

Εισαγωγή στη Δομή Βιομορίων

Μαρία Παυλάκη PhD

m_pavlaki@hotmail.com

Οργάνωση μαθήματος (εξετάσεις)

- Το μάθημα έχει συντελεστή 70% του τελικού βαθμού
- Το εργαστήριο 30%
- Θα πρέπει να πάρετε 5 στο μάθημα και ο συνολικός βαθμός (μάθημα+εργαστήριο) να είναι κατ' ελάχιστο 5, για να περάσετε
- Οι ερωτήσεις στις εξετάσεις θα είναι πολλαπλών επιλογών (5 επιλογές) με \pm την τυχαία επιλογή

Οργάνωση μαθήματος (βιβλίο)

«Εισαγωγή στη δομή των πρωτεϊνών»

Carl Branden & John Tooze

Επιμέλεια Ελληνικής μετάφρασης (2006):
N. Γλυκός, M. Κοκκινίδης, Σ.Χαμόδρακας

**Όμως, οι διαλέξεις θα περιέχουν και πολλά στοιχεία
από την σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία**

Εισαγωγή και βασικές αρχές

Βασικές έννοιες

Δομική Βιολογία: Η επιστήμη που ασχολείται με τον προσδιορισμό και την ανάλυση δομών βιομορίων και τη σχέση της δομής τους με τη λειτουργία

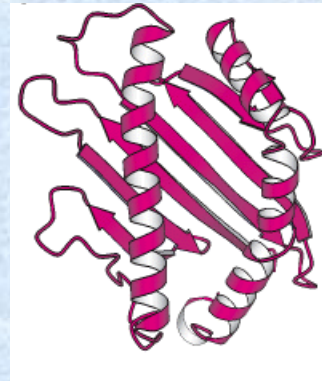
Δομή (Γεωμετρία) → Φυσικοχημεία → Λειτουργία

Η Δομική Βιολογία βρίσκεται στο μεταίχμιο μεταξύ της Φυσικής, Χημείας και Μοριακής Βιολογίας

Στενή σχέση μεταξύ **δομής και λειτουργίας**

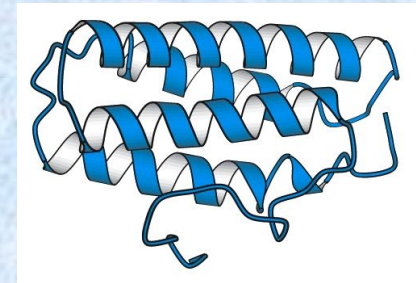
➤ Μια πρωτεΐνη αποκτά
μια **μοναδική**
τριδιάστατη
διαμόρφωση

Πρωτεΐνη Α



Λειτουργία
πρωτεΐνης Α

Πρωτεΐνη Β



Λειτουργία
πρωτεΐνης Β

≠

≠

Δομή και λειτουργία

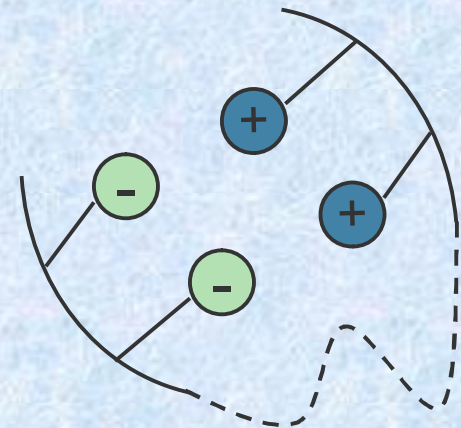
Με άλλα λόγια η δομική λεπτομέρεια ορίζει πώς και πού θα λειτουργήσουν **φυσικοχημικές αρχές**, οι οποίες ορίζουν τη μοριακή λειτουργία.

Στα δομικά βιομόρια η λειτουργία καθορίζεται από την συγκρότηση των μορίων η οποία επίσης καθορίζεται εν γένει από τη δομή τους.

Πώς;

- Με τον τοπικό αποκλεισμό νερού
- Με την τοπική ομαδοποίηση ομάδων αμινοξέων

π.χ.



