

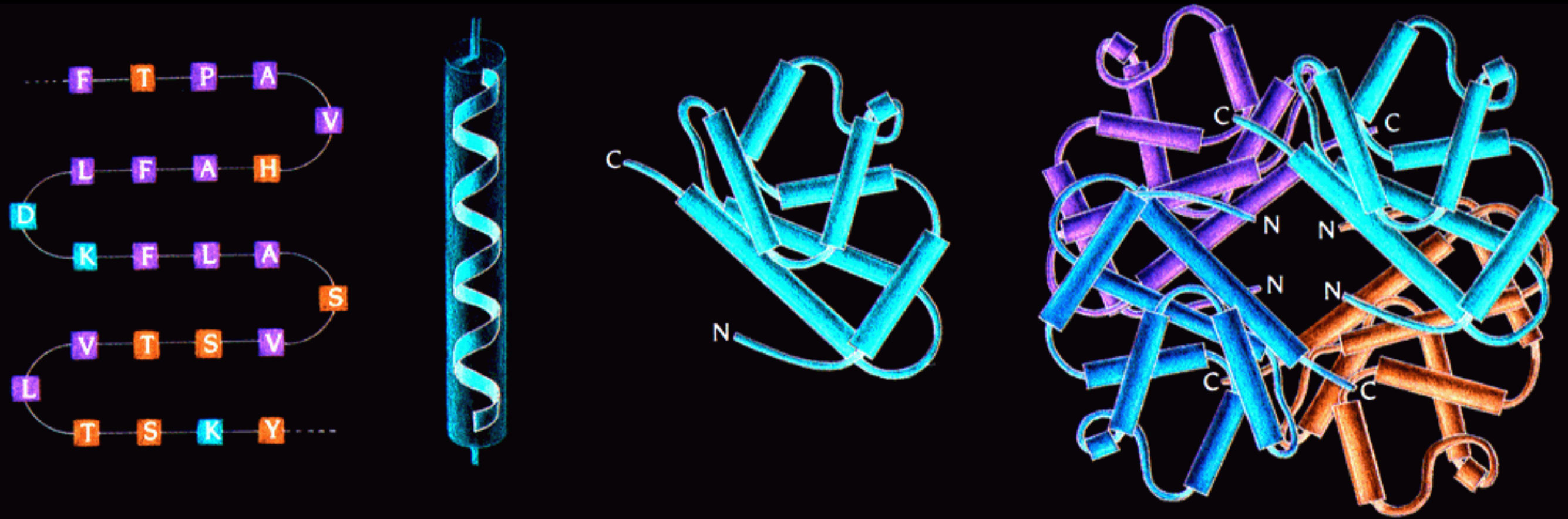
Δομική βιολογία

Διάλεξη 5η :

Στοιχεία δευτεροταγούς δομής πρωτεϊνών :

Έλικες (α , 3-10, π, κολλαγόνου), β -φύλλα (παράλληλα, αντιπαράλληλα, μικτά), β -στροφές τύπων I, II & III. Υπερδευτεροταγείς δομές : coiled-coil, β -φουρκέτα, β -μαϊάνδρος, β - α - β , Rossmann fold.

Οργάνωση πρωτεϊνών.



Δευτεροταγής δομή πρωτεϊνών

Τα στοιχεία δευτεροταγούς δομής των πρωτεϊνών είναι κανονικές (επαναλαμβανόμενες) διευθετήσεις των ατόμων της κυρίας αλυσίδας (χωρίς αναφορά στη δομή των ατόμων των πλευρικών ομάδων). Η επαναλαμβανόμενη διευθέτηση επιτυγχάνεται μέσω της επανάληψης (σε διαδοχικά κατάλοιπα) των ιδίων γωνιών (ϕ, ψ).

Η λέξη 'δευτεροταγής' δεν πρέπει να συγχέεται με το 'δισδιάστατη' : ένα στοιχείο δευτεροταγούς δομής είναι μία διευθέτηση ατόμων στον τρισδιάστατο χώρο και όχι στο επίπεδο (εξ ου το 'δομή').

Δευτεροταγής δομή πρωτεϊνών

Τα πλέον συχνά απαντούμενα αποτελέσματα της επαναλαμβανόμενης διευθέτησης ενός μοτίβου στο χώρο είναι οι κρυστάλλοι και οι έλικες (αν και υπάρχουν και άλλες λύσεις, δες δομές κελύφους εικοσαεδρικών ιών).

Ειδικά για την περίπτωση μίας πολυπεπτιδικής αλυσίδας όπου αυτό που επαναλαμβάνεται είναι οι δίεδρες γωνίες (ϕ, ψ), το αποτέλεσμα είναι πάντα μία έλικα. Οι δύο πλέον συνηθισμένες μορφές ελίκων για πρωτεΐνες είναι η α -έλικα και ο β -κλώνος [ένας β -κλώνος είναι επίσης μια έλικα, με δύο μόνο αμινοξέα ανά στροφή].

Περιγραφή ελίκων

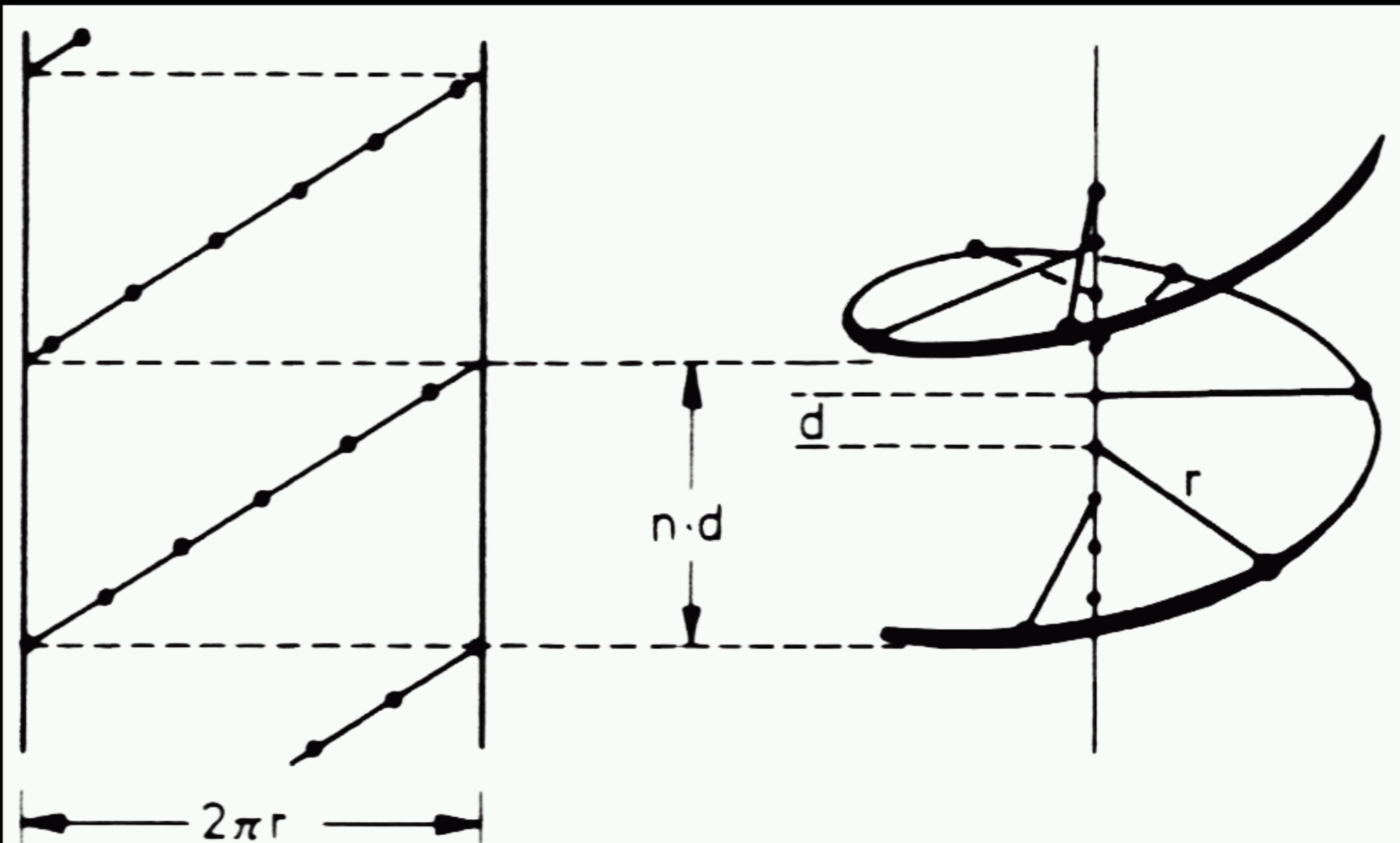
Μία έλικα περιγράφεται από τρεις αριθμούς :

- n : Αριθμός στοιχείων (αμινοξέων) ανά στροφή.
- r : Ακτίνα της έλικας (απόσταση του Cα ατόμου από τον άξονα της έλικας).
- d : Βήμα της έλικας ανά στοιχείο (απόσταση κατά μήκος του άξονα της έλικας που καλύπτεται από ένα αμινοξύ).

Το γνωστό βήμα της έλικας (αξονική απόσταση ανά στροφή) είναι ίσο με $n \cdot d$. Θετικές τιμές του n αντιστοιχούν σε δεξιόστροφες έλικες, αρνητικές σε αριστερόστροφες. Μία από τις πλέον πρόσφορες δισδιάστατες αναπαραστάσεις ελίκων είναι τα λεγόμενα κυλινδρικά διαγράμματα :

Περιγραφή ελίκων

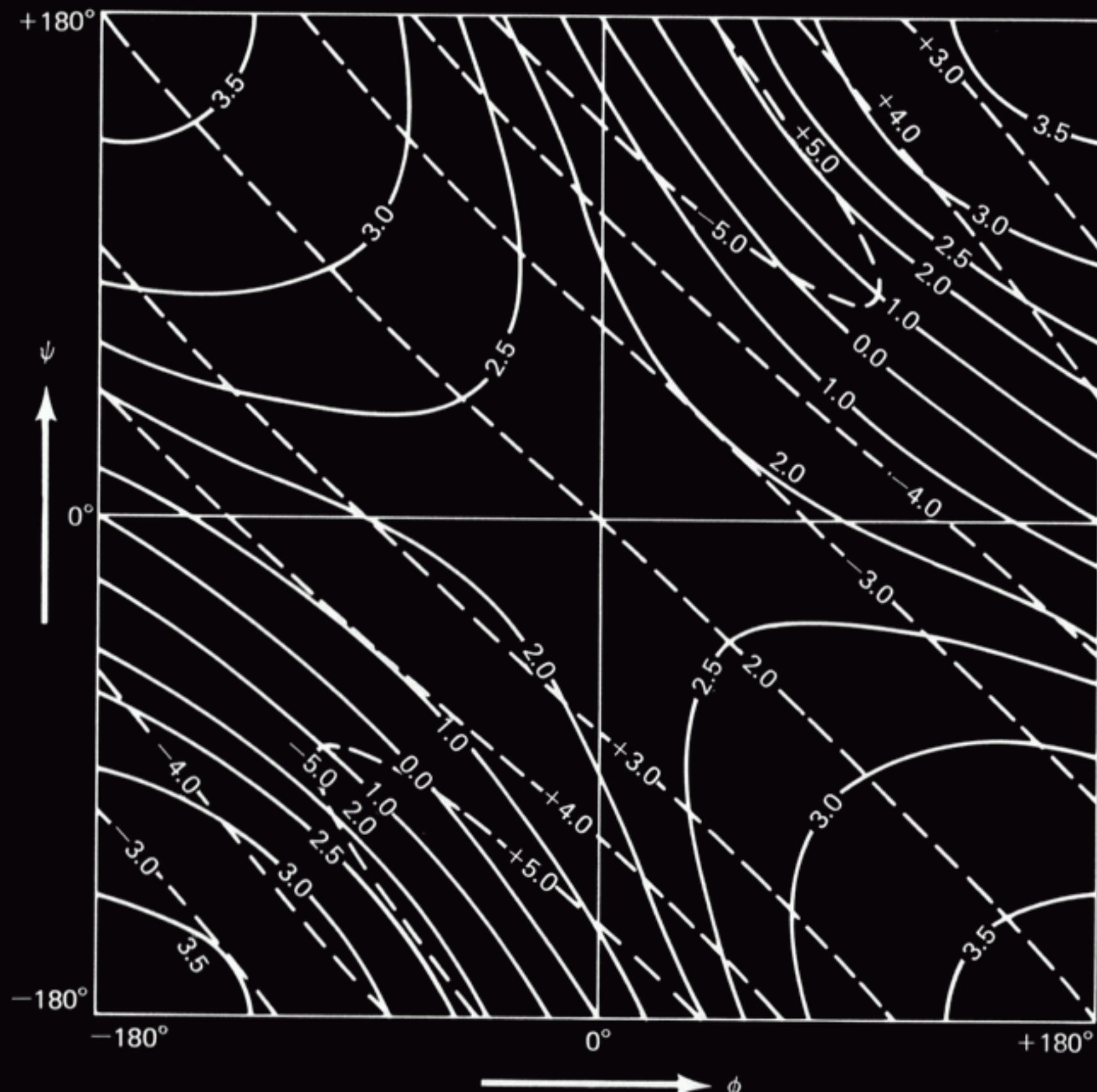
Surface nets ή cylindrical plots ή helical nets



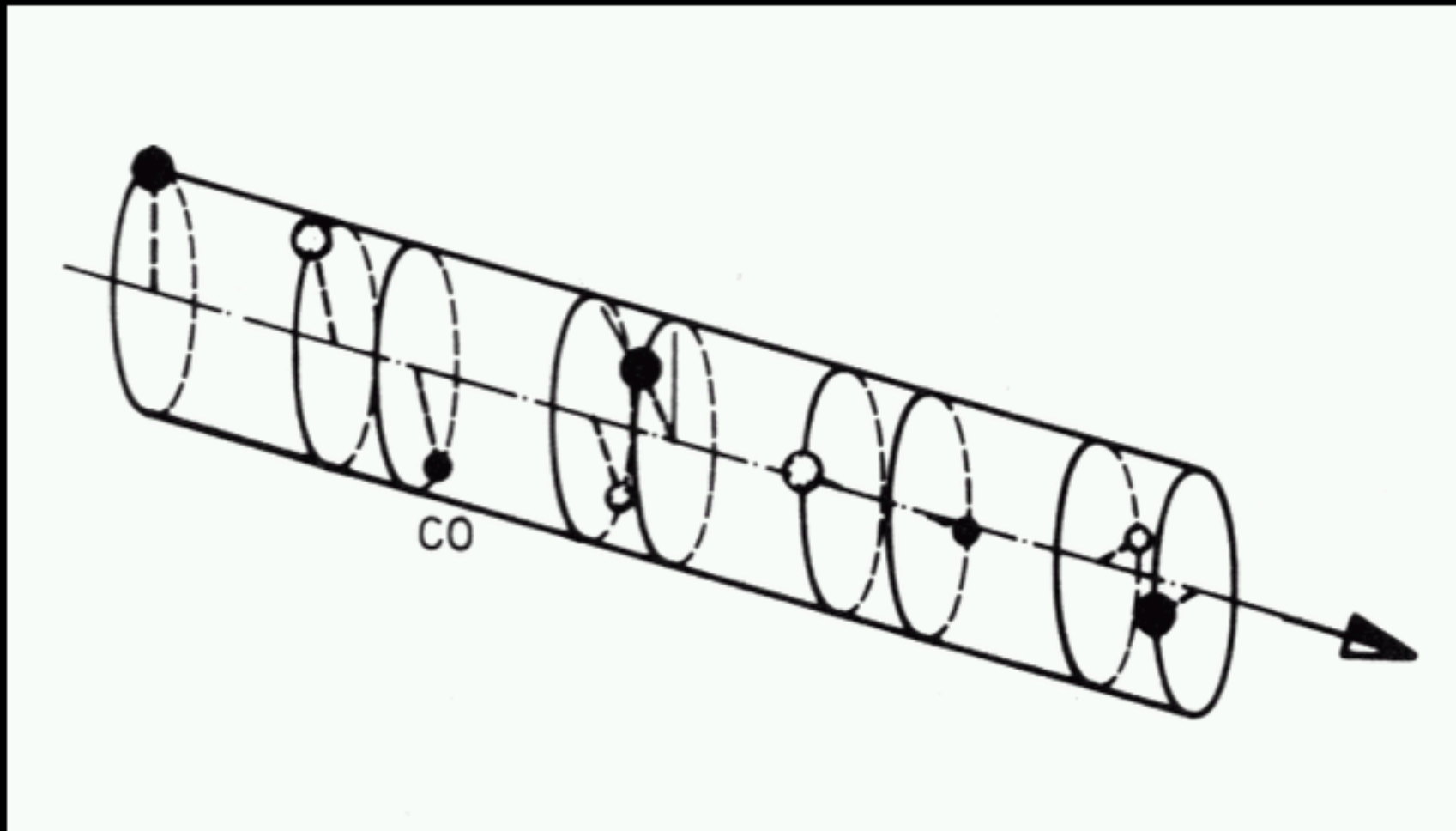
Έλικες και (ϕ, ψ) διάγραμμα

Διαφορετικοί συνδυασμοί των γωνιών (ϕ, ψ) οδηγούν σε διαφορετικές οικογένειες ελίκων (n, d) . Είναι έτσι δυνατό να υπολογιστεί μια αντιστοίχιση ανάμεσα στο διάγραμμα Ramachandran και τις πιθανές ελικοειδείς συμμετρίες. Σε ένα τέτοιο διάγραμμα οι δύο ορθοκανονικοί άξονες είναι οι γωνίες (ϕ, ψ) , ενώ στο εσωτερικό του διαγράμματος αναπαρίστανται οι τιμές των (n, d) .

