκονται στο άκρο του ενεργειακά επιτρεπτού ορίου των δεξιόστροφων ελίκων

Και οι τρεις έλικες μαζί



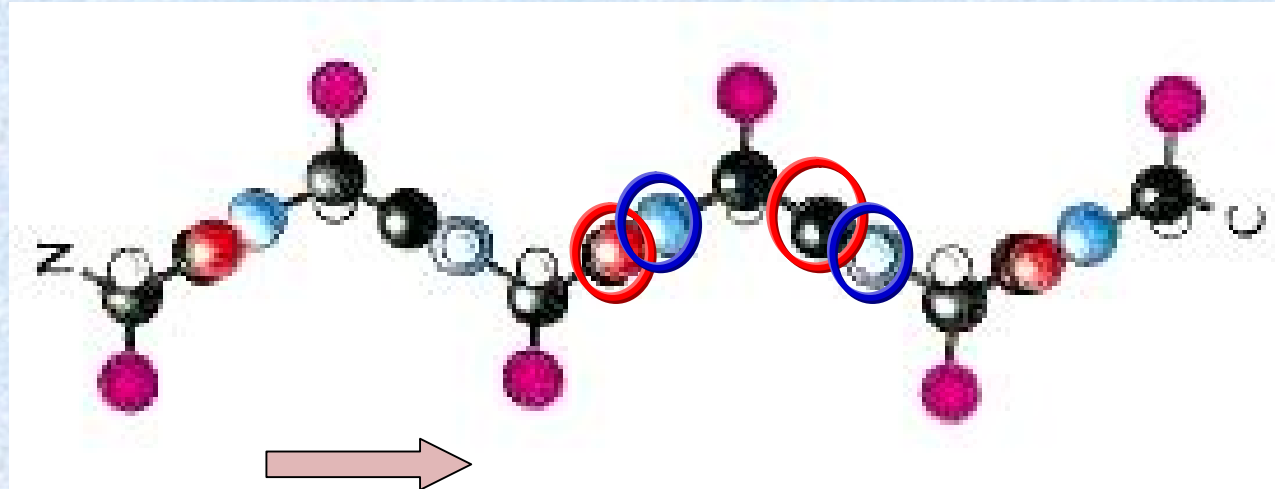
β-πτυχωτές επιφάνειες

β-πτυχωτές επιφάνειες

Η β-πτυχωτή επιφάνεια (ή β-πτυχωτό φύλλο) είναι η δεύτερη δευτεροταγής δομή που προτάθηκε από τους **Pauling** και **Corey**

Σε αντίθεση με τις έλικες, οι υδρογονικοί δεσμοί σχηματίζονται μεταξύ τμημάτων που μπορεί να προέρχονται από διαφορετικές περιοχές της ίδιας ή διαφορετικών πολυπεπτιδικών αλυσίδων

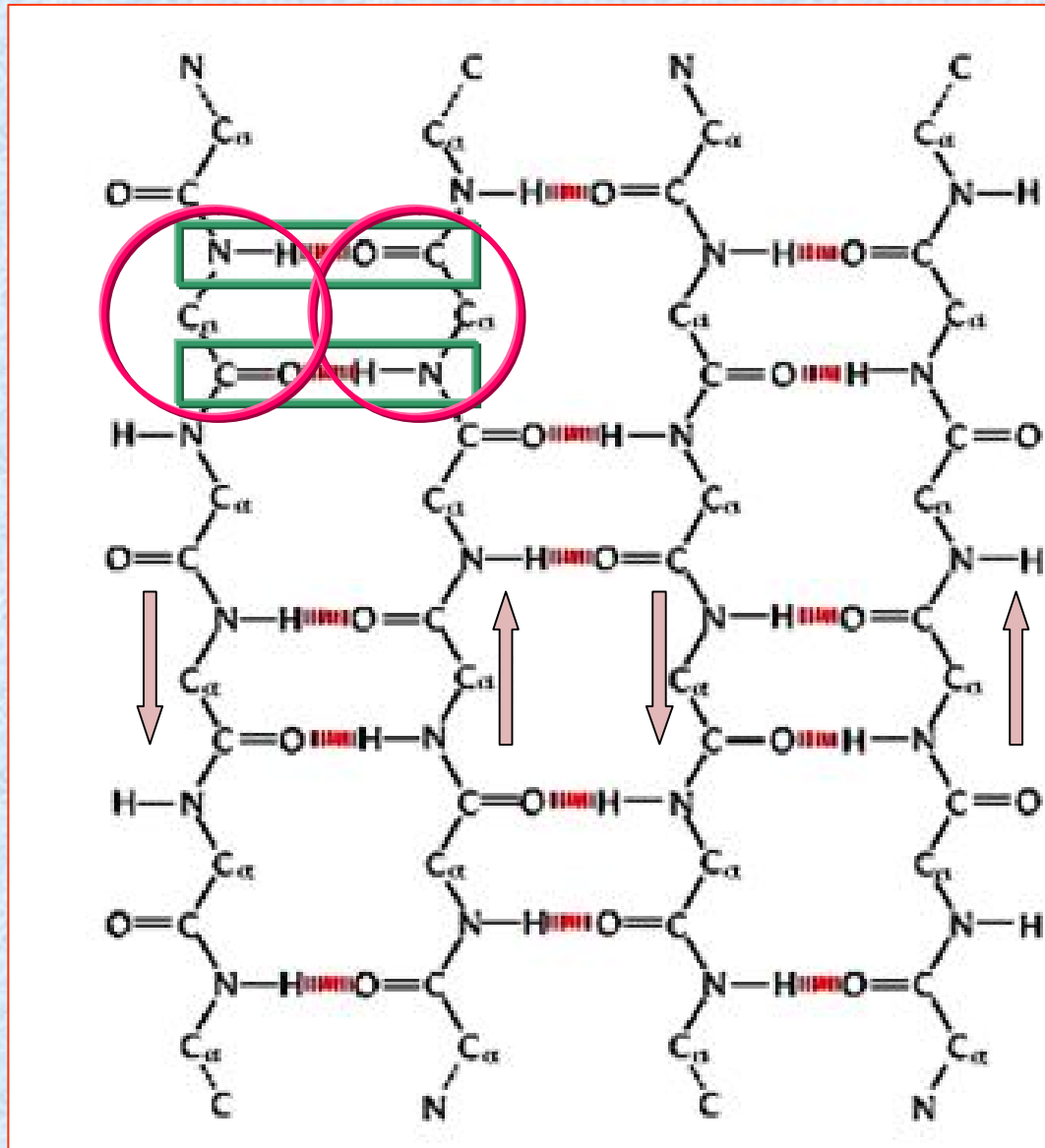
β-πτυχωτές επιφάνειες



Η βασική μονάδα μιας β-πτυχωτής επιφάνειας είναι ο **β-κλώνος**

Η κύρια αλυσίδα του β-κλώνου είναι σχεδόν εκτεταμένη με τις ομάδες CO και NH σχεδόν κάθετα στον άξονα του κλώνου. Η διάταξη αυτή επιτρέπει το σχηματισμό υδρογονικών δεσμών με διπλανούς κλώνους.