Γιατί Δομική Βιολογία;

Γιατί αξίζει να ασχολούμαστε με δομές;

- Για να προσεγγίσουμε το «πρόβλημα αναδίπλωσης», δηλ. τη μονοσήμαντη σχέση ακολουθίας και δομής

Για να εξηγήσουμε το μηχανισμό δράσης συγκεκριμένων πρωτεϊνών, π.χ. ένζυμα

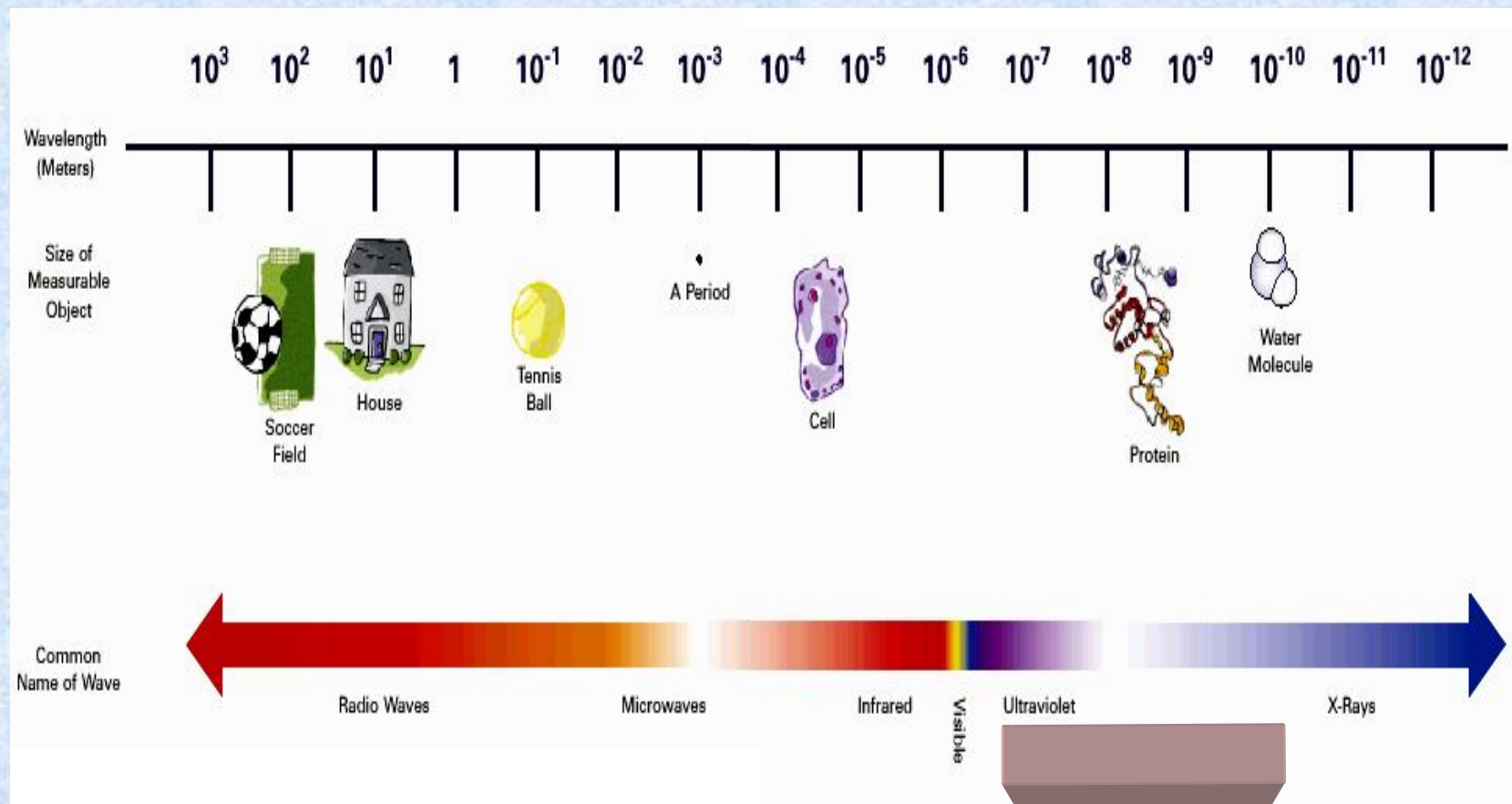
Για να αλλάξουμε τη λειτουργία γνωστών πρωτεϊνών για θεραπευτικούς, βιομηχανικούς ή απλά ερευνητικούς λόγους