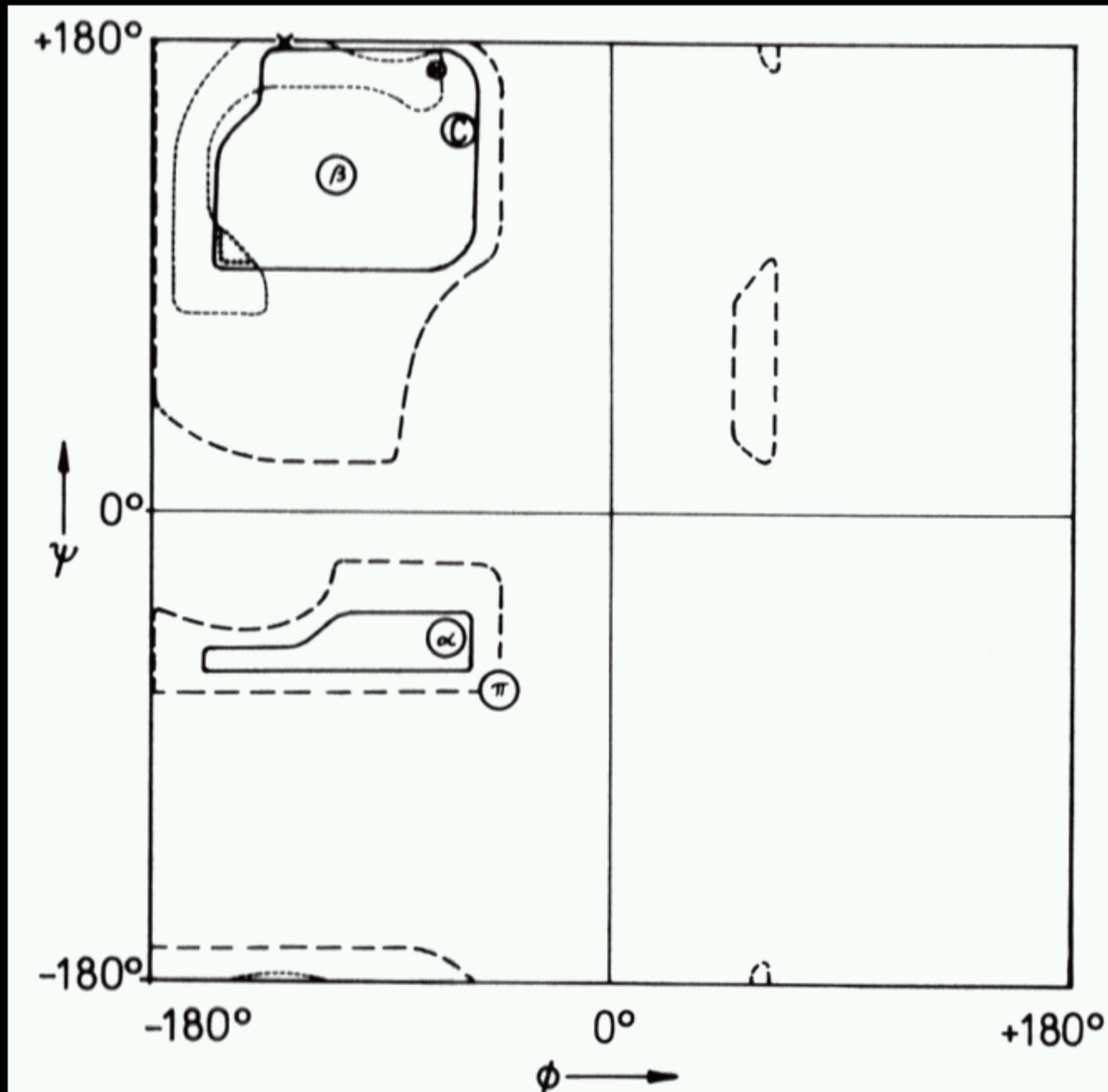
Έλικες και (ϕ, ψ) διάγραμμα



Έλικες και (ϕ, ψ) διάγραμμα



Έλικες και (ϕ, ψ) διάγραμμα



Περιγραφή ελίκων

Μερικοί από τους πλέον αξιοσημειώτους συνδυασμούς ελικοειδών παραμέτρων και προκυπτουσών δομών είναι :

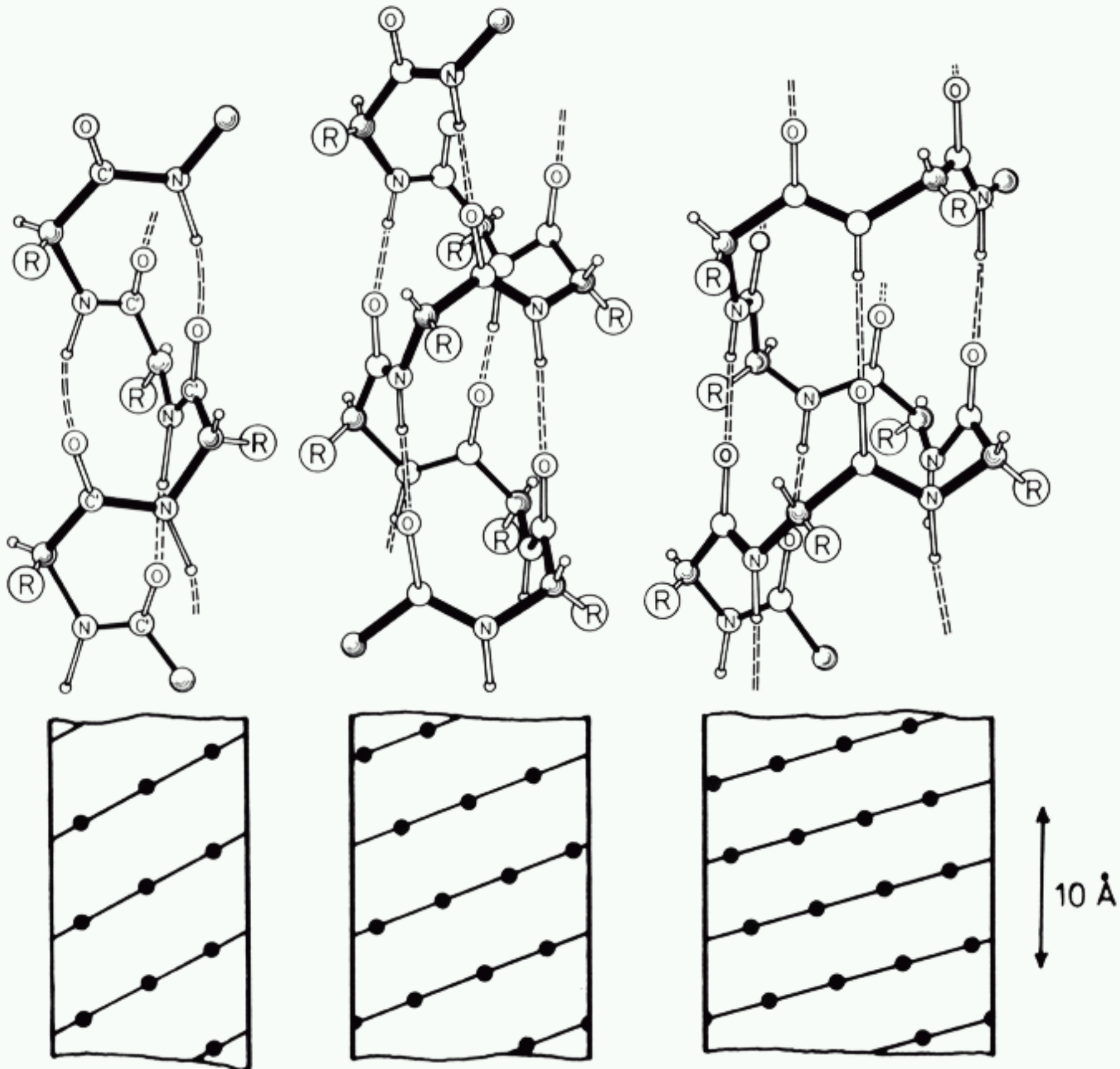
	n	d	r
Επίπεδη παράλληλη β-επιφάνεια	± 2.0	3.2	1.1
Επίπεδη αντι-παράλληλη β	± 2.0	3.4	0.9
β-επιφάνεια με στρέψη (twisted)	-2.3	3.3	1.0
Έλικα 3(10)	+3.0	2.0	1.9
α-έλικα	+3.6	1.5	2.3
αL-έλικα (αριστερόστροφη)	-3.6	1.5	2.3
π-έλικα	+4.3	1.1	2.8
Έλικα κολλαγόνου	-3.3	2.9	1.6
Επίπεδη παράλληλη β-επιφάνεια (φ, ψ)	-119	+113	
Επίπεδη αντι-παράλληλη β (φ, ψ)	-139	+135	
Έλικα 3(10) (φ, ψ)	-49	-26	
α-έλικα (φ, ψ)	-57	-47	

Έλικες : α, 3(10), π.

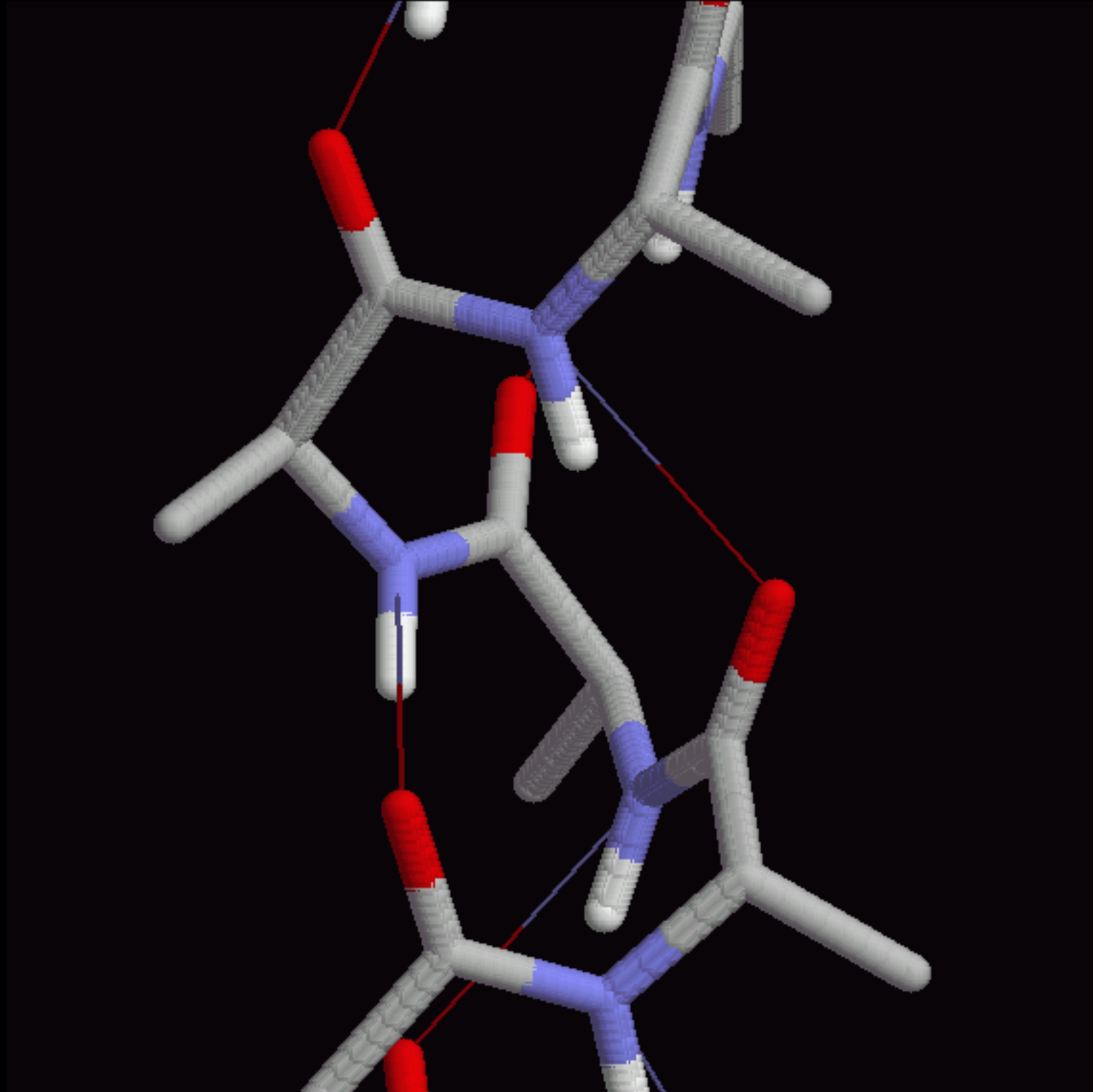
Και οι τρεις αυτές έλικες χαρακτηρίζονται από τη δυνατότητα δημιουργίας υδρογονικών δεσμών μεταξύ των καρβονυλικών και ιμινικών ομάδων του σκελετού [δηλαδή μεταξύ των $>C=O \cdots H-N<$].

Για την έλικα 3(10) οι υδρογονικοί δεσμοί σχηματίζονται μεταξύ των (i,i+3) καταλοίπων, για την α-έλικα μεταξύ των (i,i+4) και για την π-έλικα μεταξύ των (i,i+5). Από αυτές τις τρεις έλικες, η 3(10) είναι σχετικά σπάνια, η π-έλικα έχει βρεθεί μία μόνο φορά, και η α-έλικα συχνότατη.

Έλικες : α , 3(10), π .



Η έλικα 3(10)

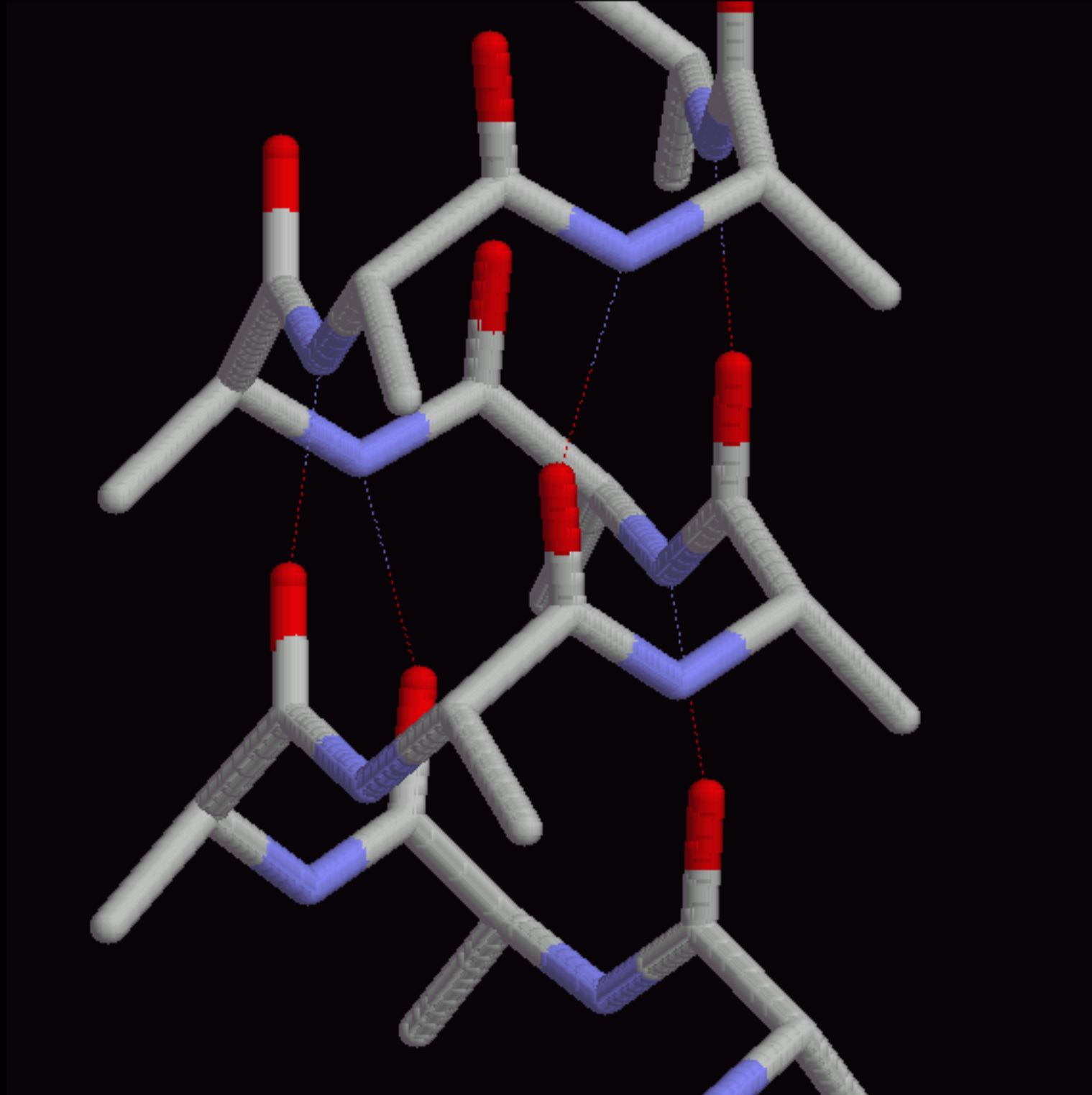


Η έλικα 3(10)

Πιθανοί λόγοι που η έλικα 3(10) είναι σπάνια (συνήθως μία στροφή στα άκρα α-ελίκων) είναι :

- Οι γωνίες ϕ, ψ είναι κοντά στο όριο των αποδεκτών διαμορφώσεων (του Ramachandran plot).
- Τα δίπολα των υδρογονικών δεσμών δεν είναι ευθυγραμμισμένα (υψηλότερη δυναμική ενέργεια).
- Οι πλευρικές ομάδες των καταλοίπων είναι στοιχισμένες σε ευθείες παράλληλες με τον άξονα της έλικας (λόγω του $n=3$) και συνεπώς είναι σχετικά κοντά η μια με την άλλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε στερεοχημικές παρεμποδίσεις.