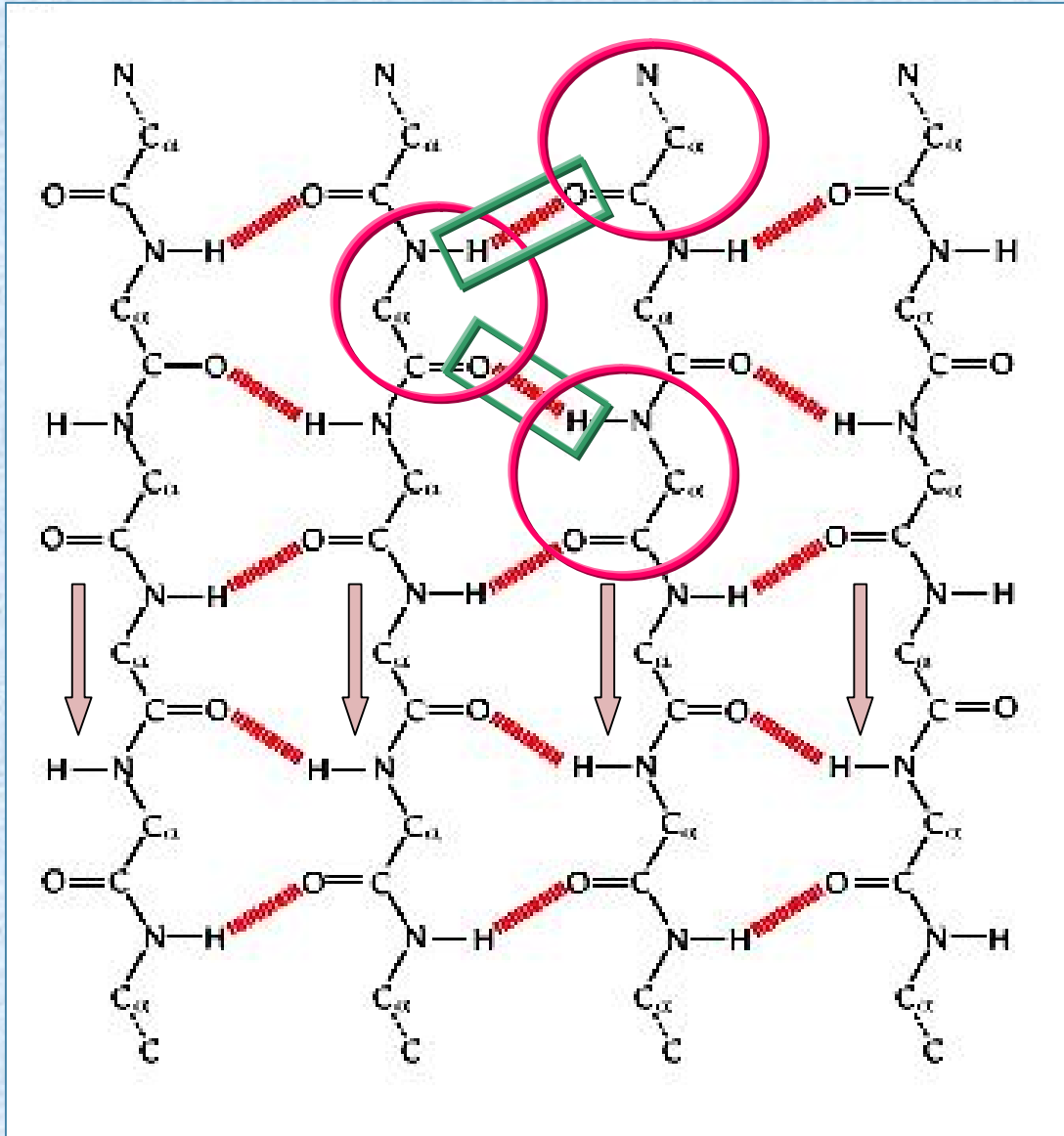
β-πτυχωτές επιφάνειες



Όταν οι β-κλώνοι έχουν διαφορετική διεύθυνση τότε η β-πτυχωτή επιφάνεια ονομάζεται **αντιπαράλληλη**

Στις αντιπαράλληλες β-πτυχωτές επιφάνειες οι ομάδες -CO και -NH κάθε κατάλοιπου σχηματίζουν υδρογονοδεσμούς με ομάδες -CO και -NH **ενός** μόνο κατάλοιπου από τον γειτονικό β-κλώνο

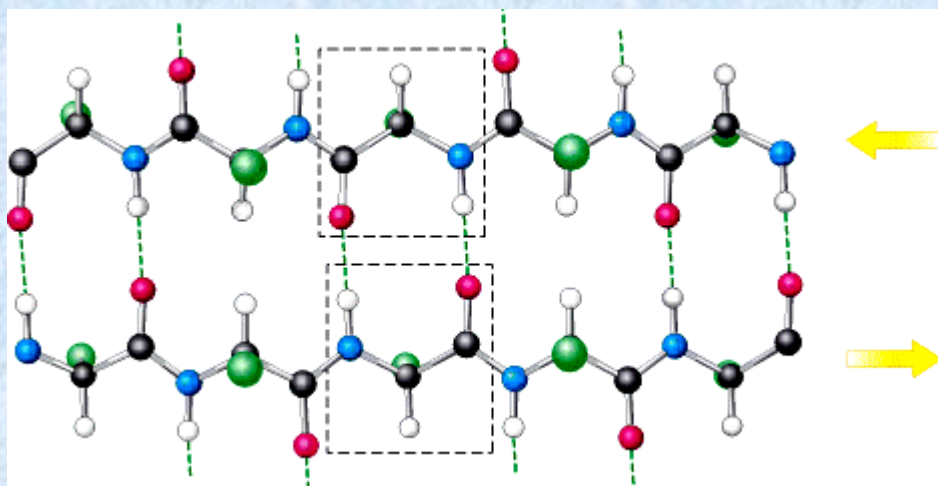
β-πτυχωτές επιφάνειες



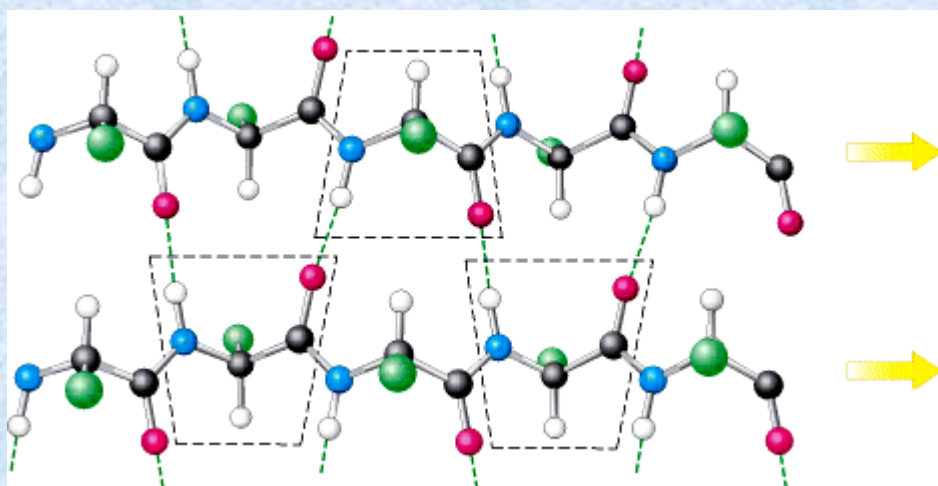
Όταν οι β-κλώνοι έχουν την ίδια διεύθυνση τότε η β-πτυχωτή επιφάνεια ονομάζεται **παράλληλη**