Για να σχεδιάσουμε «έξυπνα» φάρμακα

- Για να καταλάβουμε τη μοριακή εξέλιξη

- Για να κάνουμε προβλέψεις για τη λειτουργία καινούργιων πρωτεϊνών (homology modelling) ...

Η Δομική Βιολογία σε κλίμακα



Η τάξη μεγέθους της πληροφορίας από τη Δομική Βιολογία

Βασικές έννοιες

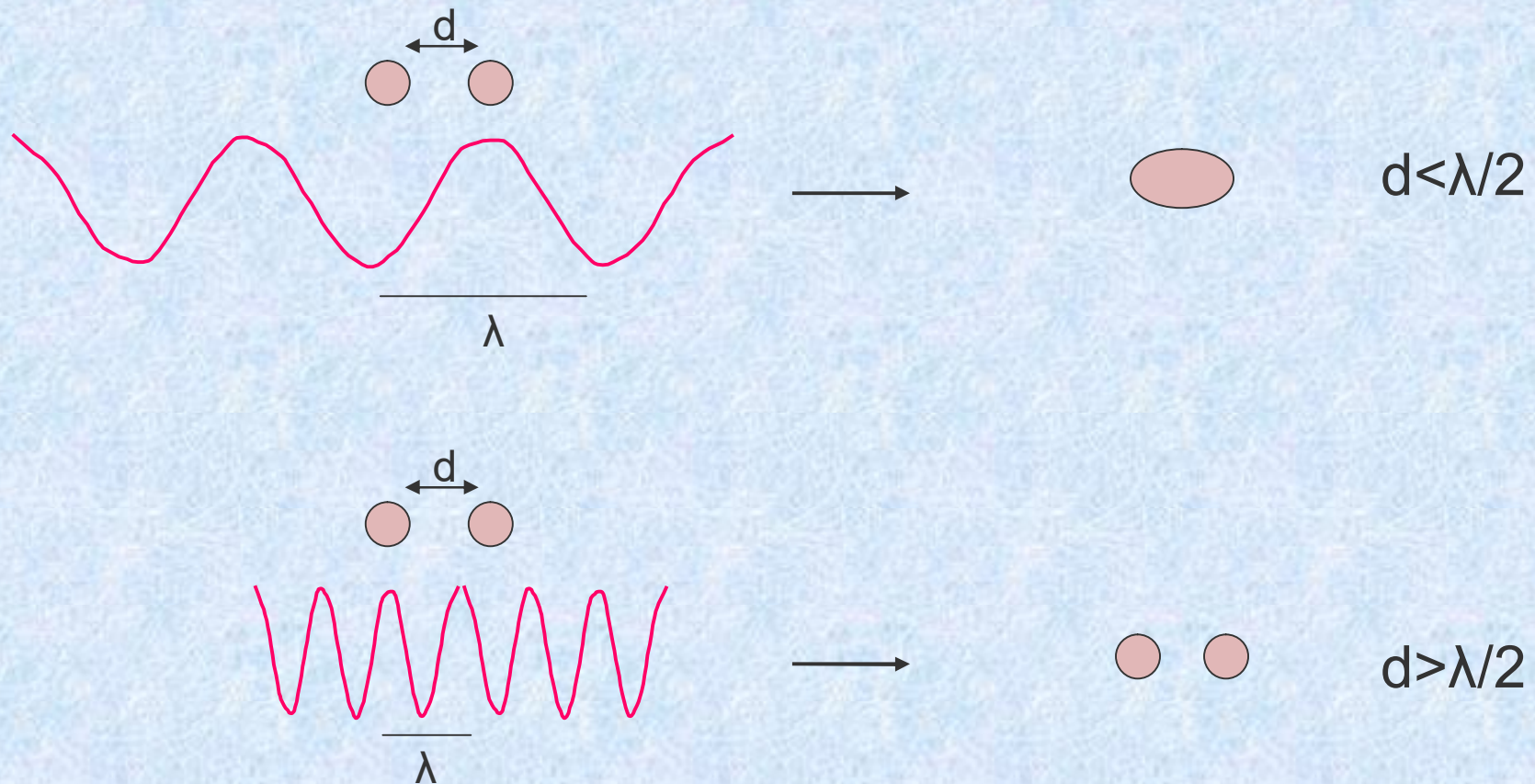
Διακριτικότητα: Η ελάχιστη απόσταση μεταξύ δύο οπτικών σημείων ενός ειδώλου πριν αυτά «φανούν» σαν ένα