Η π -έλικα



S16_1

S16_2

S16_3

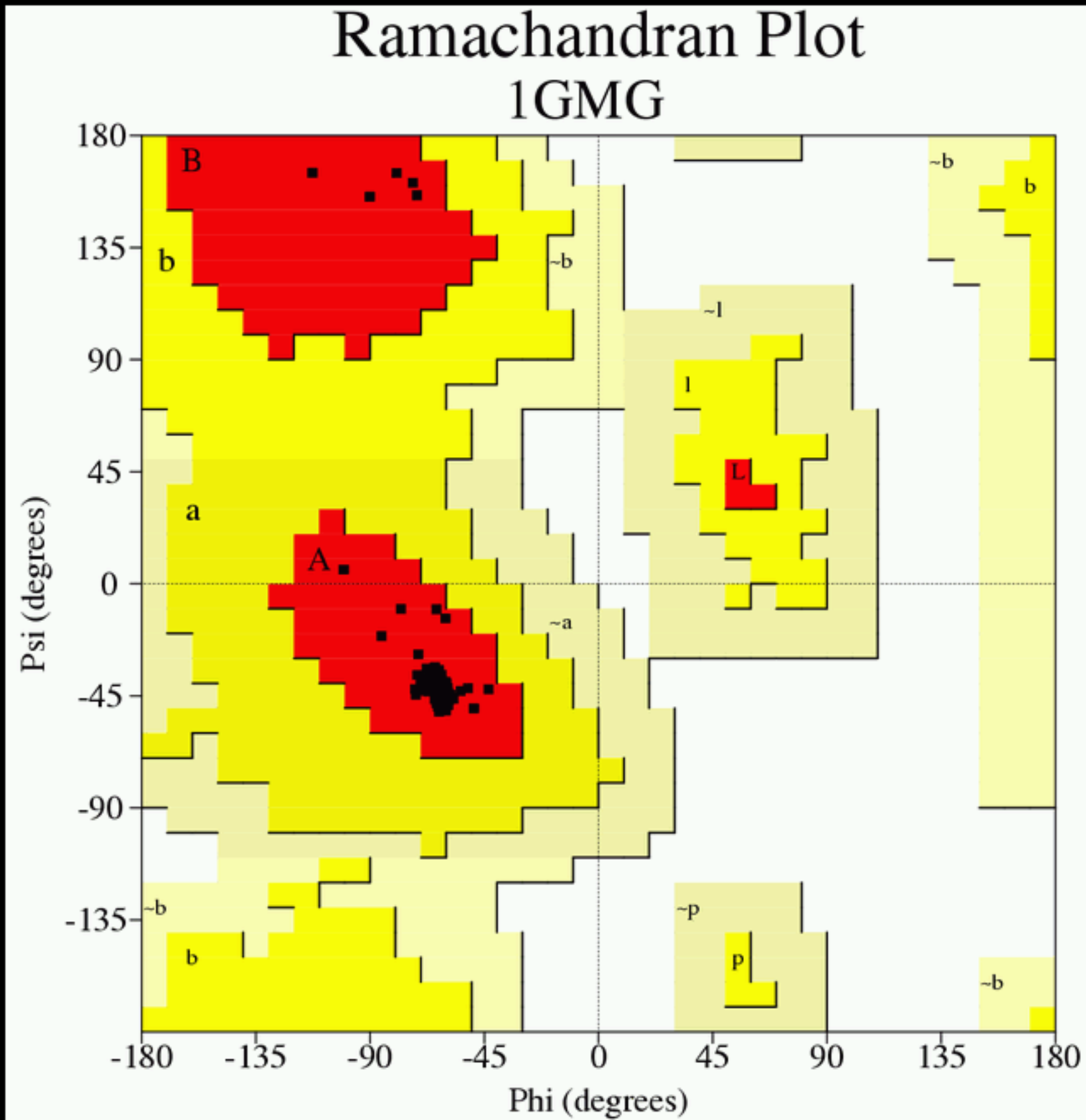
Η Π-έλικα

Η π-έλικα είναι καθαρά ακαδημαϊκού ενδιαφέροντος : έχει παρατηρηθεί μόνο μια φορά σε πειραματικά προσδιορισμένες δομές. Ο λόγος ίσως να βρίσκεται στο ότι λόγω της μεγάλης ακτίνας της ($r=2.8\text{\AA}$) δημιουργείται ένα κενό κατά μήκος του άξονα της. Η ύπαρξη αυτού του κενού αποκλείει τις διπολικές (van der Waals) αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ατόμων του σκελετού. Όπως και για την 3(10) έλικα, οι πλευρικές ομάδες των καταλοίπων είναι σε σχετικά κοντινές αποστάσεις [αλλά όχι τόσο όσο για την 3(10)].

α-έλικα

Είναι από τα πλέον διαδεδομένα στοιχεία δευτεροταγούς δομής με $\phi = -60^\circ$ και $\psi = -50^\circ$. Η σταθερότητα της δομής φαίνεται να πηγάζει κατά κύριο λόγο από το ότι : (α) οι συγκεκριμένες ϕ, ψ γωνίες είναι στο κέντρο μίας περιοχής αποδεκτών διαμορφώσεων του Ramachandran plot (και άρα δεν υπάρχουν στερικές παρεμποδίσεις), (β) στους σχηματιζόμενους υδρογονικούς δεσμούς οι άξονες των διπόλων [$>N-H$ και $O=C<$] είναι ευθυγραμμισμένοι, και, (γ) η ακτίνα της έλικας είναι τέτοια ώστε να επιτρέπει την ανάπτυξη van der Waals αλληλεπιδράσεων μεταξύ μη ομοιοπολικά συνδεδεμένων ατόμων (σύγκριση με π-έλικα).

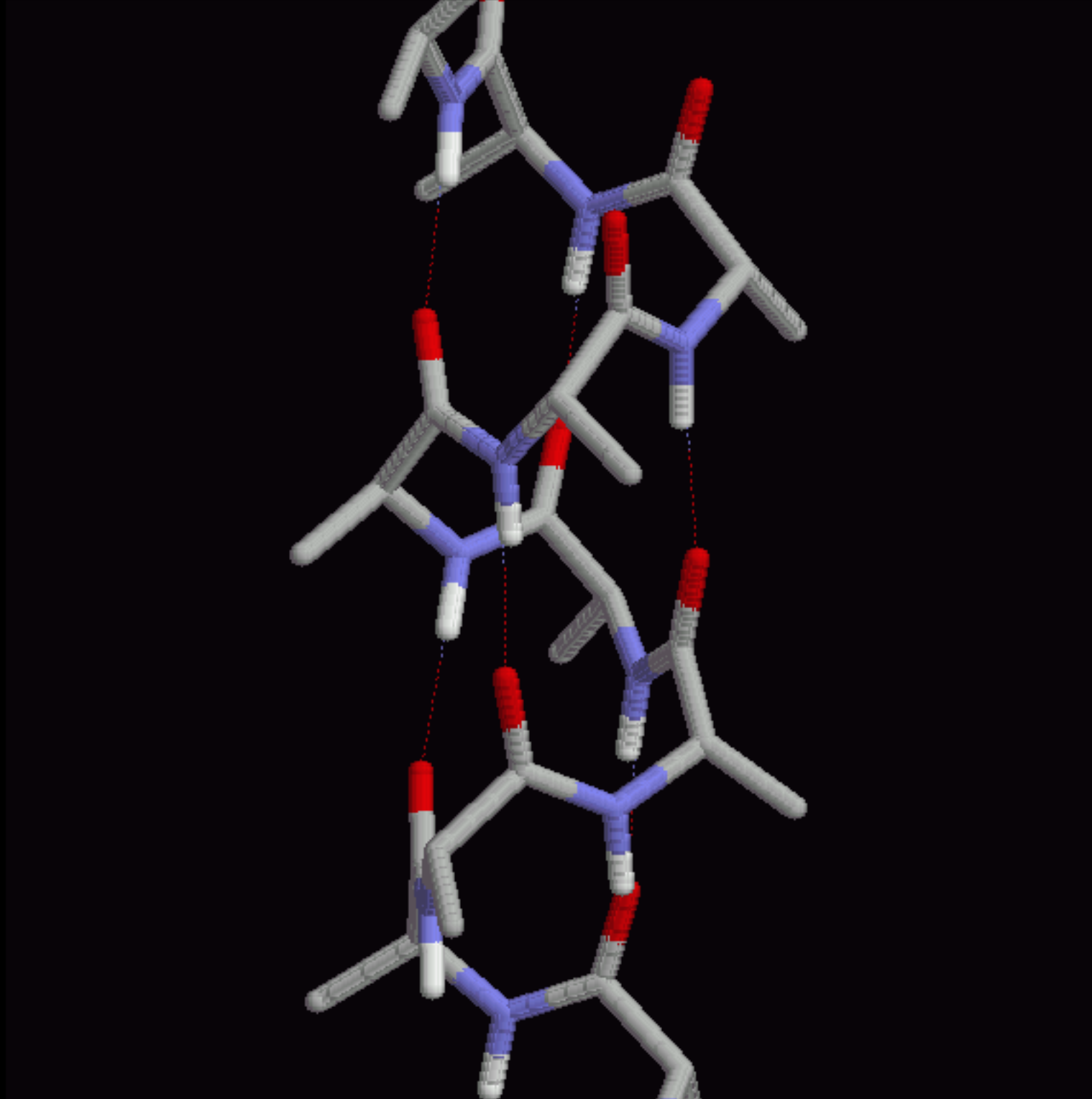
α-έλικα



Παρένθεση : γιατί α- και β- ;

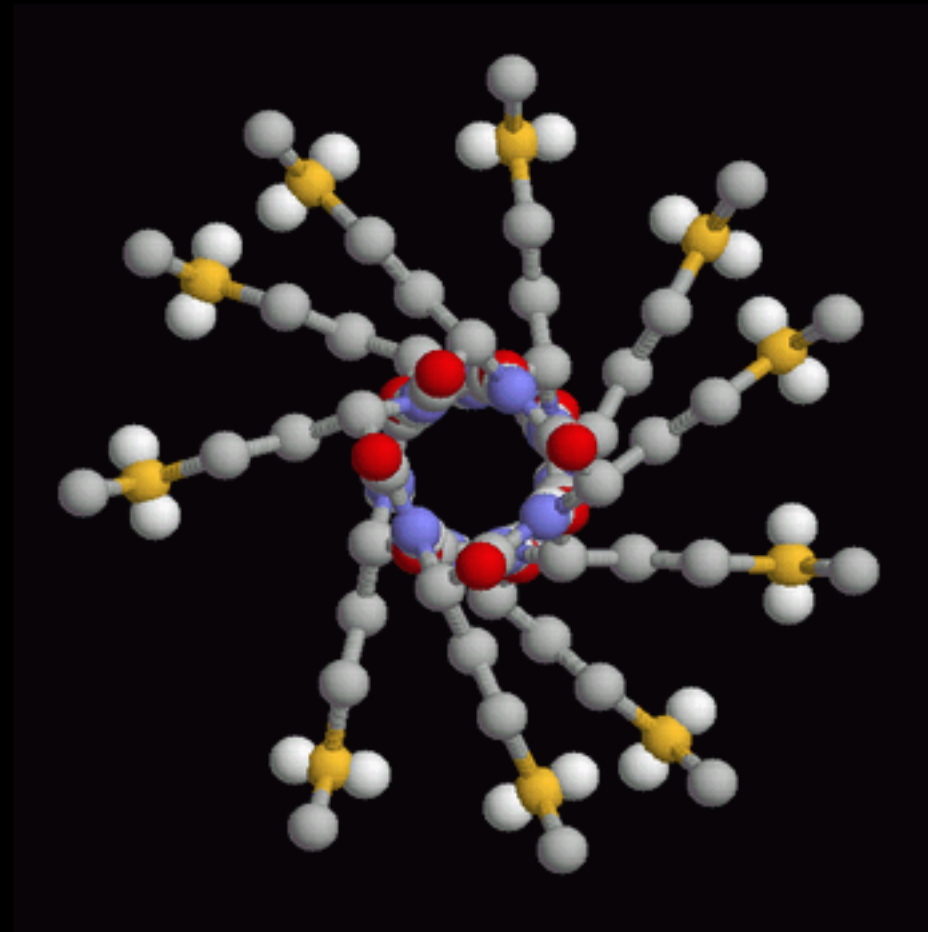
Τα α- και β- (στα α-έλικα, β-πτυχωτή) έχουν ιστορική προέλευση : περίπου μία δεκαετία πριν οι Pauling & Corey προτείνουν τις δομές αυτές, υπήρχαν κρυσταλλογραφικές ομάδες (π.χ. του Astbury στο παν/μιο του Leeds) οι οποίες εξέταζαν φάσματα περίθλασης από ίνες. Αυτές (τις ίνες) τις είχαν κατατάξει σε δυο οικογένειες (με χαρακτηριστικά φάσματα περίθλασης) : η μία οικογένεια αντιπροσωπεύονταν από την α-κερατίνη, ενώ η άλλη από τη β-silk fibroin. Εκ των υστέρων οι δομές αυτών των ινών ταυτοποιήθηκαν, αλλά αντί να βαπτιστούν από τις δομές, τις βάπτισαν.