Στις παράλληλες β-πτυχωτές επιφάνειες οι ομάδες -CO και -NH κάθε κατάλοιπου σχηματίζουν υδρογονοδεσμούς με ομάδες -CO και -NH **δύο** διαφορετικών κατάλοιπων του γειτονικού β-κλώνου

β-πτυχωτές επιφάνειες

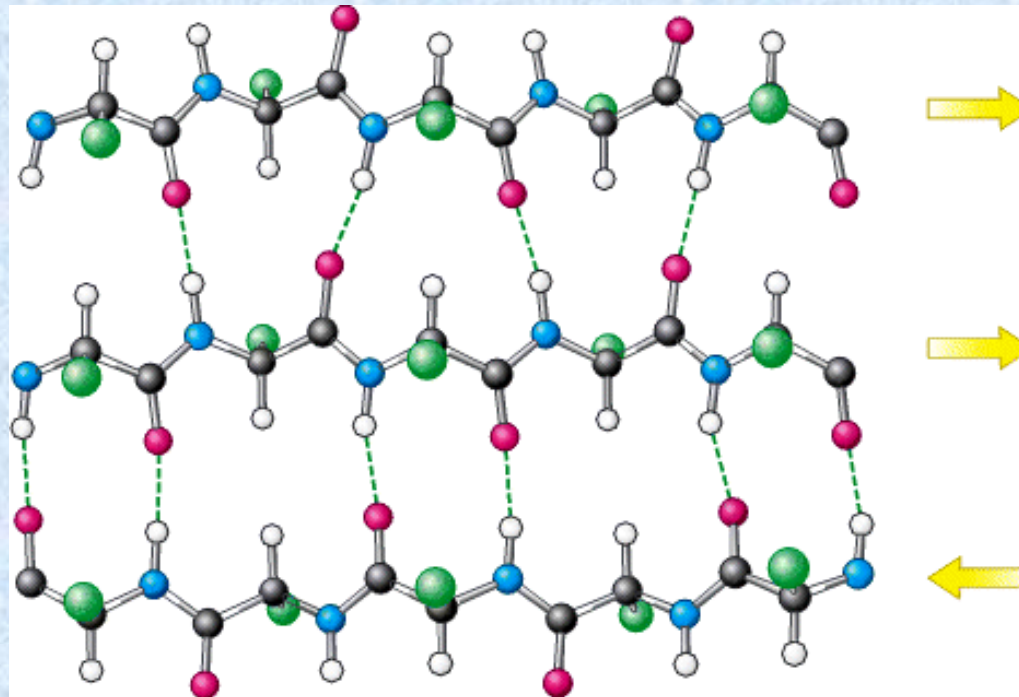


Αντιπαράλληλη διεύθυνση



Παράλληλη διεύθυνση

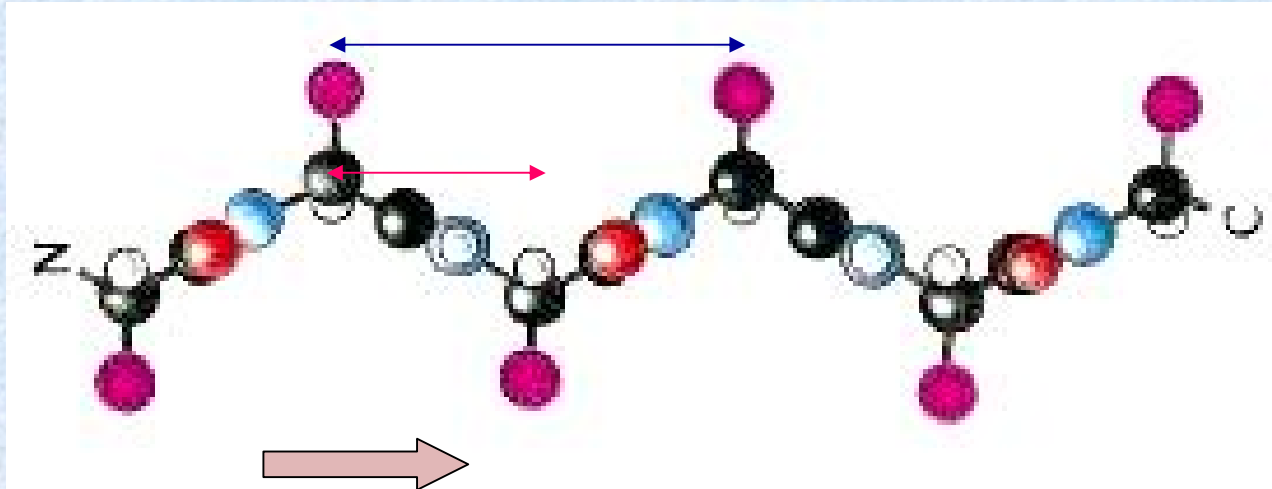
β-πτυχωτές επιφάνειες



Όταν οι β-κλώνοι έχουν παράλληλες και αντιπαράλληλες διευθύνσεις η β-πτυχωτή επιφάνεια ονομάζεται **μικτή**.