Η διακριτικότητα εξαρτάται από το **μήκος κύματος λ του φωτός** με το οποίο παρατηρούμε το αντικείμενο και από τον **αριθμό φωτονίων** τα οποία συλλέγονται για τη δημιουργία του ειδώλου

Αποδεικνύεται ότι ακόμη και με τη συλλογή όλων των φωτονίων που σκεδάζονται από ένα αντικείμενο, η διακριτικότητα δεν μπορεί να ξεπερνά (να είναι δηλαδή μικρότερη από) το μήκος κύματος $\lambda/2$

Βασικές έννοιες

Με άλλα λόγια, όσο πιο μικρό είναι το μήκος κύματος του φωτός, τόσο περισσότερες λεπτομέρειες του αντικειμένου αποκαλύπτονται

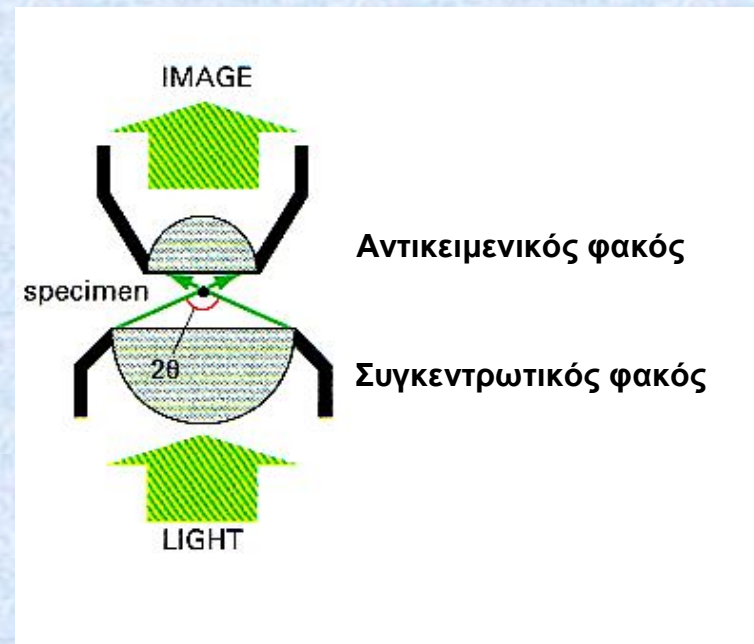


Βασικές έννοιες

Για το φωτονικό μικροσκόπιο η διακριτικότητα είναι:

$$\frac{0.61 \lambda}{n \sin \theta}$$

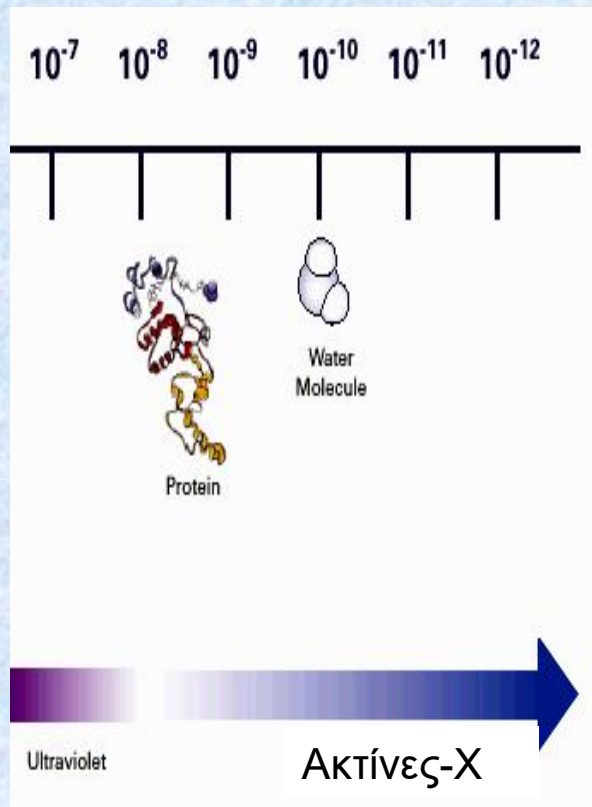
Δείκτης διάθλασης (max 1.4)



Μέγιστη διακριτικότητα = 200 nm = 2000 Å

Ακτίνες-Χ

Επομένως, για να μπορέσουμε να «δούμε» τα μόρια σε ατομική λεπτομέρεια θα πρέπει να χρησιμοποιήσουμε φως μήκους κύματος της τάξης μεγέθους των ατόμων (μερικά Å)



Πρέπει λοιπόν να χρησιμοποιήσουμε ακτίνες-Χ (κατά προτίμηση μονοχρωματικές)