Η α-έλικα

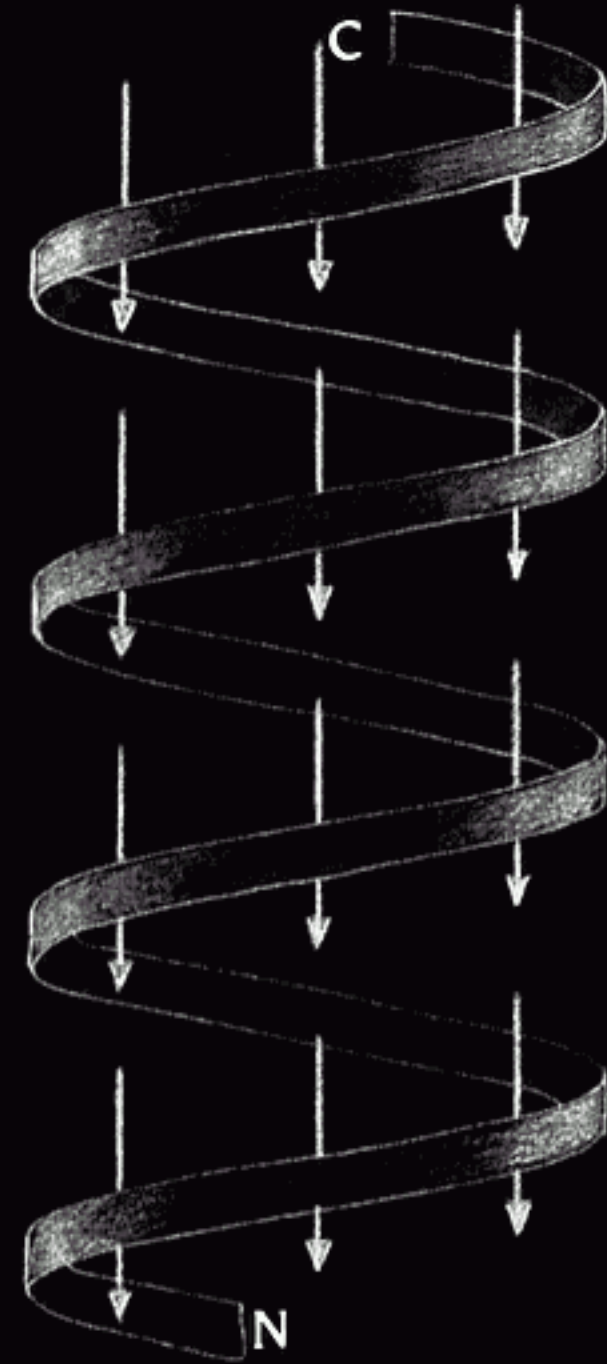
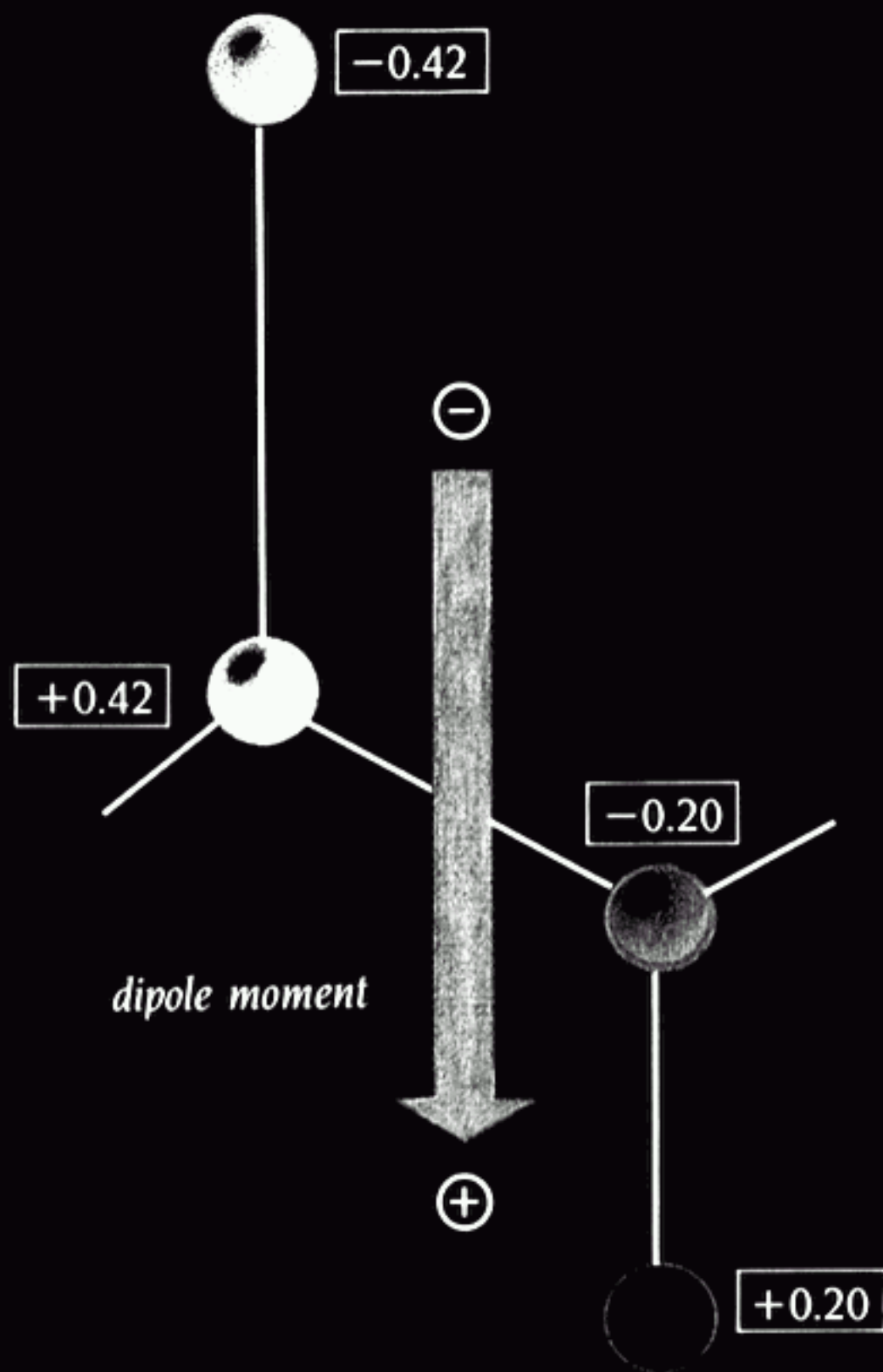


Η α-έλικα

Ένας επιπλέον λόγος για τη σταθερότητα της α-έλικας πηγάζει από τη διευθέτηση των πλευρικών ομάδων στην επιφάνεια της. Μια υποθετική poly-Met α-έλικα σε αξονική προβολή θα ήταν :