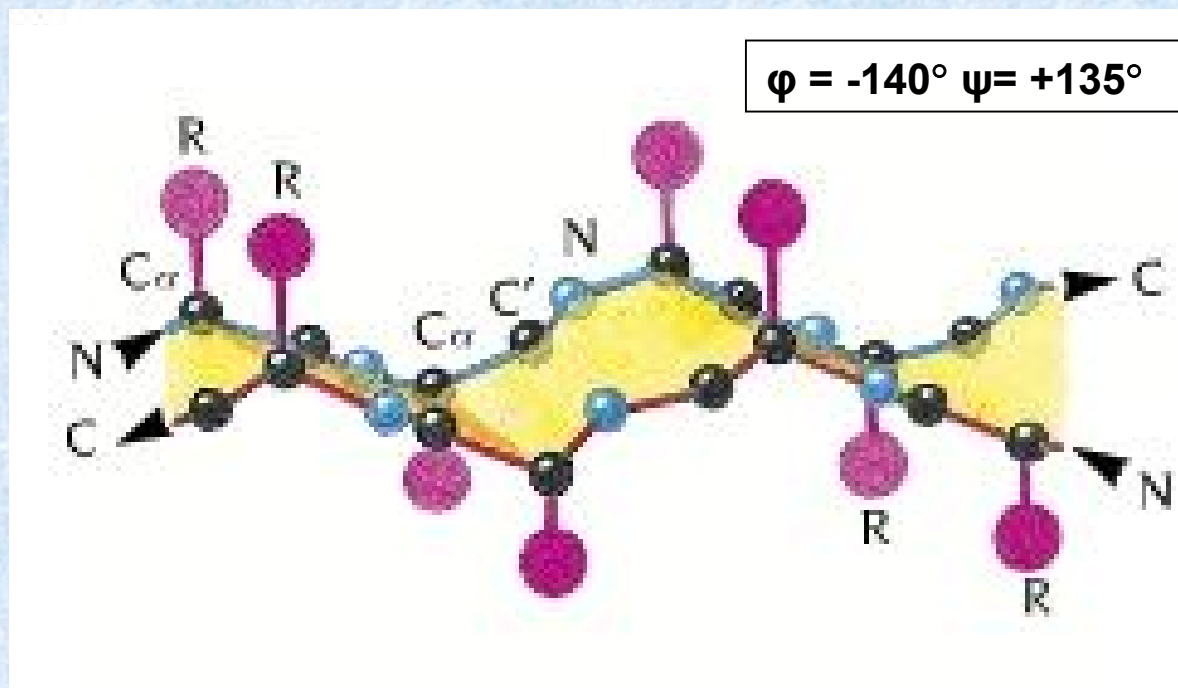
Οι μικτές β-πτυχωτές επιφάνειες δεν είναι συχνές.

β-πτυχωτές επιφάνειες



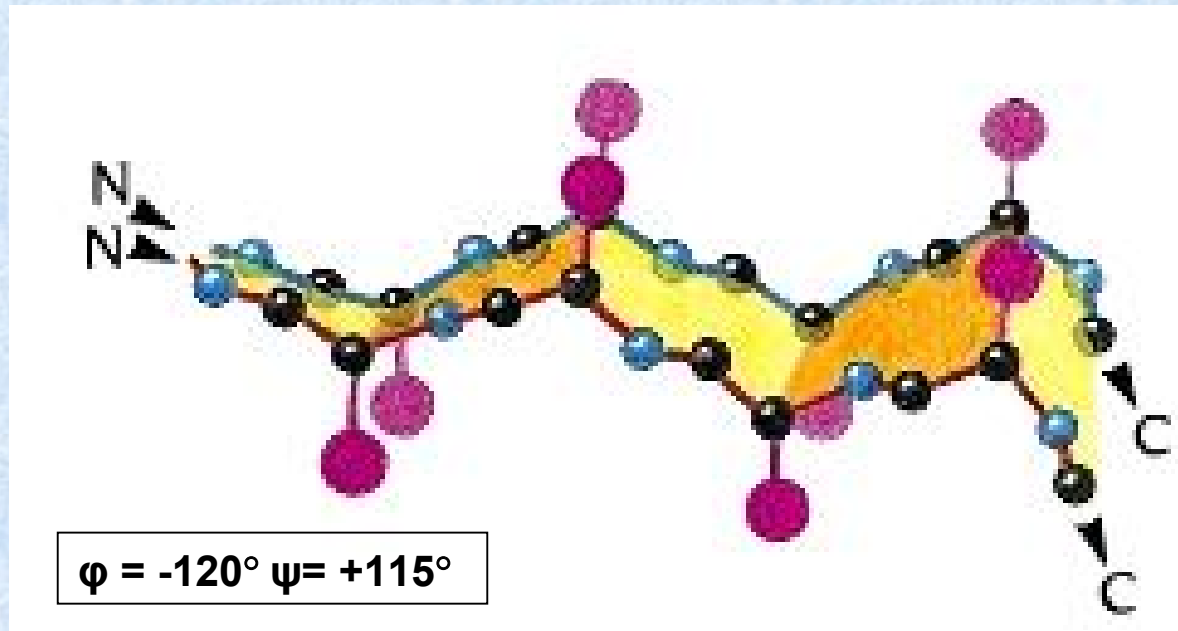
Η αξονική απόσταση μεταξύ διαδοχικών καταλοίπων (C_{α} ανθράκων) ενός β-κλώνου είναι 3.4 Å στις αντιπαράλληλες β-πτυχωτές επιφάνειες και 3.2 Å στις παράλληλες, ενώ η αξονική απόσταση μεταξύ διαδοχικών R ομάδων (από την ίδια πλευρά του β-κλώνου) είναι 7.0 Å και 6.5 Å, αντίστοιχα

β-πτυχωτές επιφάνειες



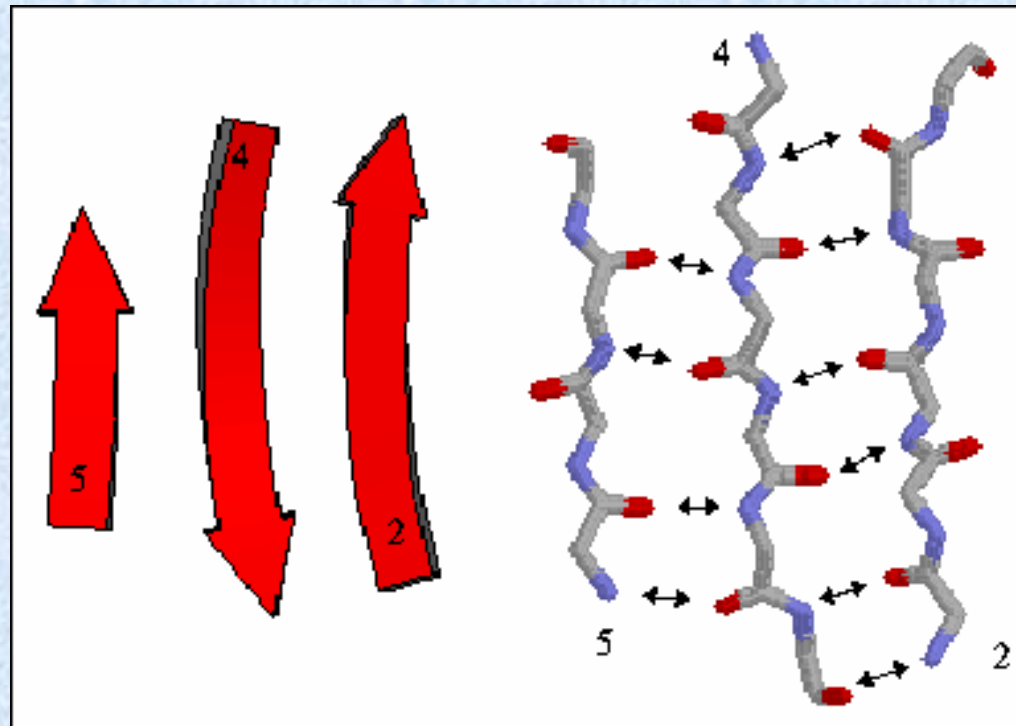
Μια αντιπαράλληλη β-πτυχωτή επιφάνεια.
Παρατηρείστε τη **νοητή** πτύχωση που δημιουργείται από
την τετραεδρική γεωμετρία των C_{α}