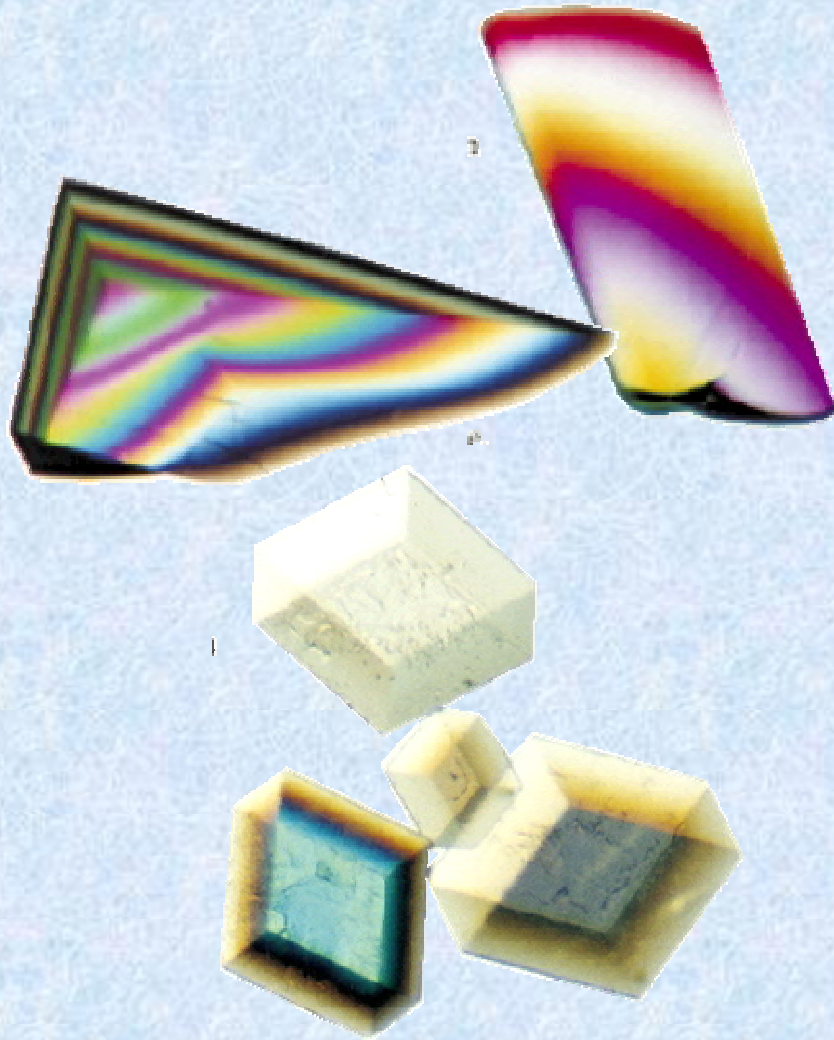


Κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ

Τεχνικές της Δομικής Βιολογίας

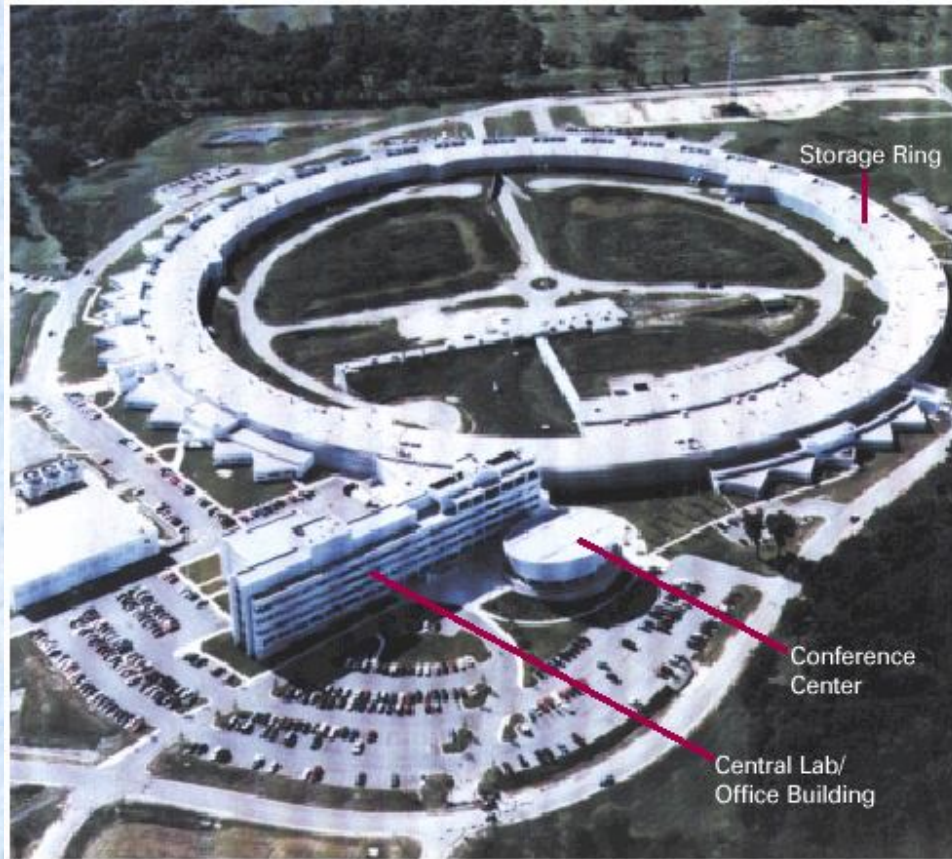
Εκτός της κρυσταλλογραφίας ακτίνων-Χ, το NMR (Nuclear Magnetic Resonance) και η ηλεκτρονική μικροσκοπία (EM) συμπληρώνουν την τριάδα των τεχνικών που μπορούν να παράσχουν ατομική λεπτομέρεια

Κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ

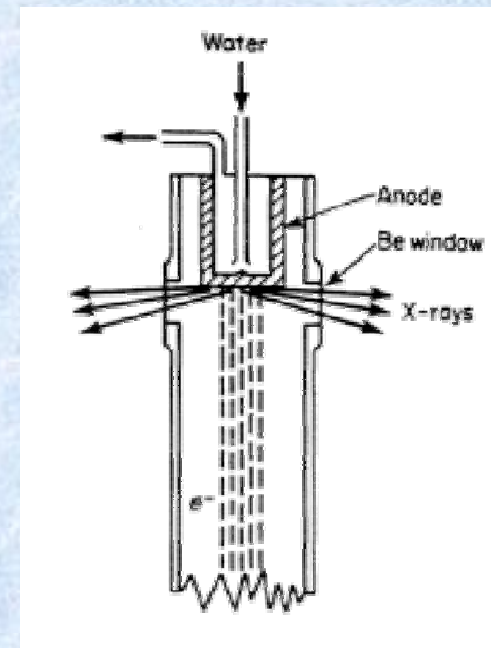


Η κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ
απαιτεί τη δημιουργία κατάλληλων
(σε μέγεθος και ποιότητα)
κρυστάλλων μεγαλομοριακών
βιομορίων

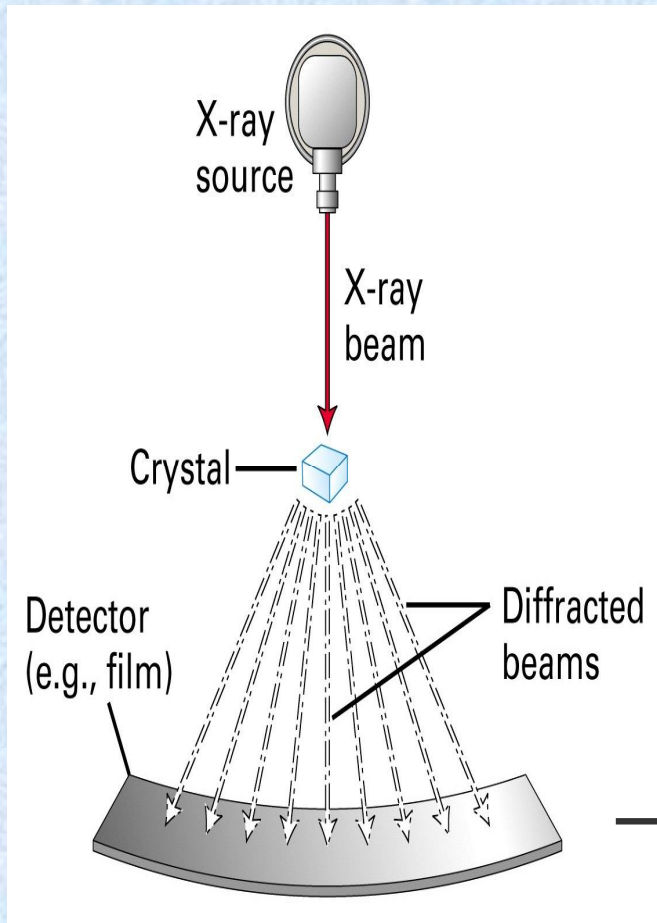
Κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ



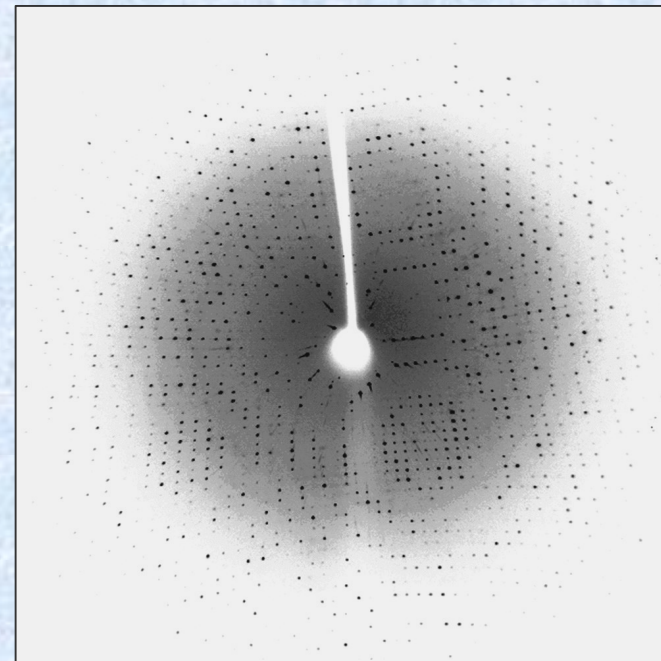
Ισχυρές ακτίνες-Χ παράγονται
σε συγχροτρόνια (και
ασθενείς σε
εργαστηριακές
γεννήτριες)