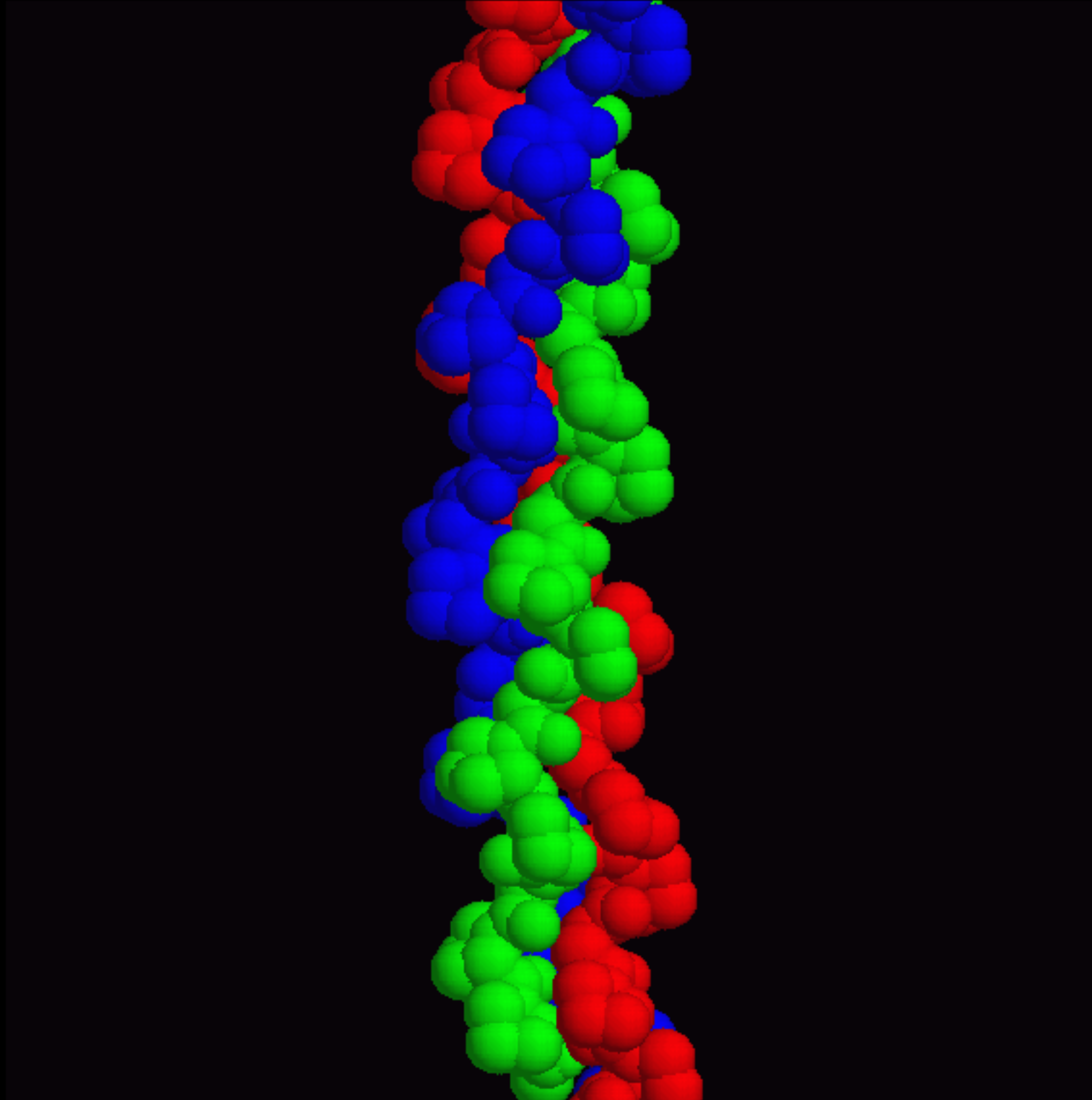


Η α-έλικα έχει διπολική ροπή



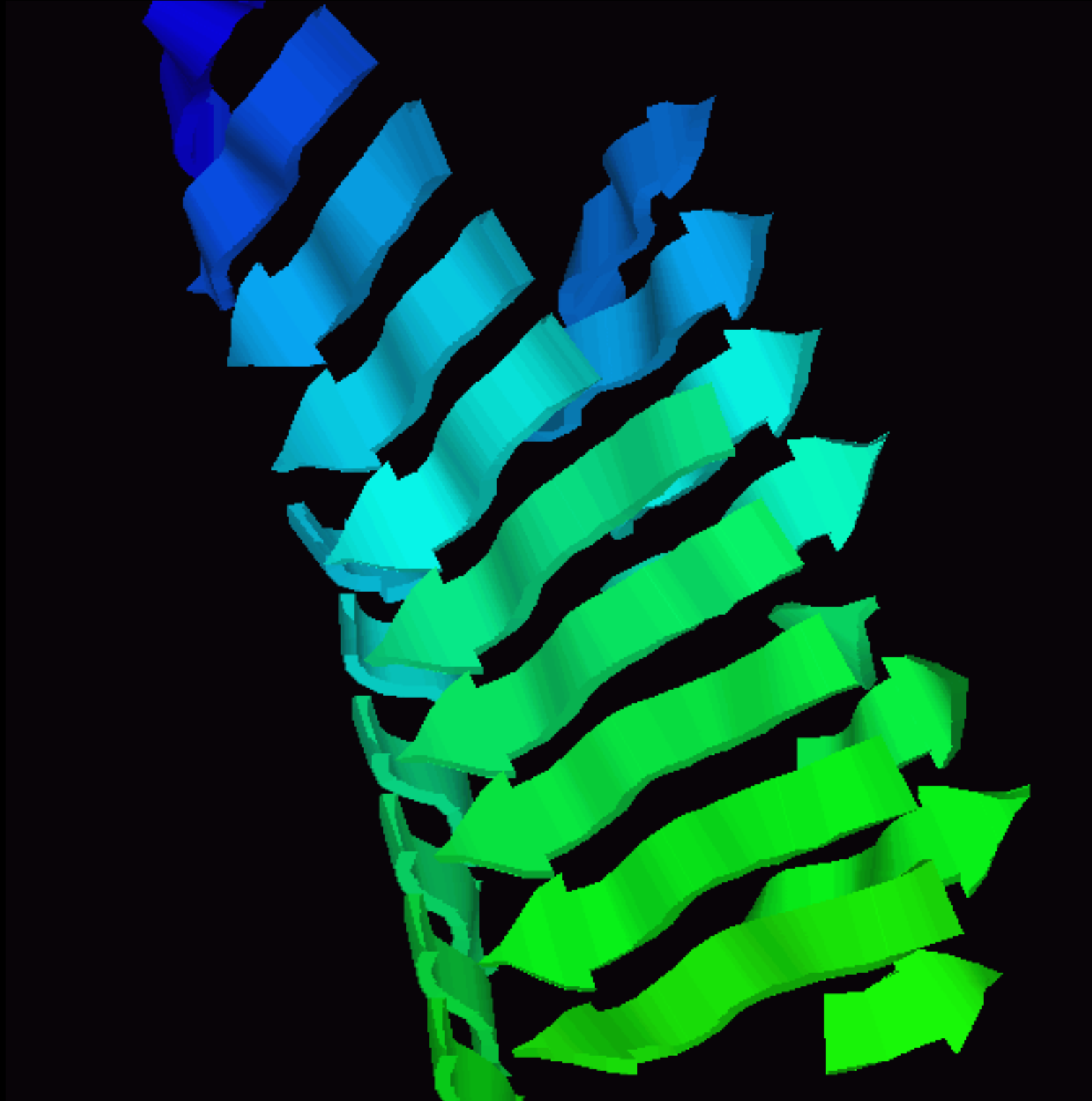
Παράξενες (υπερ)έλικες

Η έλικά του κολλαγόνου

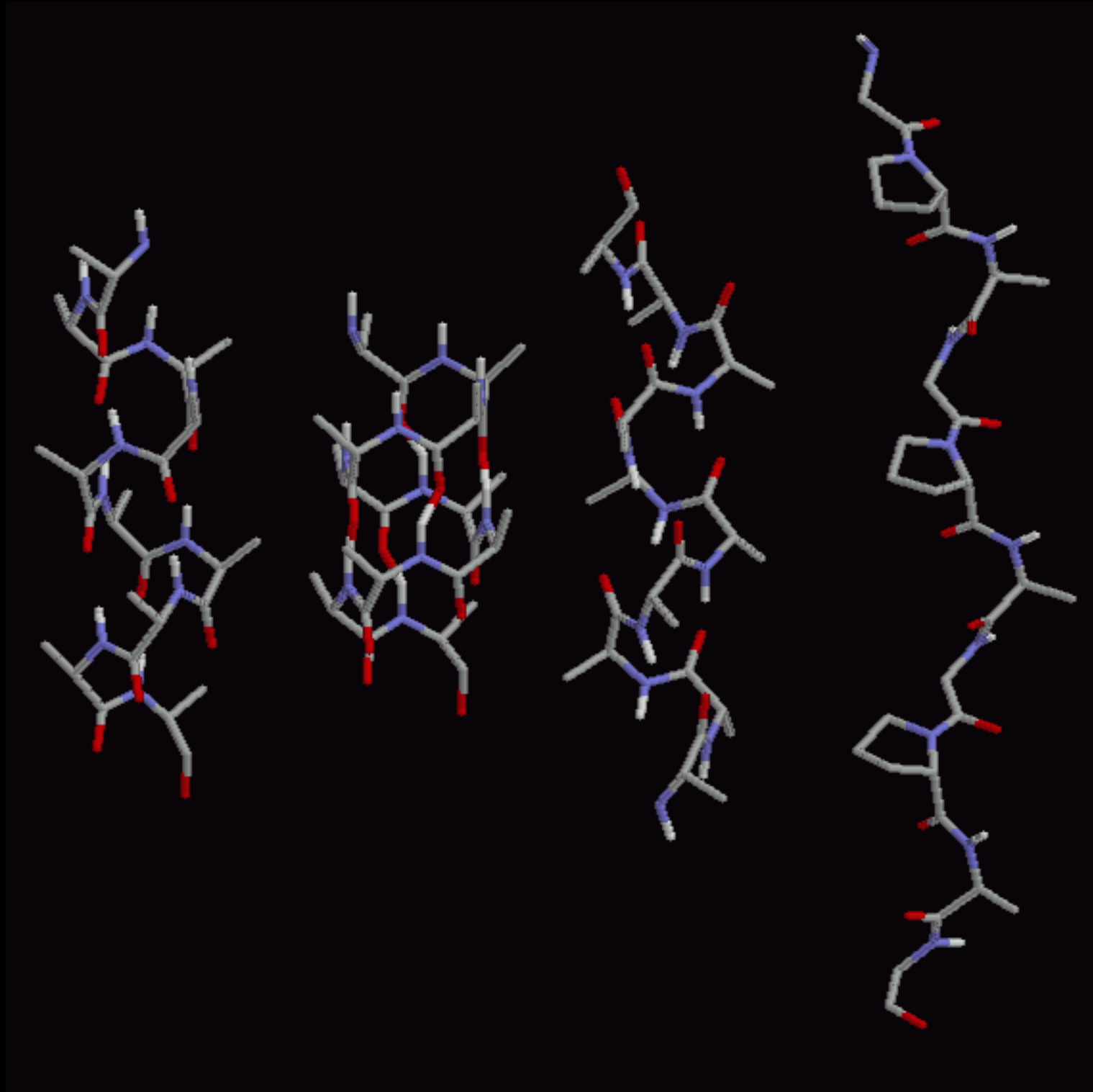


Παράξενες (υπερ)έλικες

Η β-έλικα



Έλικες



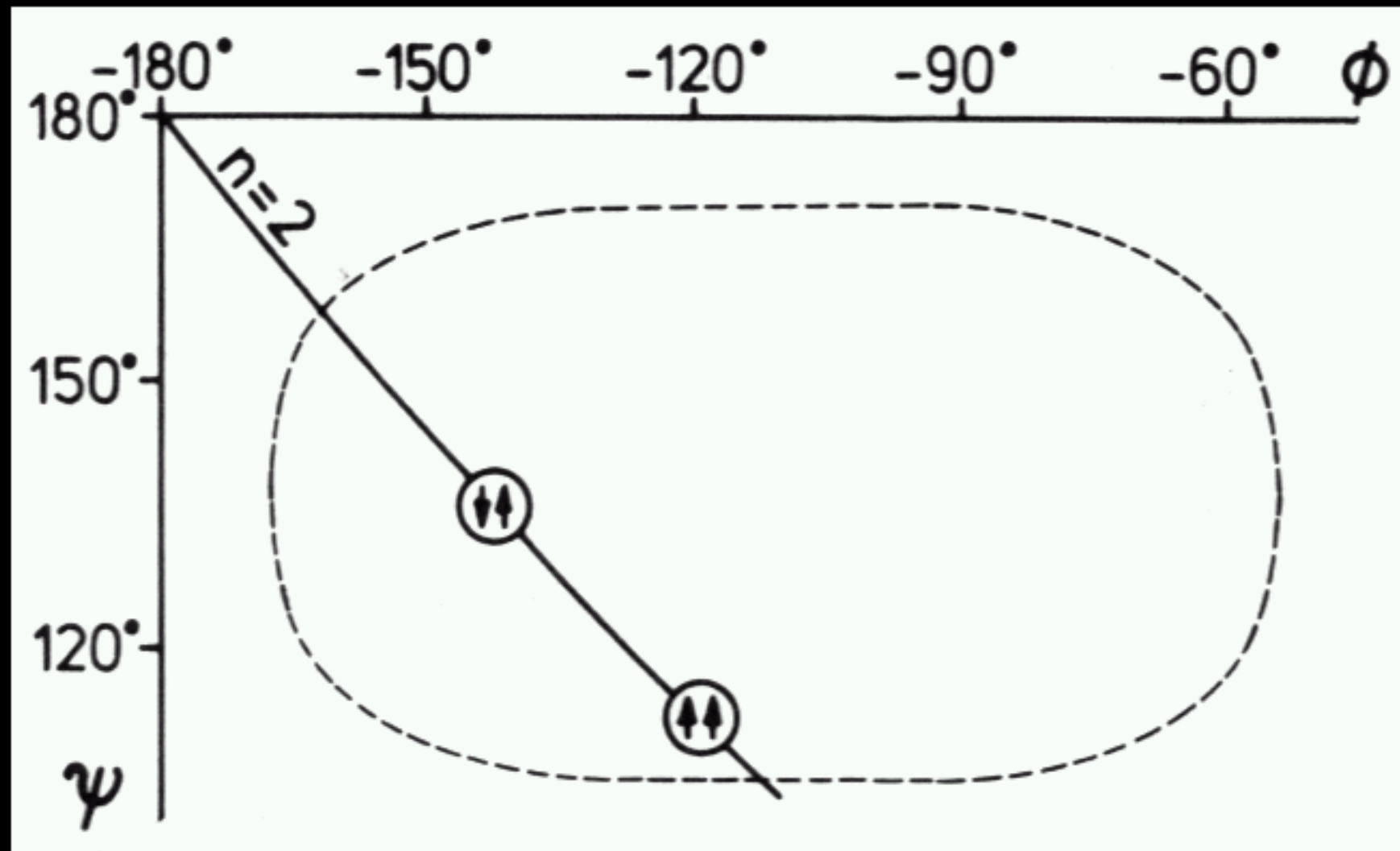
β-πτυχωτή επιφάνεια

Όπως και με την α-έλικα, η β-πτυχωτή επιτρέπει τη δημιουργία υδρογονικών δεσμών στους οποίους τα δίπολα είναι ευθυγραμμισμένα. Επιπλέον, η διευθέτηση των πλευρικών ομάδων διαδοχικά πάνω και κάτω από την επιφάνεια του β-φύλλου μειώνει τις πιθανές στερεοχημικές παρεμποδίσεις μεταξύ των πλευρικών ομάδων.

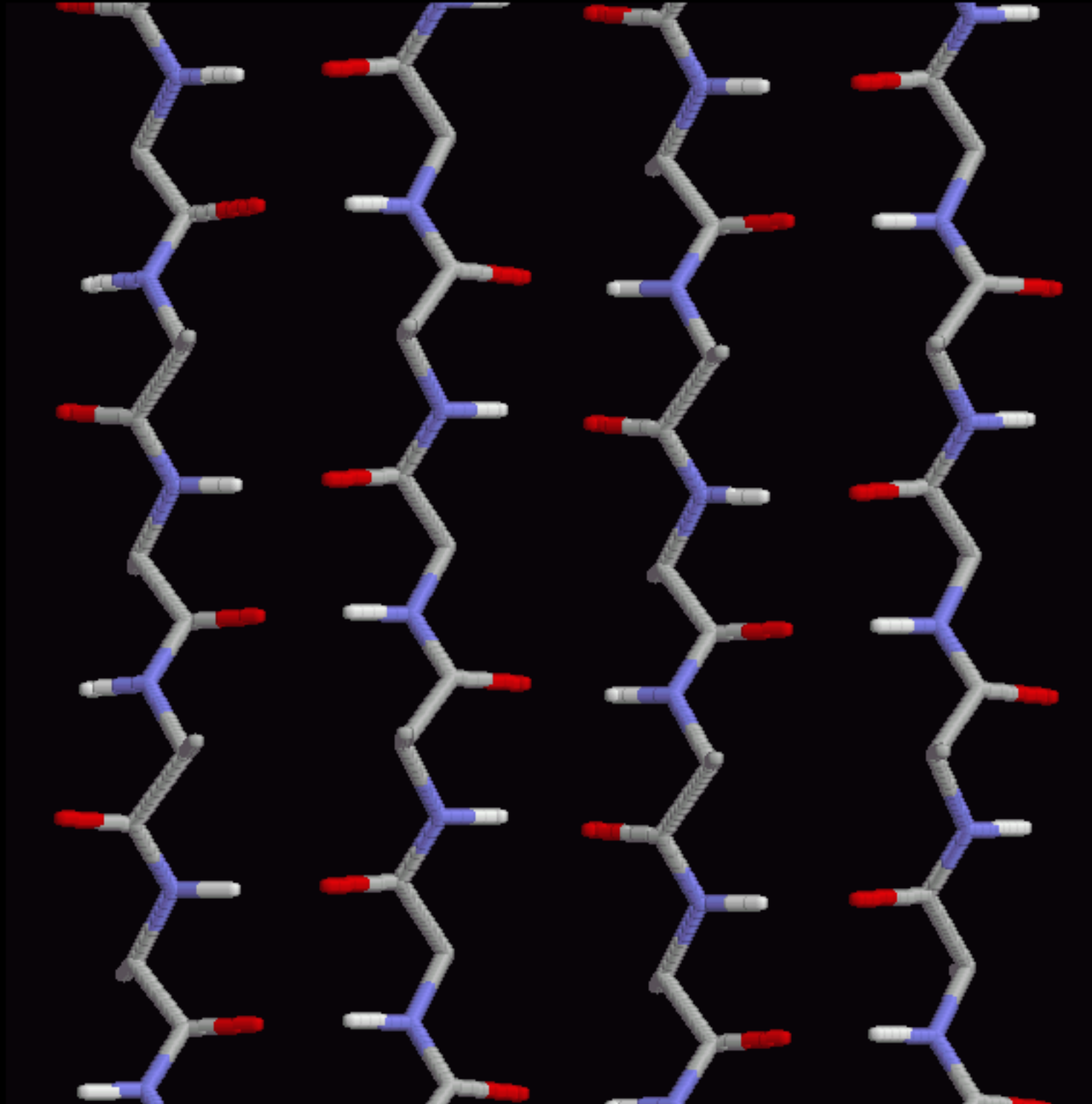
Σε αντίθεση με την α-έλικα, τα κατάλοιπα που συμμετέχουν στη δημιουργία μίας β-πτυχωτής επιφάνειας μπορούν να προέρχονται από διαφορετικά (και απομακρυσμένα) τμήματα της πρωτοταγούς δομής.

β-πτυχωτή επιφάνεια

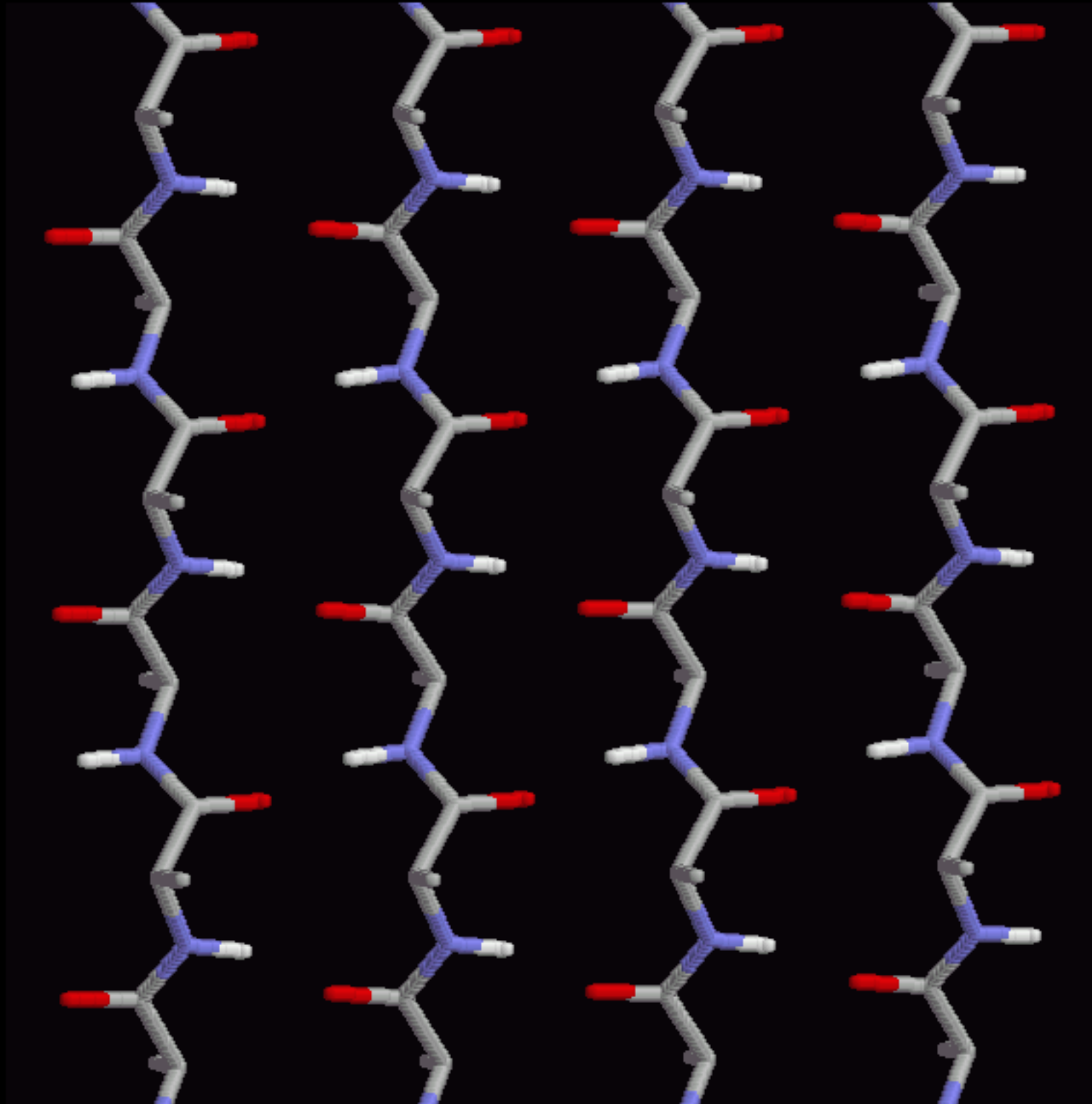
Τα μοντέλα που είχαν προτείνει οι Pauling & Corey για την β-πτυχωτή ήταν αυτά των επίπεδων (χωρίς στρέψη) παράλληλων και αντιπαράλληλων φύλλων με ελικοειδείς παραμέτρους $n=\pm 2$, $d\sim 3.2\text{\AA}$ και $r\sim 1.0\text{\AA}$.



Επίπεδη, αντιπαράλληλη β



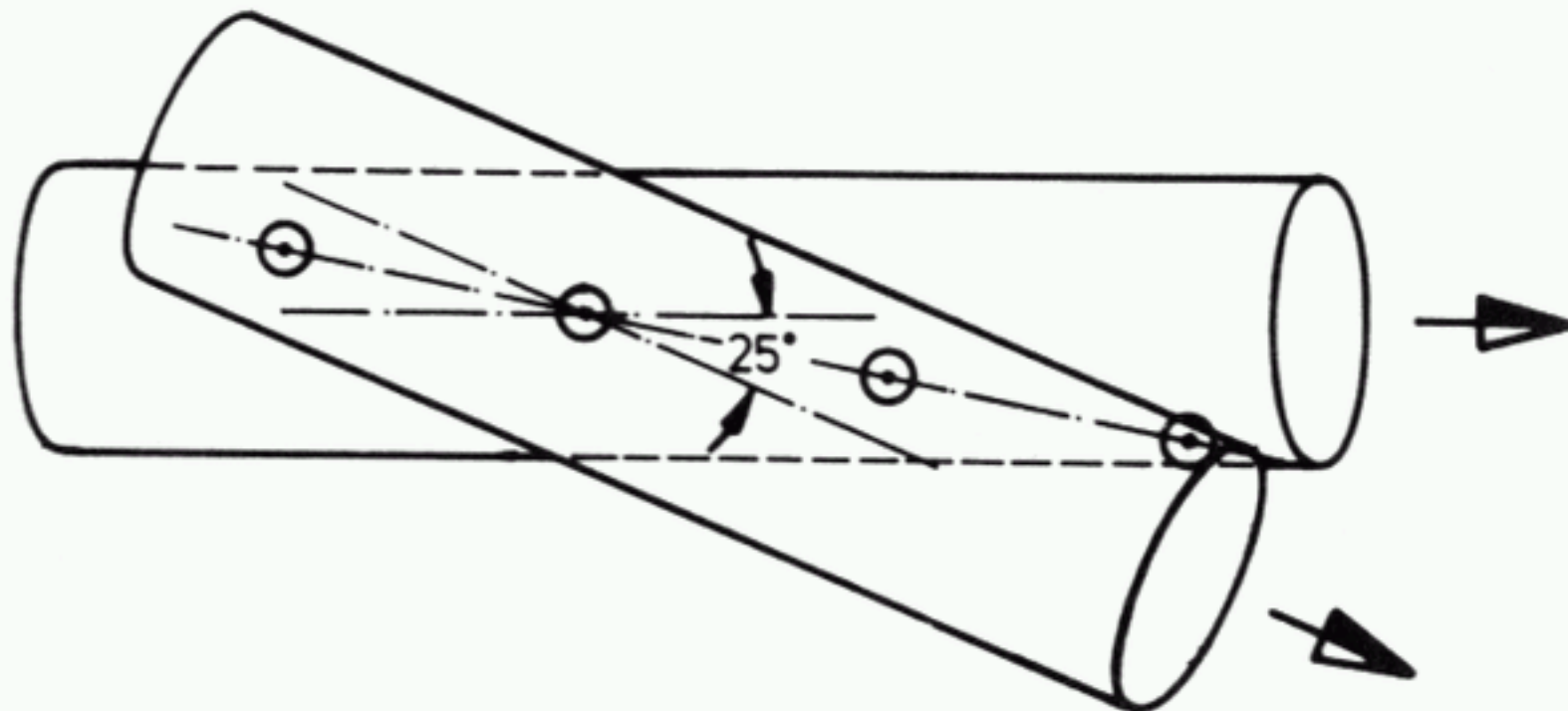
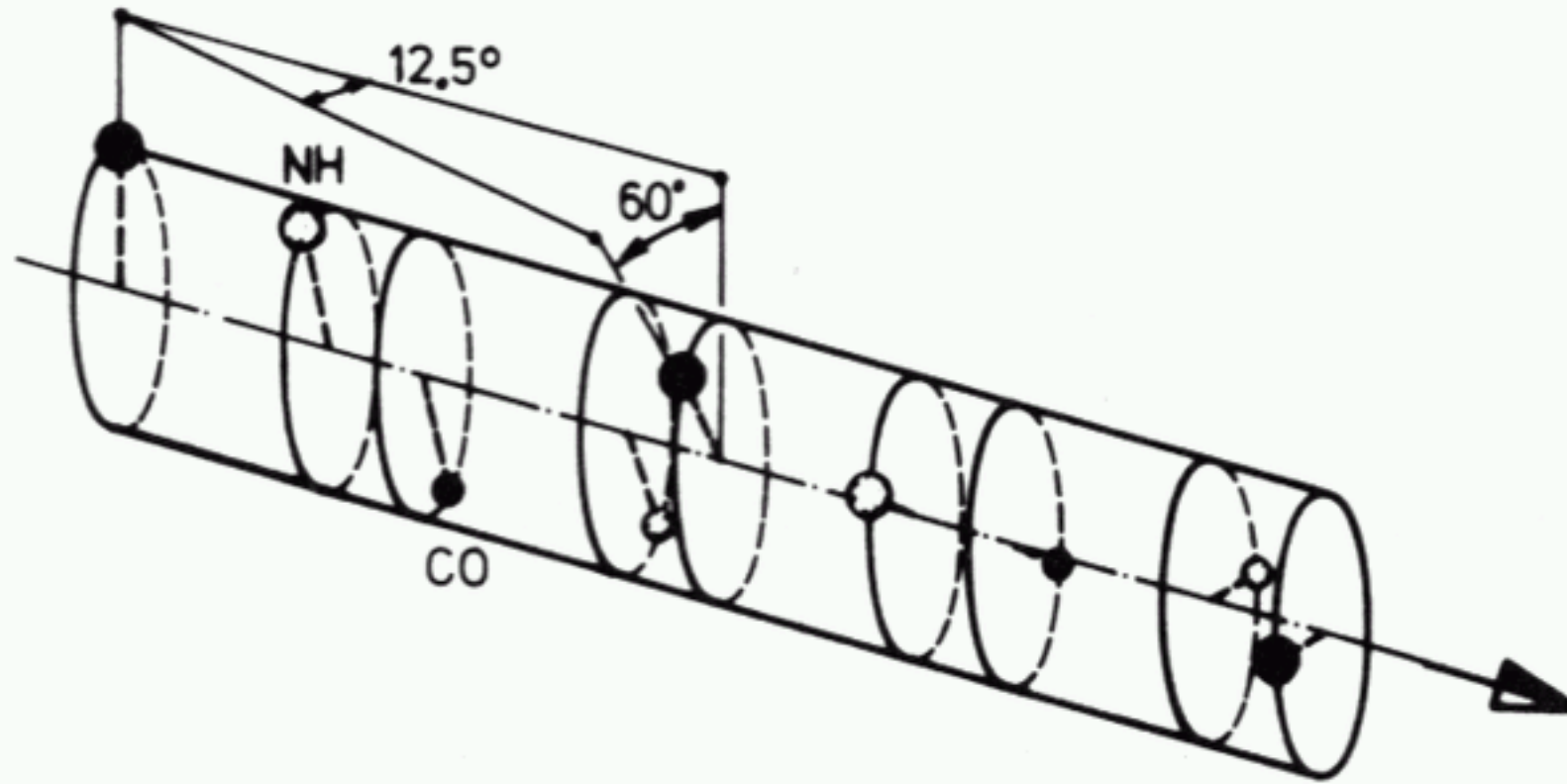
Επίπεδη, παράλληλη β