β-πτυχωτές επιφάνειες



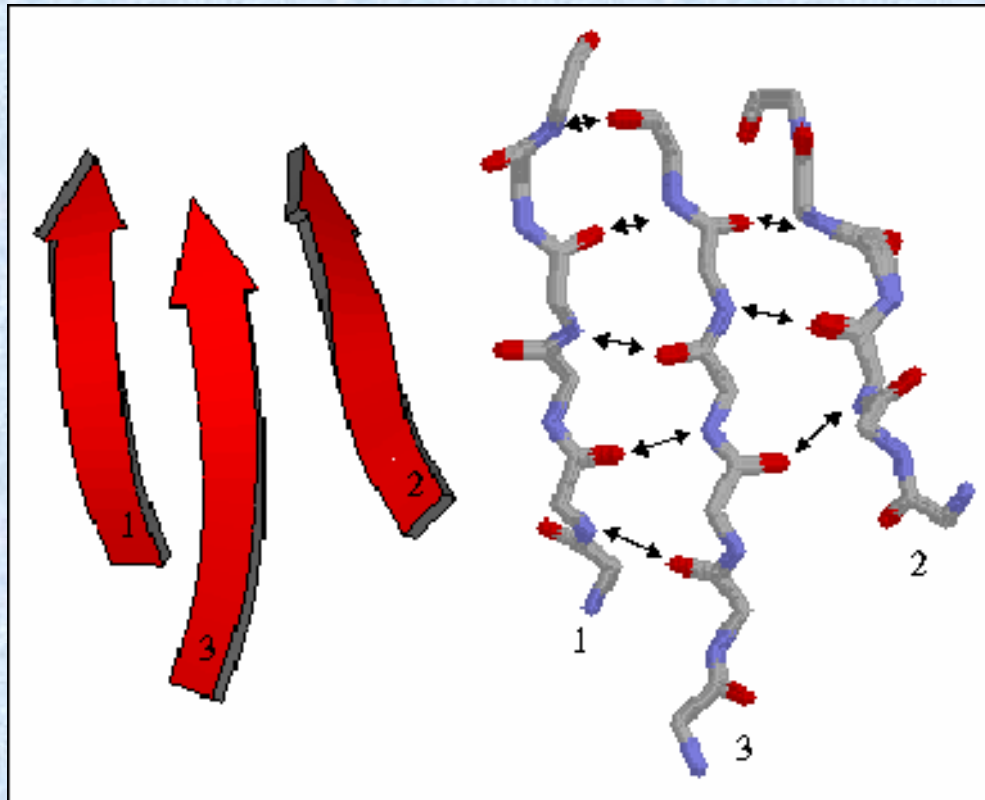
Μια παράλληλη β-πτυχωτή επιφάνεια

β-πτυχωτές επιφάνειες



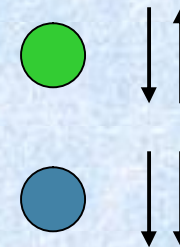
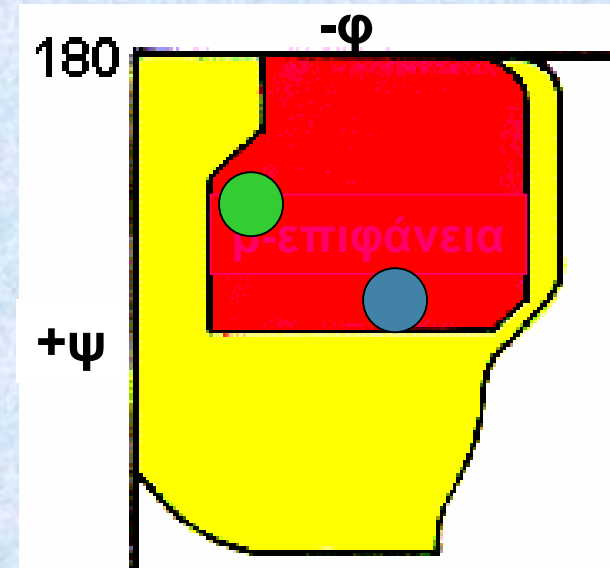
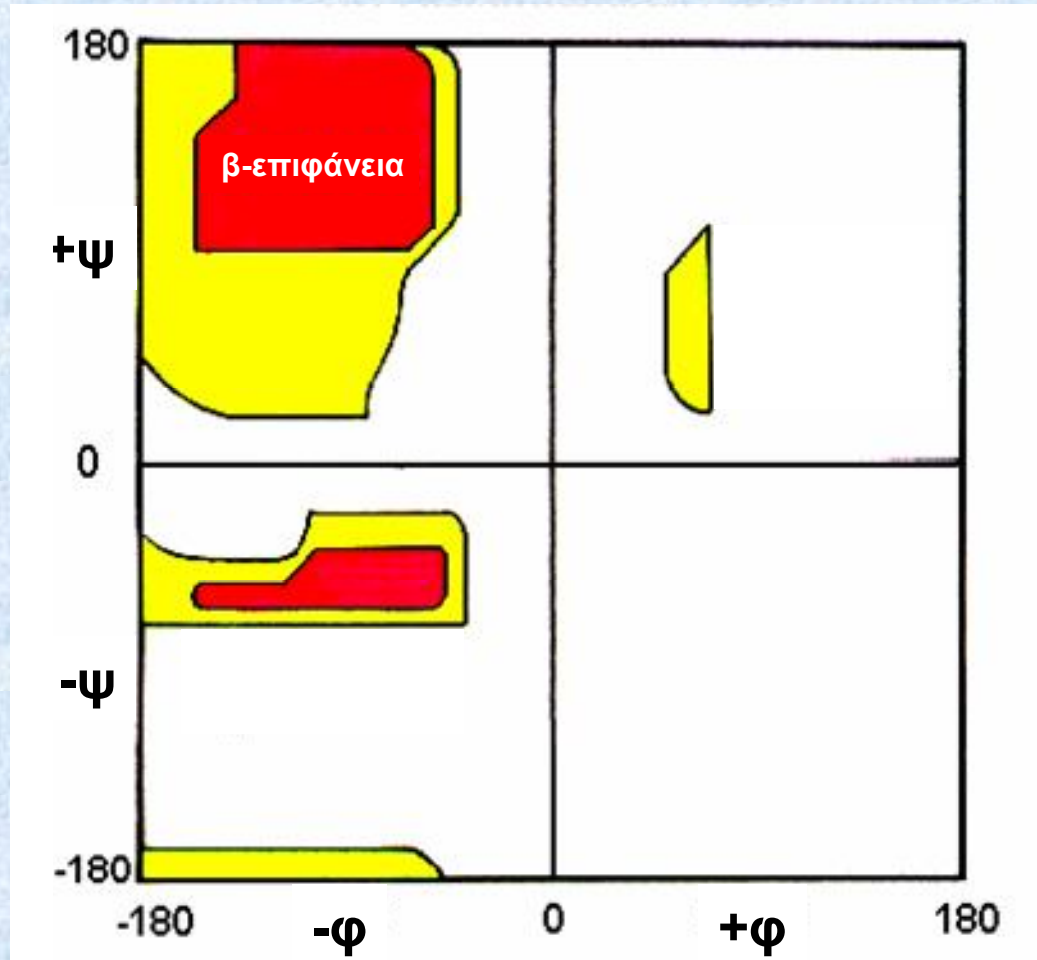
Στην γραφική αναπαράσταση κορδέλλας, οι β-κλώνοι αναπαριστούνται σχηματικά με ένα βέλος του οποίου η άκρη δείχνει το C-άκρο της αλυσίδας. Στο σχήμα βλέπουμε μια αντιπαράλληλη β-πτυχωτή επιφάνεια.

β-ΠΤΥΧΩΤΕΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΕΣ



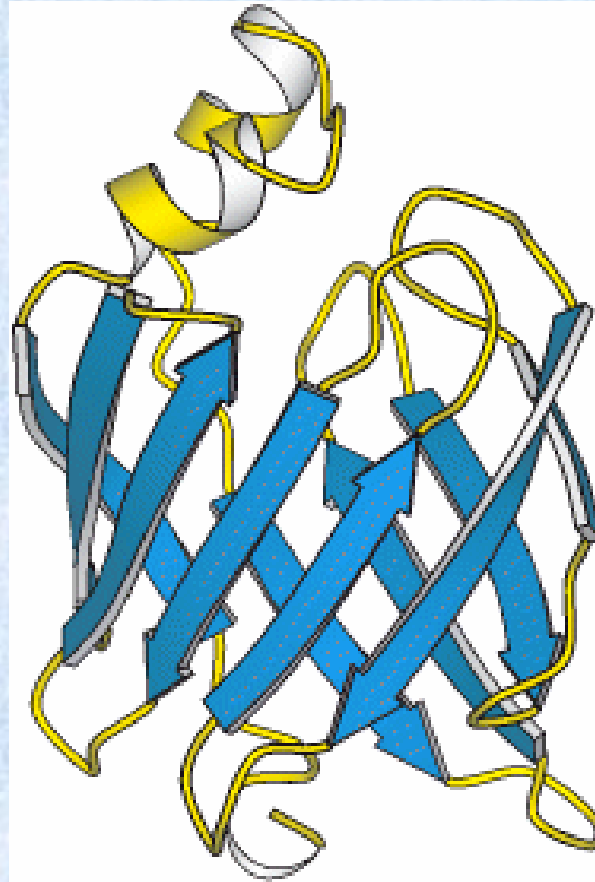
Παράλληλη β-πτυχωτή επιφάνεια σε αναπαράσταση κορδέλας. Οι παράλληλες β-πτυχωτές επιφάνειες είναι συνήθως «θαμμένες» στο εσωτερικό των πρωτεϊνών

β-πτυχωτές επιφάνειες



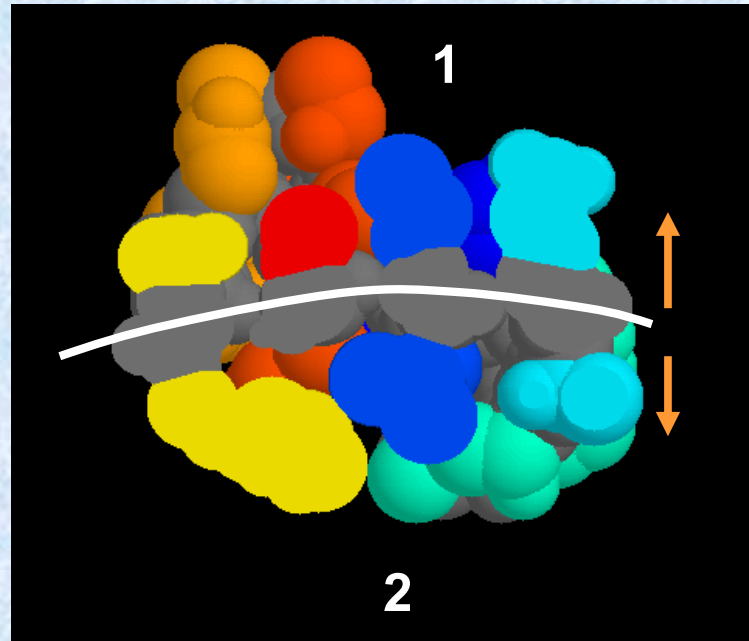
Οι β -πτυχωτές επιφάνειες είναι ενεργειακά σταθερές δομές

β-πτυχωτές επιφάνειες



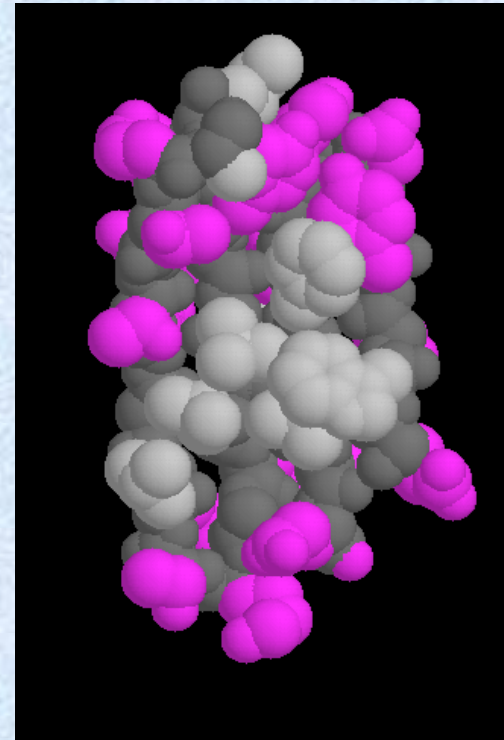
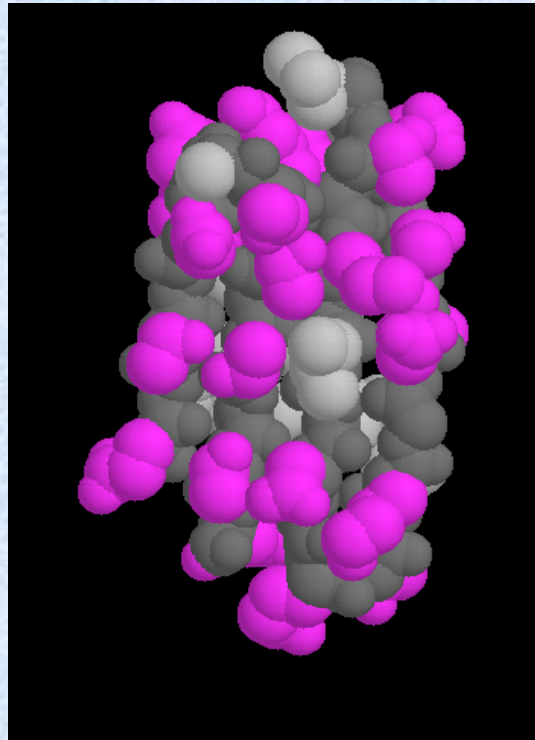
Μια πρωτεΐνη με β-πτυχωτές επιφάνειες