Στραμμένες β-πτυχωτές



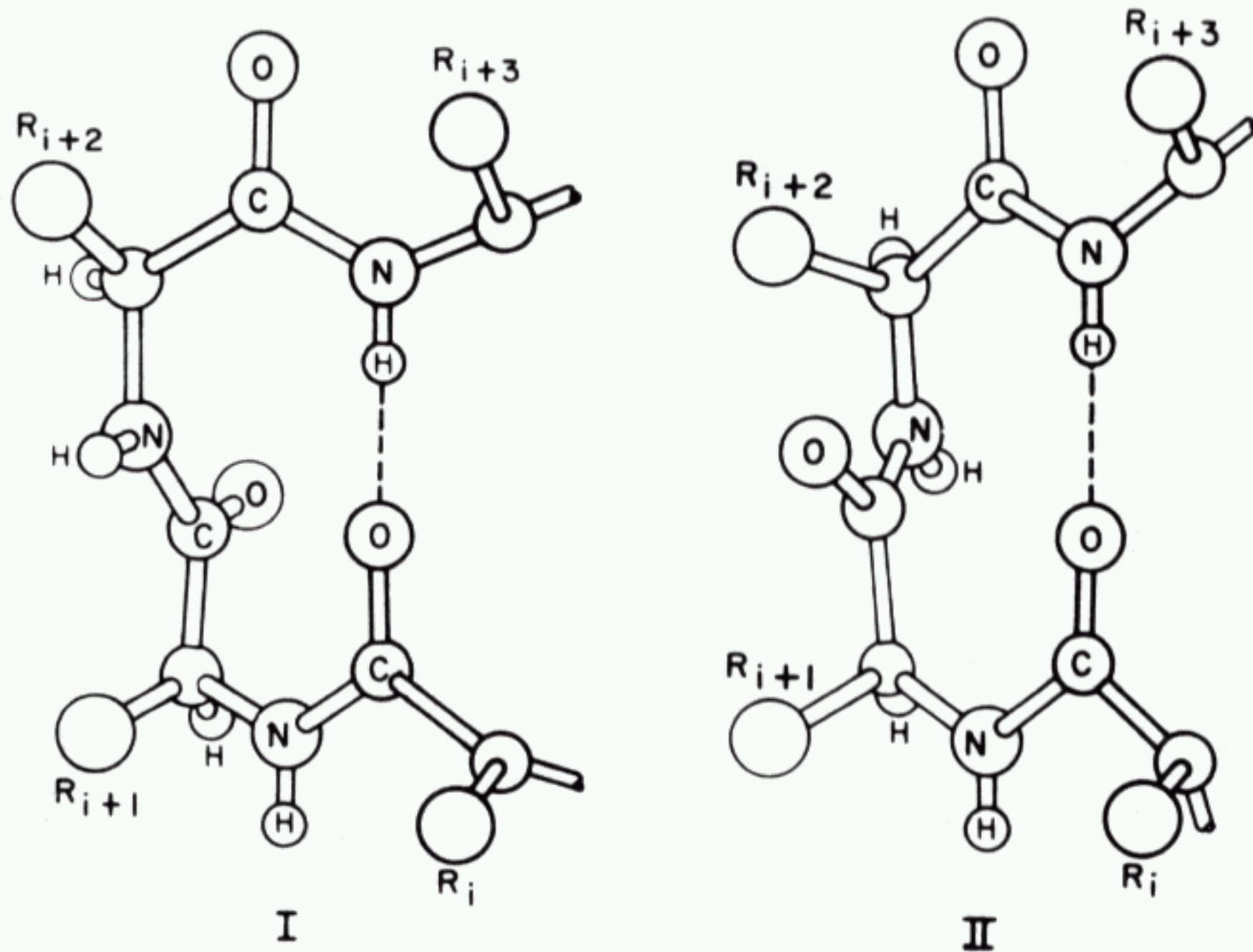
Στραμμένες β-πτυχωτές



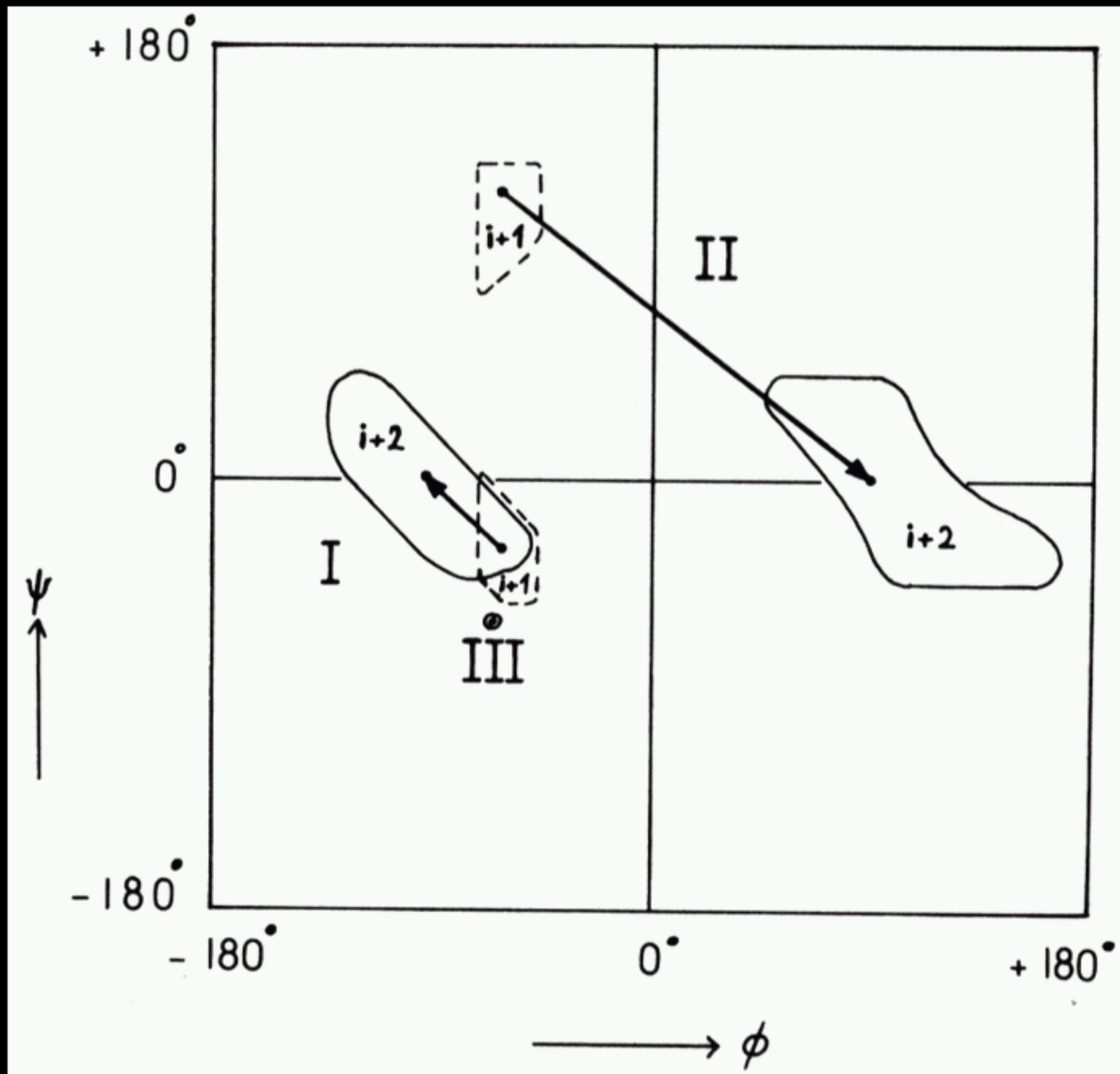
Μικτές β -πτυχωτές



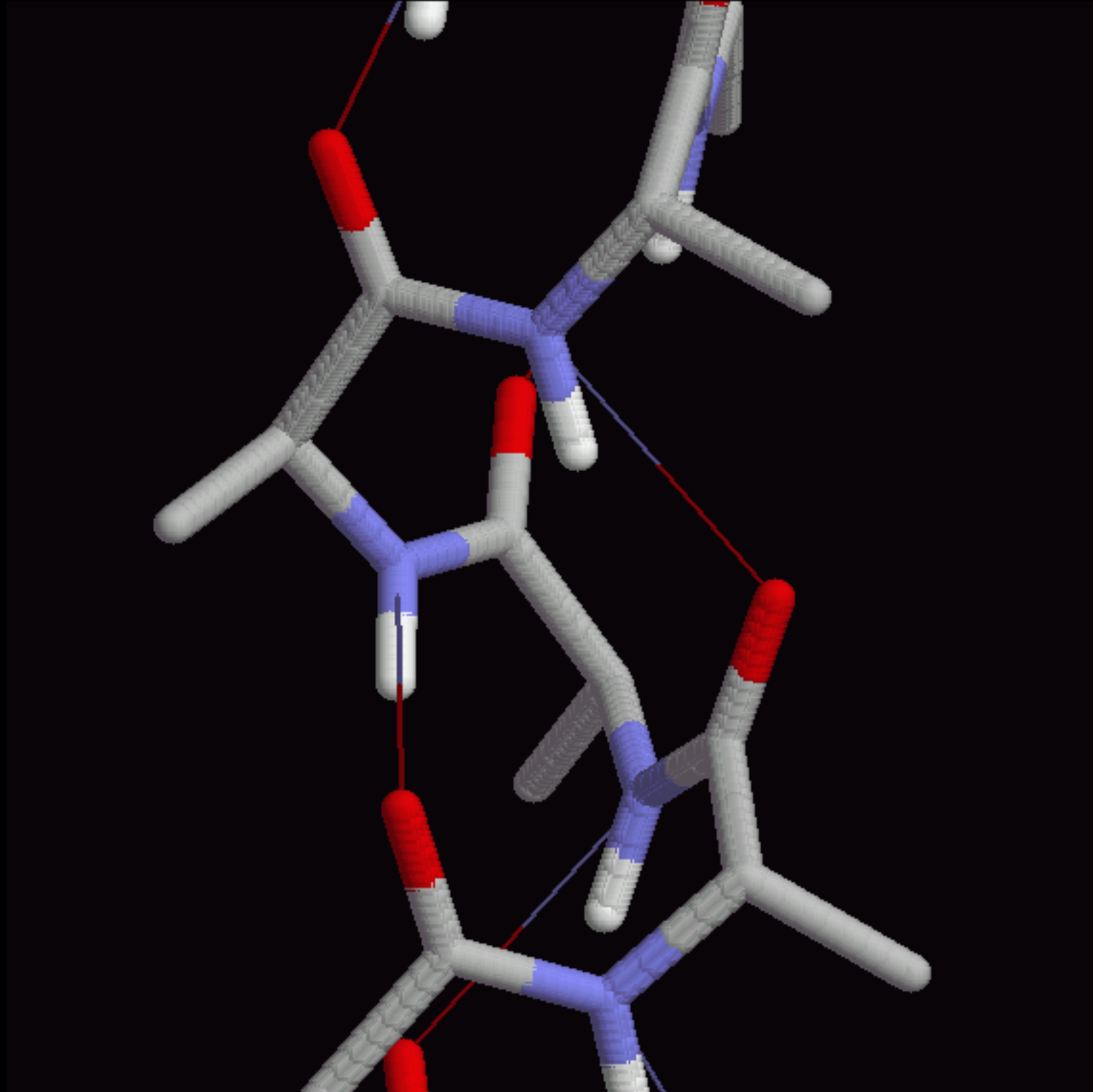
β-στροφές



β-στροφές



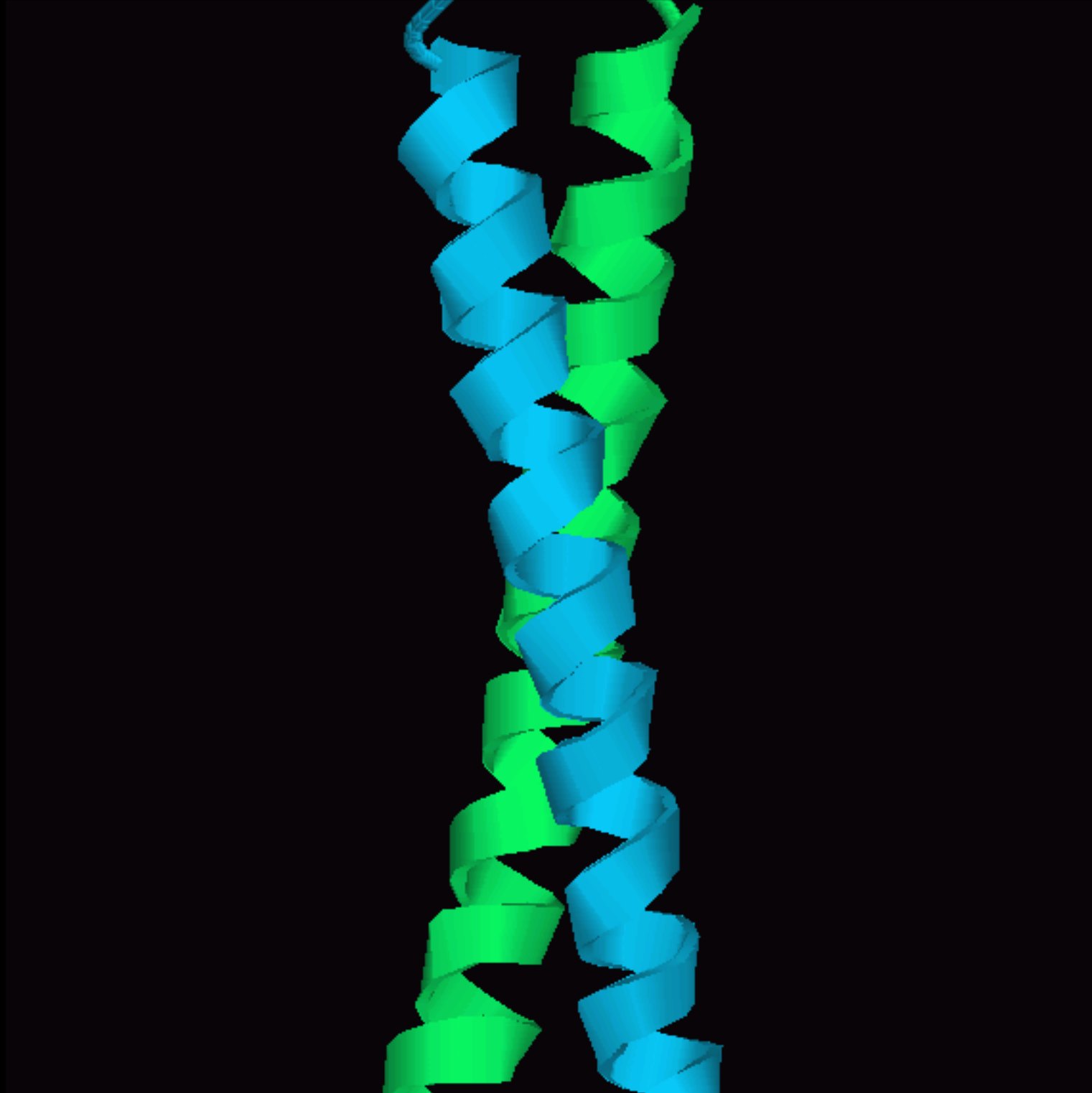
β-στροφή τύπου III



Υπερδευτεροταγείς δομές

Πρόκειται για συναθροίσεις στοιχείων δευτεροταγούς δομής οι οποίες απαντώνται τόσο συχνά στις πρωτεϊνικές δομές ώστε να ταξινομούνται ως διακριτά δομικά στοιχεία. Αν και η υψηλή συχνότητα εμφάνισης τους υποδηλώνει ότι ίσως να υπάρχουν κινητικοί ή ενεργειακοί λόγοι προτίμησης τους, είναι ασφαλέστερο να μη θεωρούνται (τουλάχιστον *a priori*) ως ενδιάμεσα της διαδικασίας αναδίπλωσης των πρωτεϊνών. Μερικά από τις πλέον γνωστές υπερδευτεροταγείς δομές είναι :

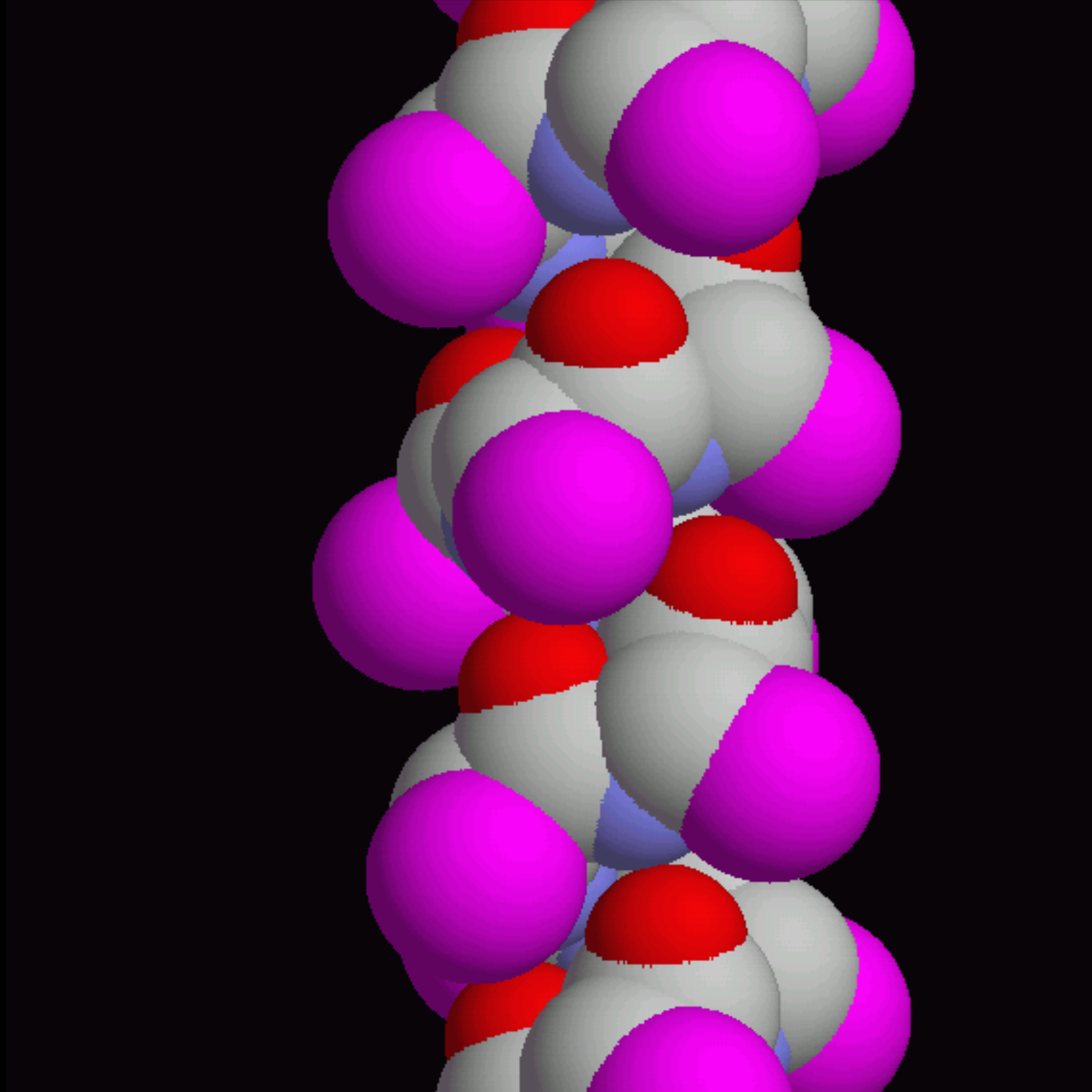
Coiled-coil



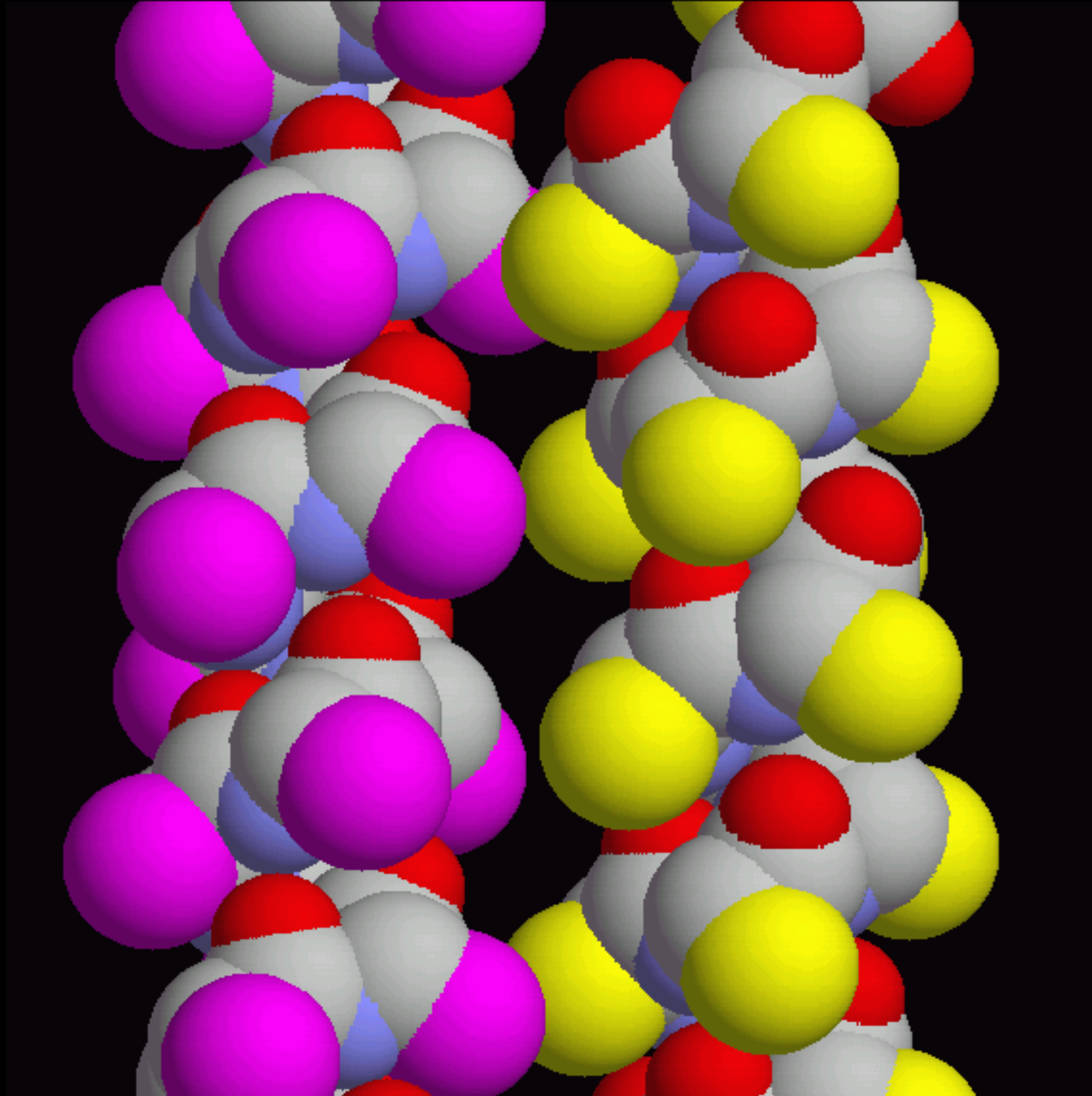
Coiled-coil

Σε αυτή την υπερδευτεροταγή δομή, δυο α-έλικες περιελίσσονται η μια γύρω από την άλλη δημιουργώντας μια αριστερόστροφη υπερέλικα με βήμα (απόσταση άνα πλήρη στροφή) $\sim 140\text{\AA}$. Η δομή αυτή είχε προβλεφθεί από το Francis Crick και στηρίζεται στο πακετάρισμα των πλευρικών ομάδων της μίας έλικας στα κενά μεταξύ των πλευρικών ομάδων της άλλης. Συνηθισμένο παράδειγμα τέτοιας υπερδευτεροταγούς δομής είναι τα λεγόμενα leucine-zippers. Τα coiled-coils μπορούν να είναι παράλληλα ή αντιπαράλληλα, όπως επίσης μπορούν να αποτελούνται από περισσότερες των δύο ελίκων.

Coiled-coil



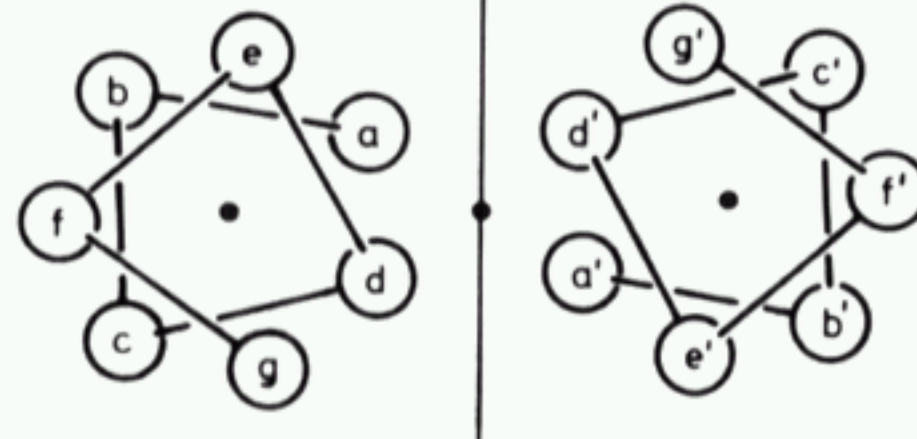
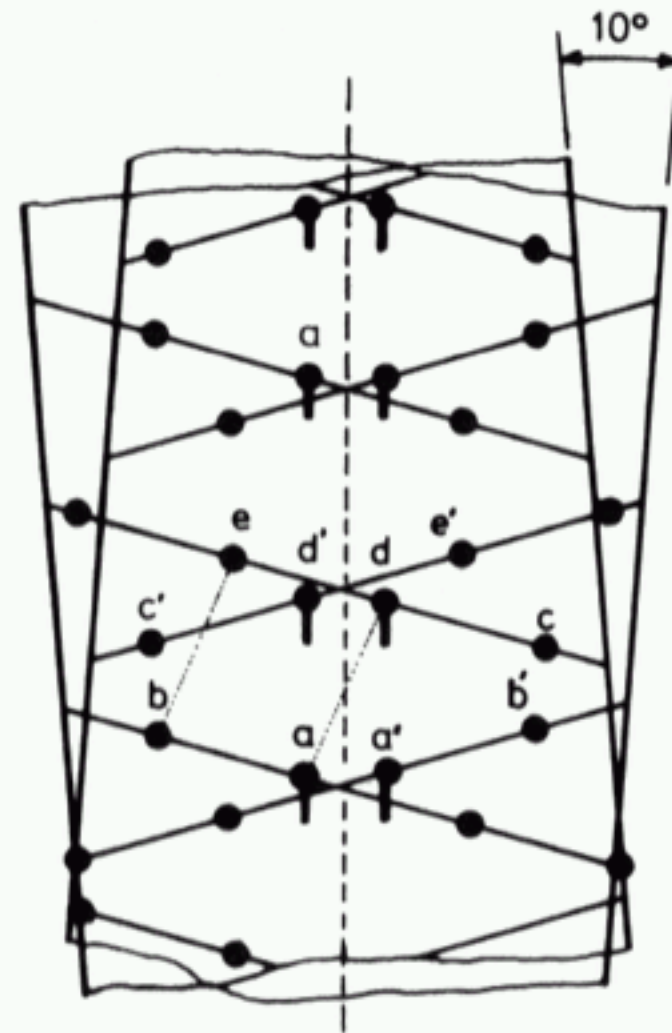
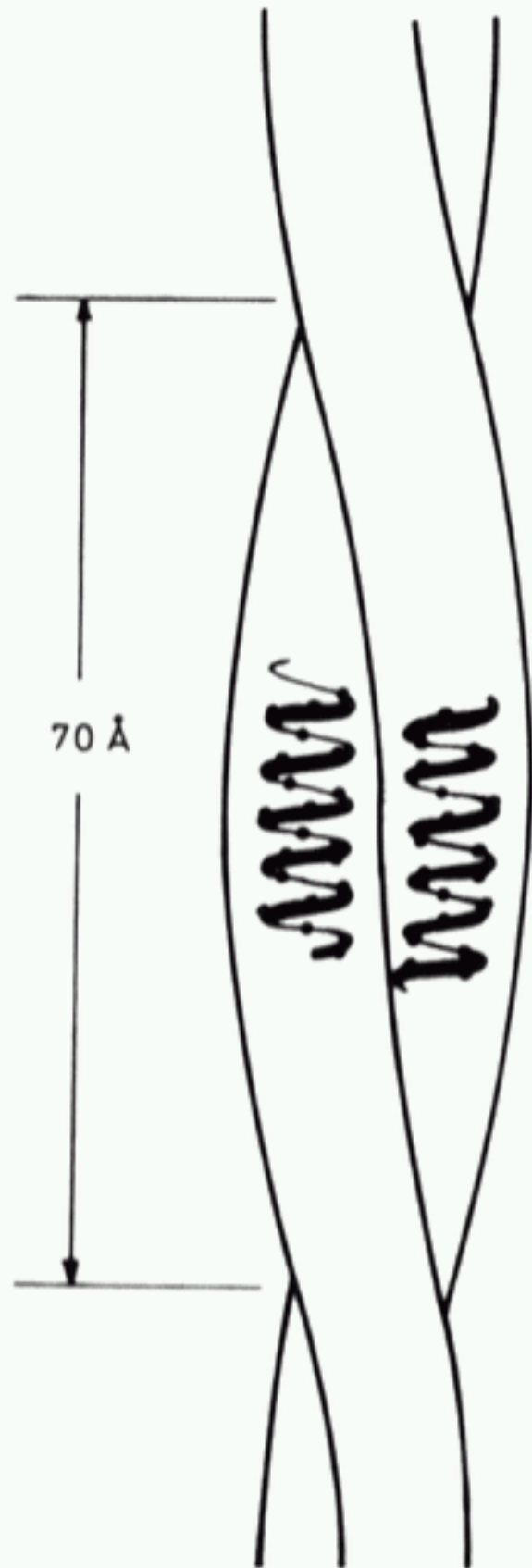
Coiled-coil