β-πτυχωτές επιφάνειες



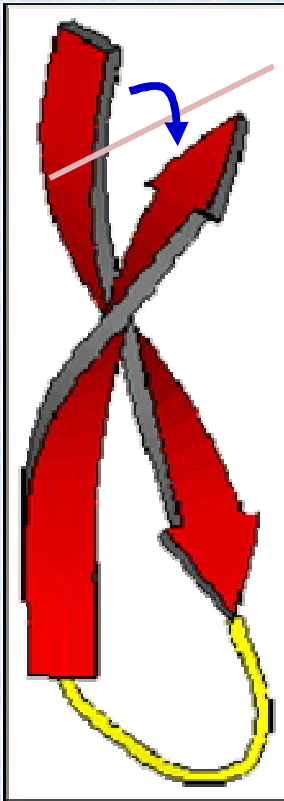
Λόγω της εναλλαγής θέσης των R ομάδων στους β-κλώνους, οι β-πτυχωτές επιφάνειες εμφανίζουν δύο διακριτές «όψεις», μια πάνω και μια κάτω από το επίπεδο των κλώνων.

Φυσικοχημικές ιδιότητες β-φύλλων



Οι δυο αυτές «όψεις» μπορεί να έχουν σημαντικά διαφορετικό φυσικοχημικό χαρακτήρα π.χ. η μία όψη υδρόφιλη (αριστερά) και η άλλη υδρόφοβη (δεξιά). Τέτοιες ιδιότητες είναι συχνά χρήσιμες για την αναδίπλωση των πρωτεϊνών.

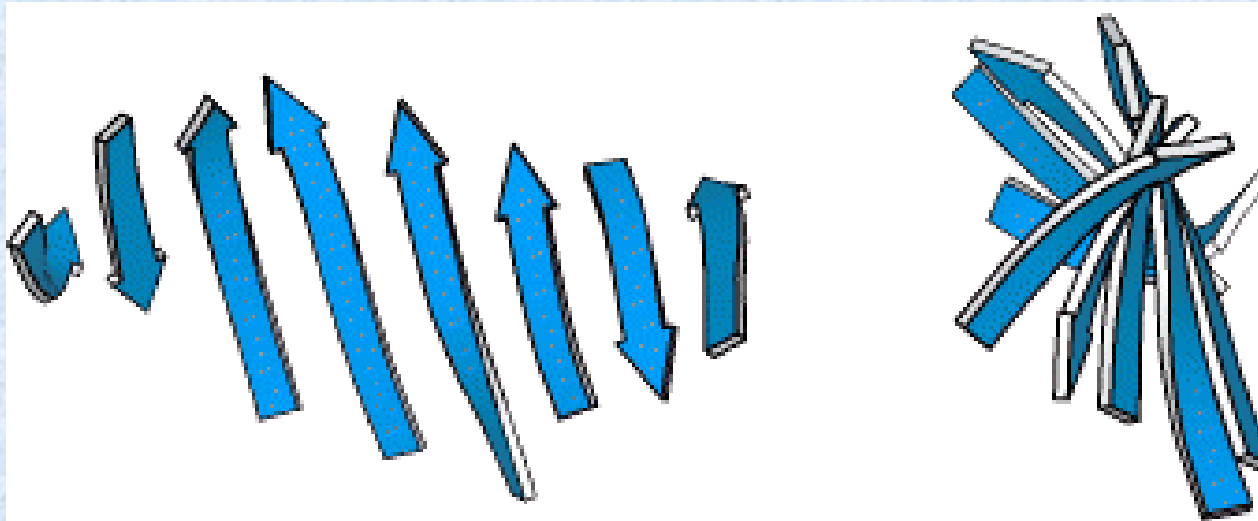
β-πτυχωτές επιφάνειες



Τις περισσότερες φορές, οι β-κλώνοι δεν είναι ακριβώς παράλληλοι μεταξύ τους αλλά παρουσιάζουν μια χαρακτηριστική στροφή (twist). Η στροφή αυτή είναι συνήθως $\sim 25^\circ$

Το αποτέλεσμα είναι να δημιουργούνται στραμμένες β-πτυχωτές επιφάνειες

β-πτυχωτές επιφάνειες



Μια στραμμένη β-πτυχωτή επιφάνεια

Η στροφή συστροφής των κλώνων συνήθως είναι **αριστερόστροφη** αν παρατηρήσουμε κατά μήκος του επιπέδου της επιφάνειας και κάθετα στους κλώνους, ενώ είναι **δεξιόστροφη** αν παρατηρήσουμε κατά μήκος των β-κλώνων

β-πτυχωτές επιφάνειες

Val
Ile
Leu
Trp
Cys
Tyr

Pro
Glu
Asp

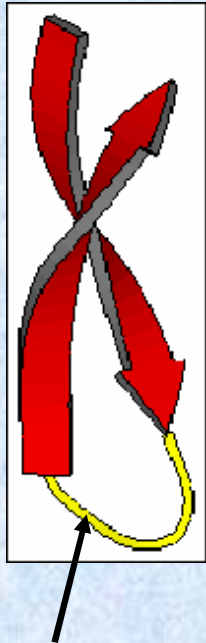
Κατάλοιπα με ογκώδεις υδρόφοβες πλευρικές αλυσίδες ευνοούν τη δημιουργία β-πτυχωτών επιφανειών

■ Ευνοούμενα

■ Μη ευνοούμενα

Στροφές

Στροφές



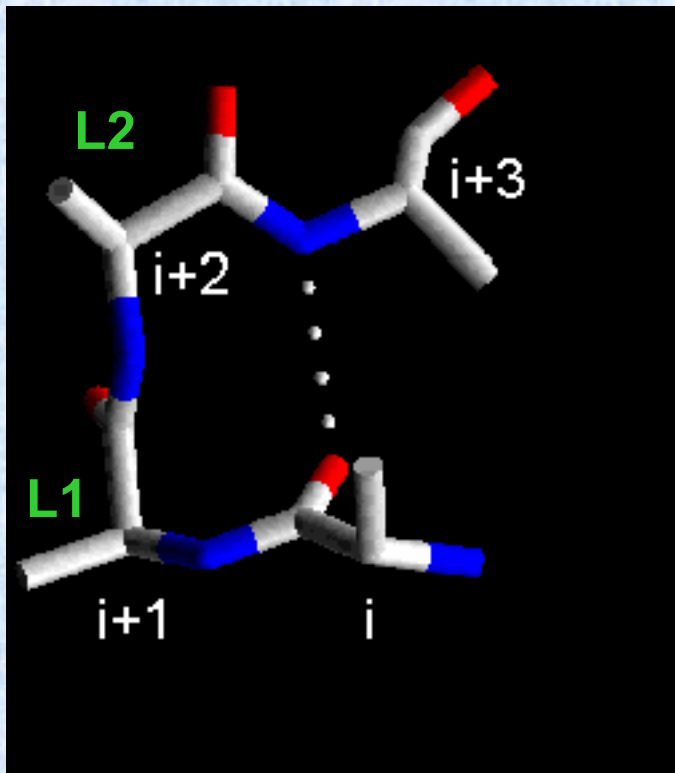
Οι στροφές είναι μη κανονικά στοιχεία δευτεροταγούς δομής, δηλ. δεν παρουσιάζουν περιοδική επανάληψη υδρογονικών δεσμών