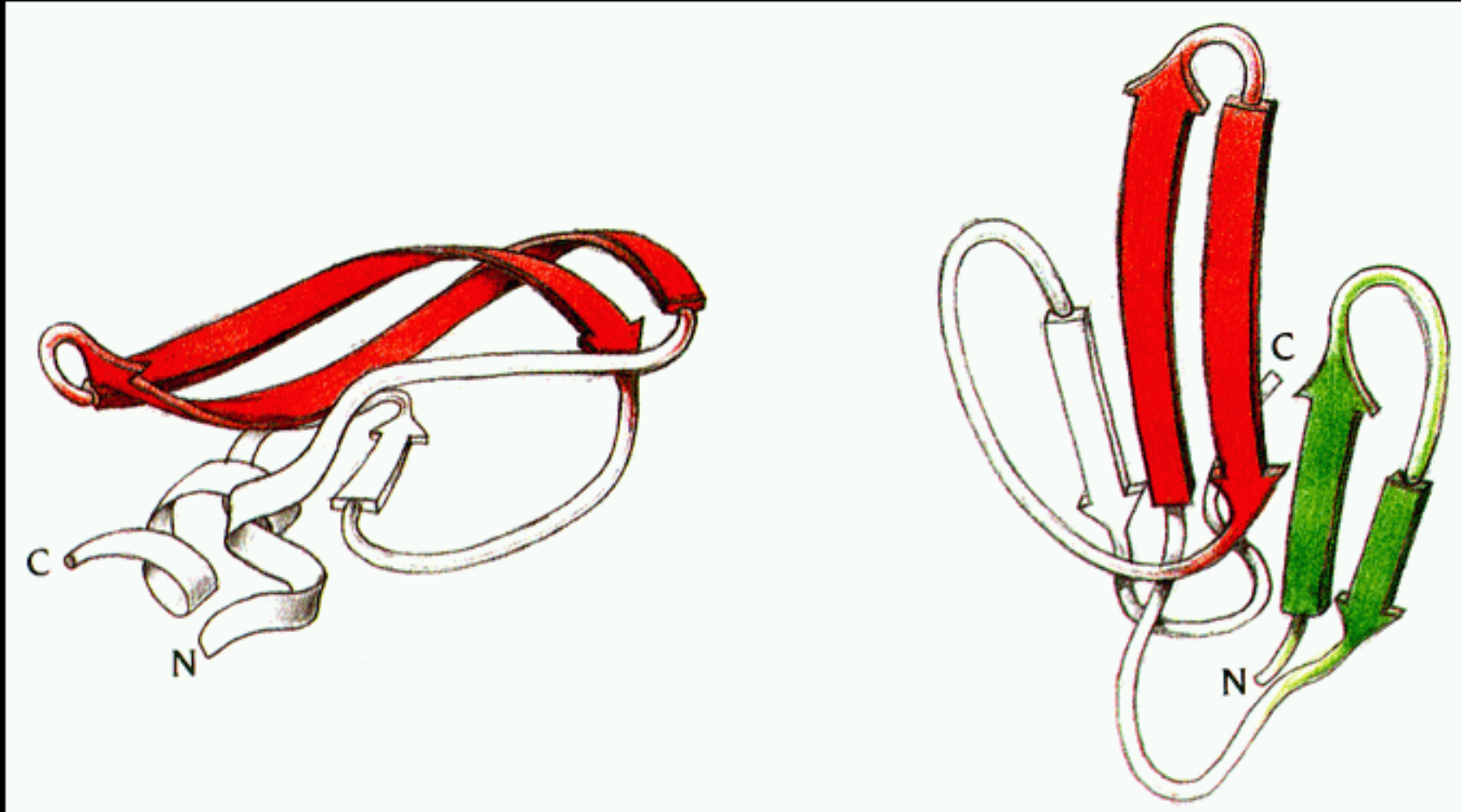
S41_1

S41_2

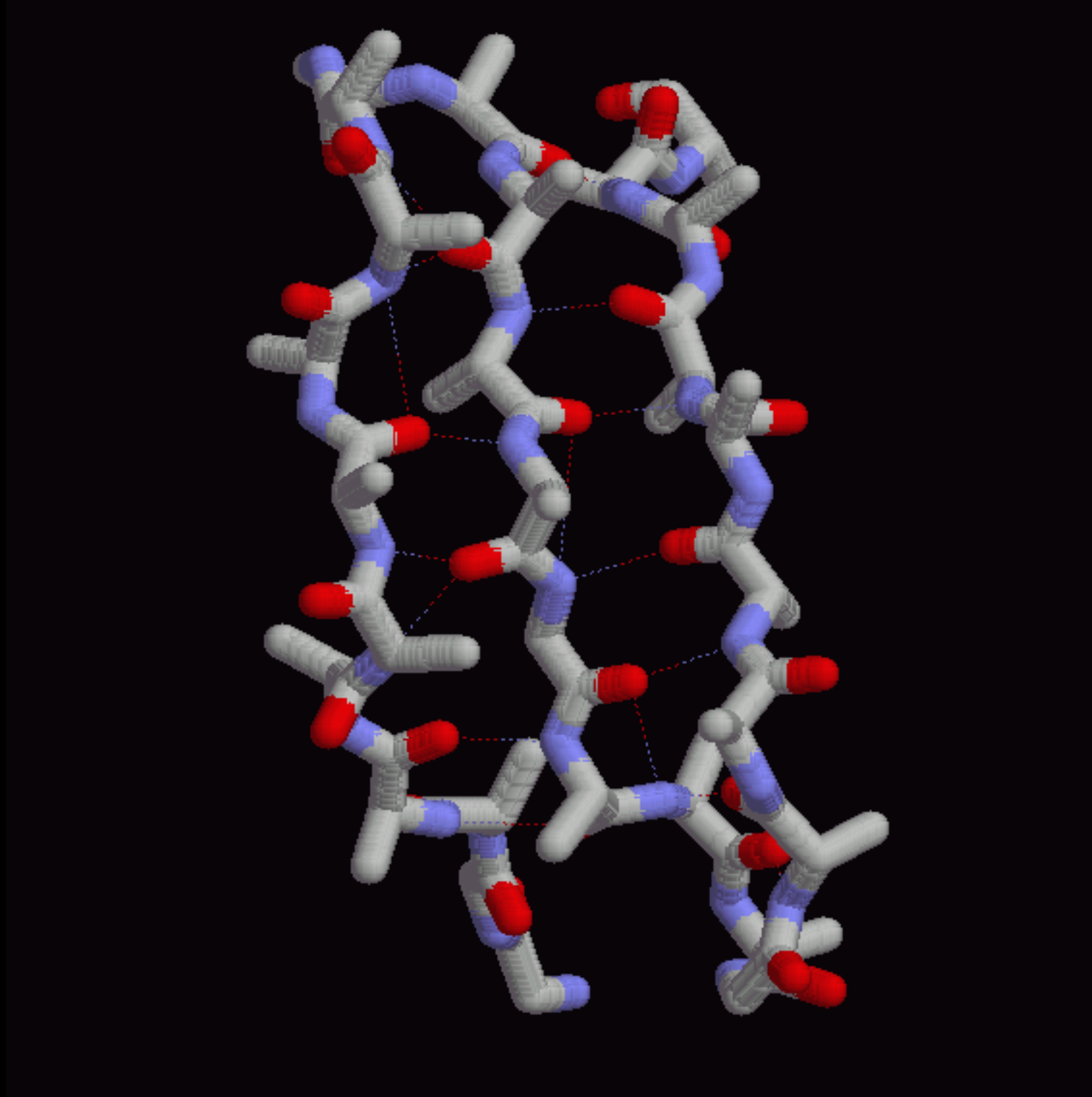
Coiled-coil



β-φουρκέτα (β-hairpin).



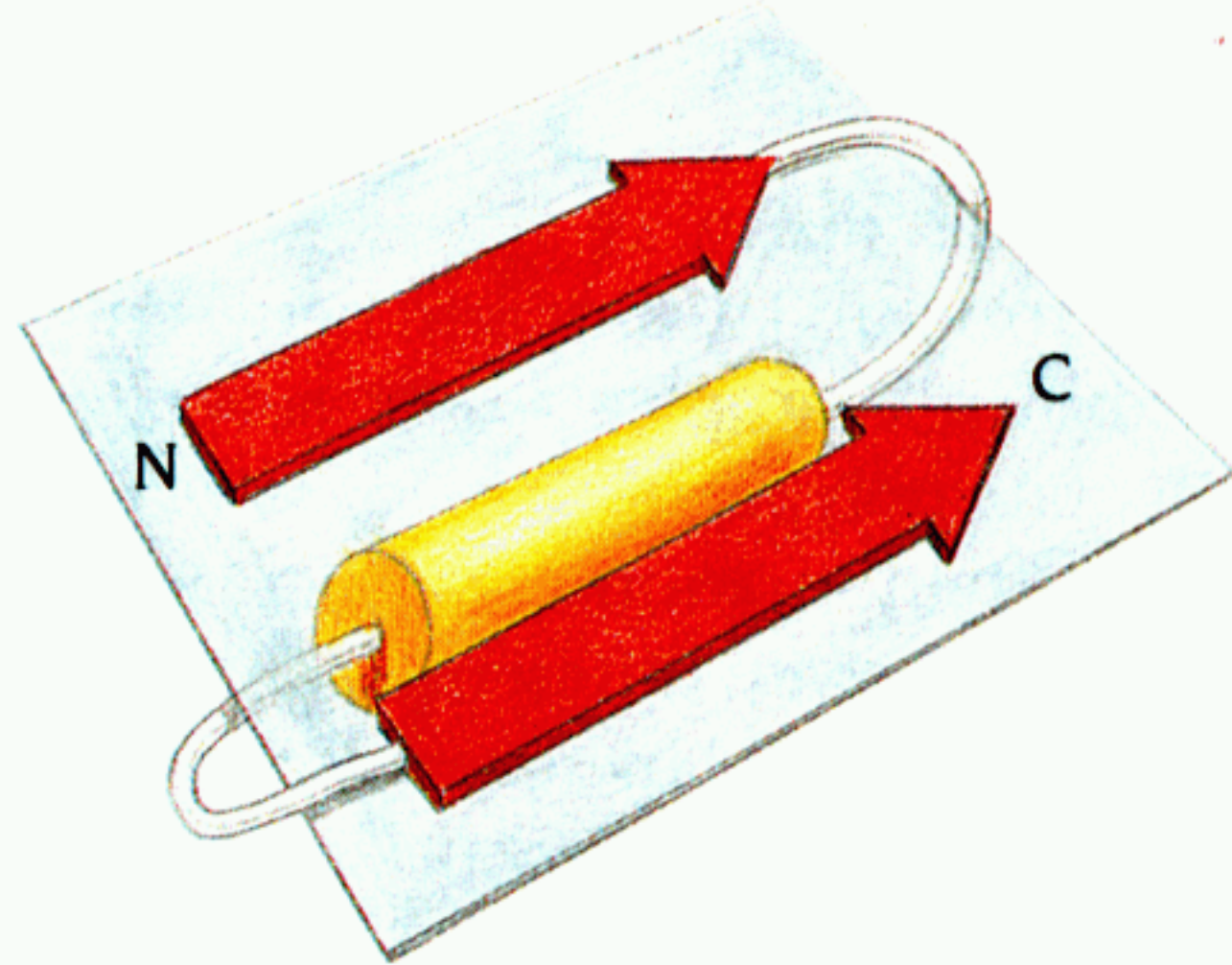
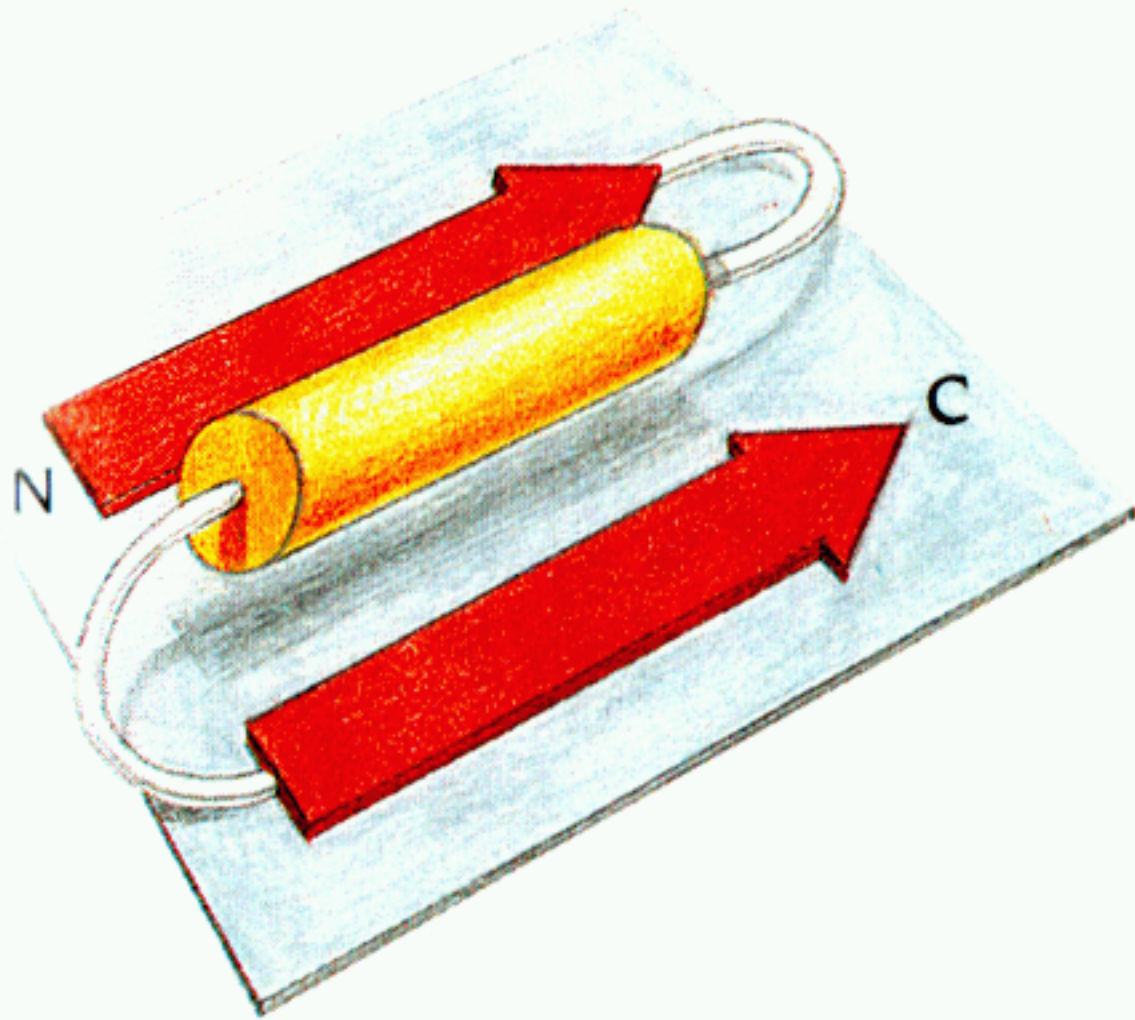
β-μαίανδρος



Το β-α-β μοτίβο

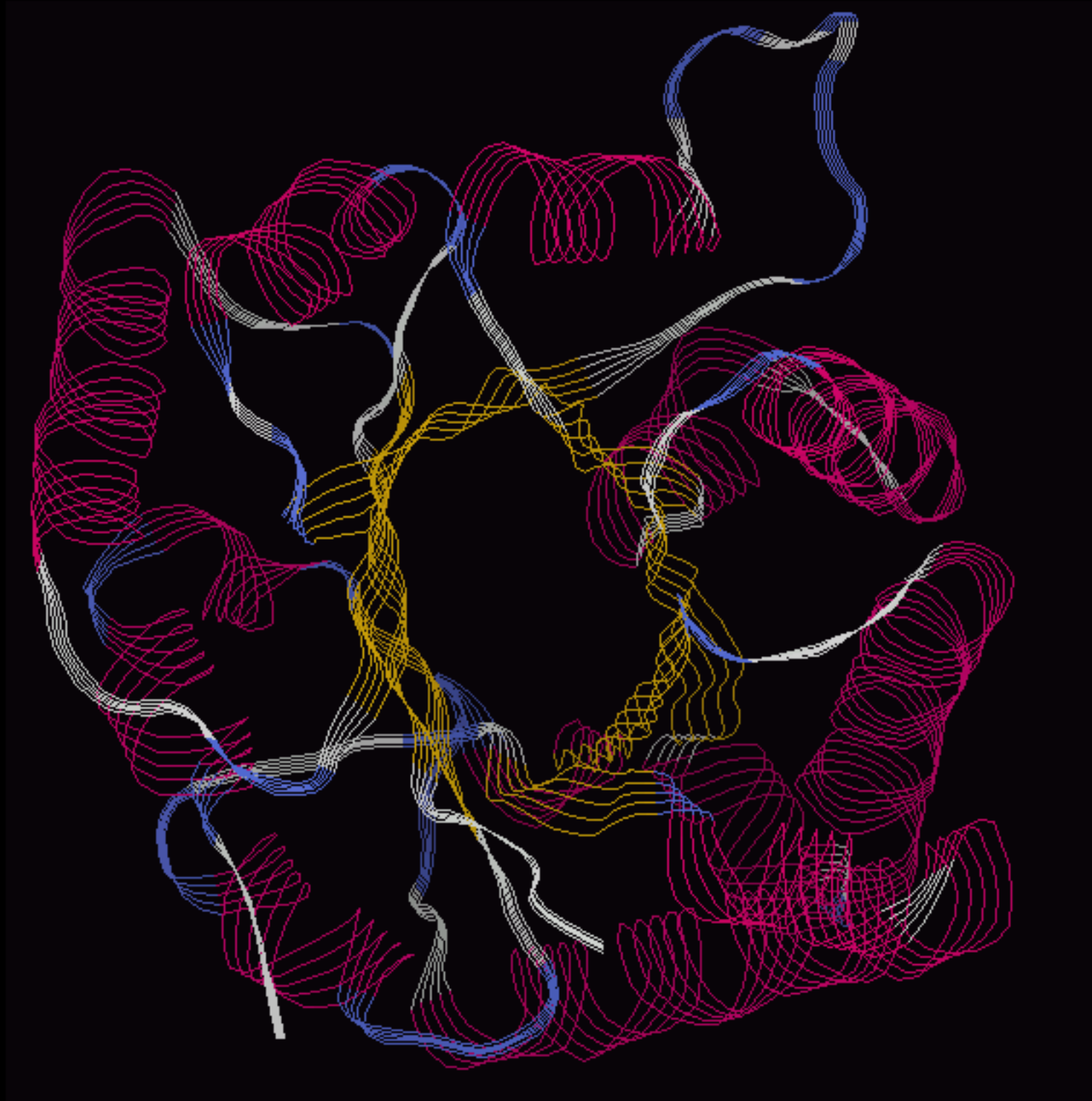
Η β-φουρκέτα είναι ένας από τους απλούστερους και πλέον άμεσους τρόπους για να συνδεθούν τα άκρα δύο αντιπαράλληλων β-κλώνων. Το β-α-β μοτίβο είναι από τους συνηθέστερους τρόπους σύνδεσης δύο παράλληλων β-κλώνων.

Το β-α-β μοτίβο



Το β - α - β μοτίβο

Triose phosphate isomerase



Rossmann fold