Ο συνήθης ρόλος των στροφών είναι η αναστροφή της πολυπεπτιδικής αλυσίδας (σχεδόν κατά 180°). Αυτές οι στροφές ονομάζονται **στροφές αναστροφής** (reverse turns). Είναι λοιπόν φανερή η σημασία τους στο δίπλωμα των πρωτεϊνών σε ένα συμπαγές σώμα

Οι στροφές είναι πολύ συχνές δομές. Περίπου το $1/3$ με $1/4$ των καταλοίπων μια σφαιρικής πρωτεΐνης

Η στροφή αναστροφής μεταξύ δυο αντιπαράλληλων β-κλώνων ονομάζεται **φουρκέτα** (σχήμα)

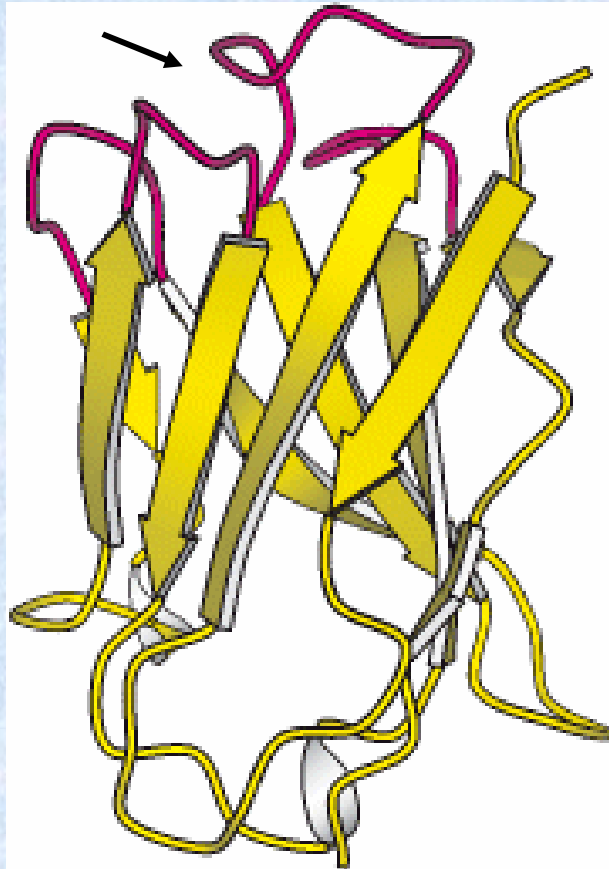
Στροφές



Ο πιο συνηθισμένος τύπος στροφών αναστροφής περιλαμβάνει τέσσερα διαδοχικά κατάλοιπα, όπου η $-CO$ ομάδα του καταλοίπου i δημιουργεί υδρογονικό δεσμό με την $-NH$ ομάδα του καταλοίπου $i+3$.

Βρόχοι

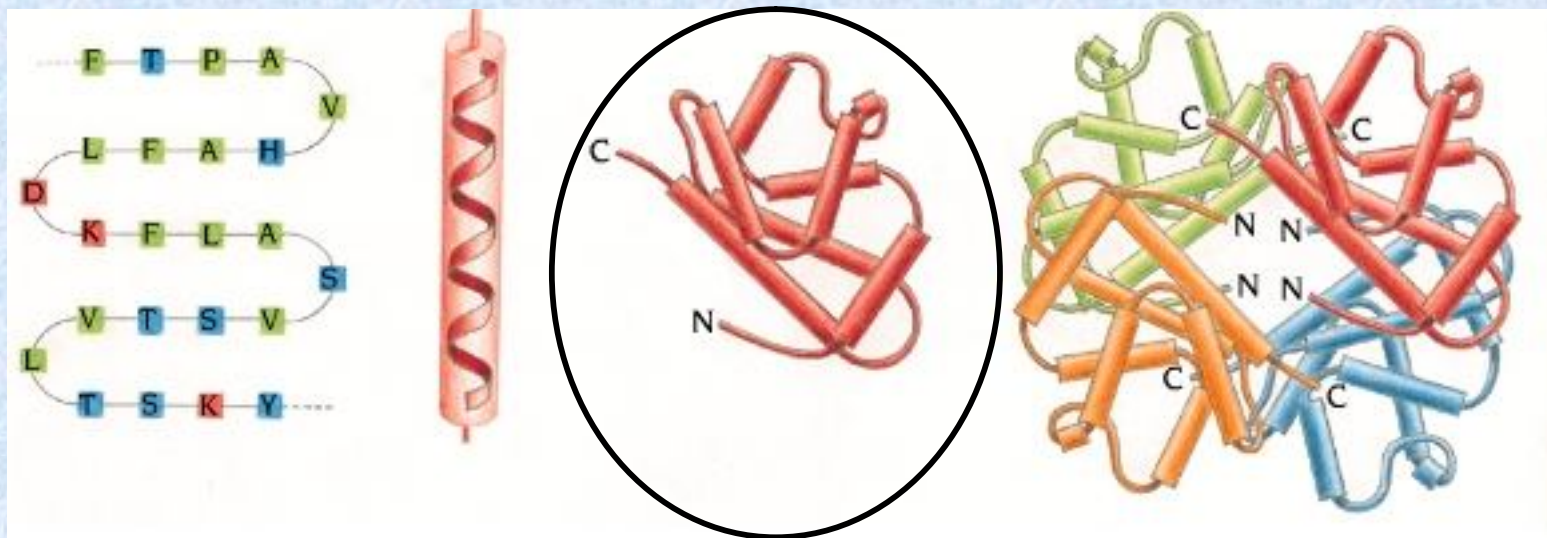
Βρόχοι



Βρόχο ονομάζουμε κάθε δευτεροταγή δομή που δεν μπορεί να καταταγεί στις προηγούμενες κατηγορίες.

Συνήθως, οι βρόχοι έχουν υδρόφιλα και εύκαμπτα κατάλοιπα, βρίσκονται σε επαφή με τον διαλύτη και επιτελούν σημαντικούς βιολογικούς ρόλους

Οι βρόχοι δεν είναι πάντα «ορατοί» στις κρυσταλλογραφικές ή NMR δομές λόγω της δομικής τους ευκαμψίας



Υπερδευτεροταγείς δομές
(μοτίβα)