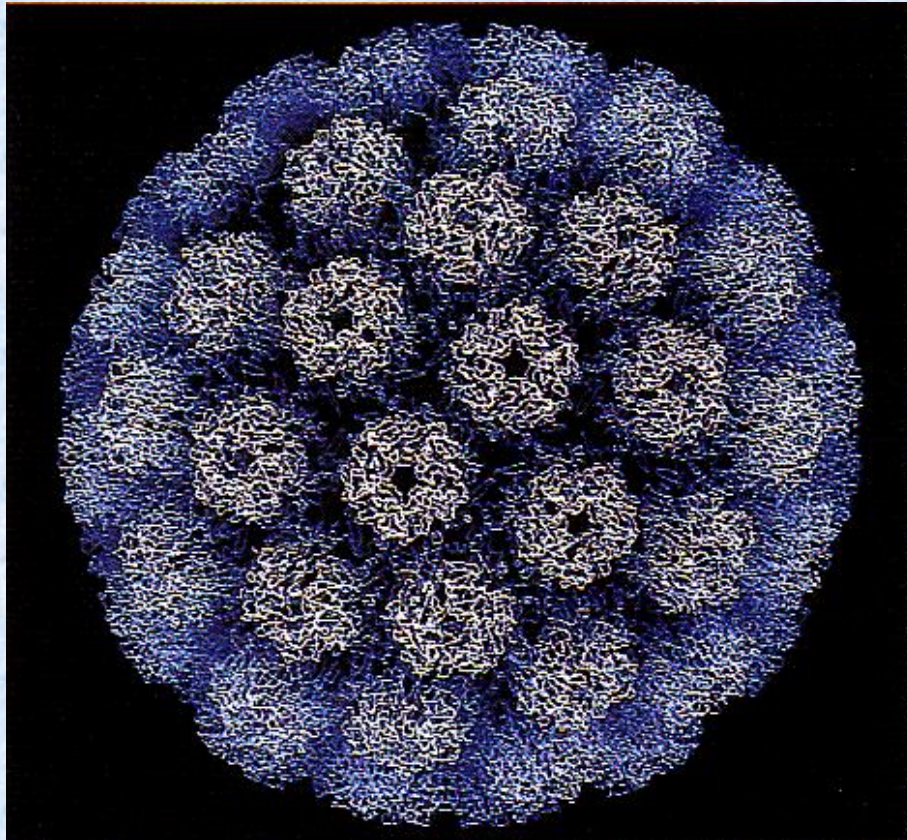
Κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ



Τα δεδομένα ενός πειράματος κρυσταλλογραφίας ακτίνων-Χ είναι ένα περιθλασίγραμμα



Κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ



SV40 (3.0 Å)

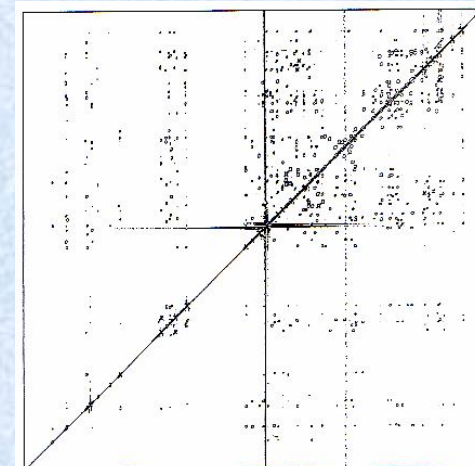
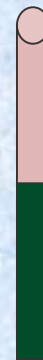
Οι κρυσταλλογραφικές δομές είναι ακριβείς και μπορούν να φτάνουν σε ατομική διακριτικότητα, ανεξάρτητα από το μέγεθος του μορίου.

Το μειονέκτημα είναι ότι χρειαζόμαστε κρυστάλλους οι οποίοι συχνά δεν είναι εύκολο να παραχθούν

NMR

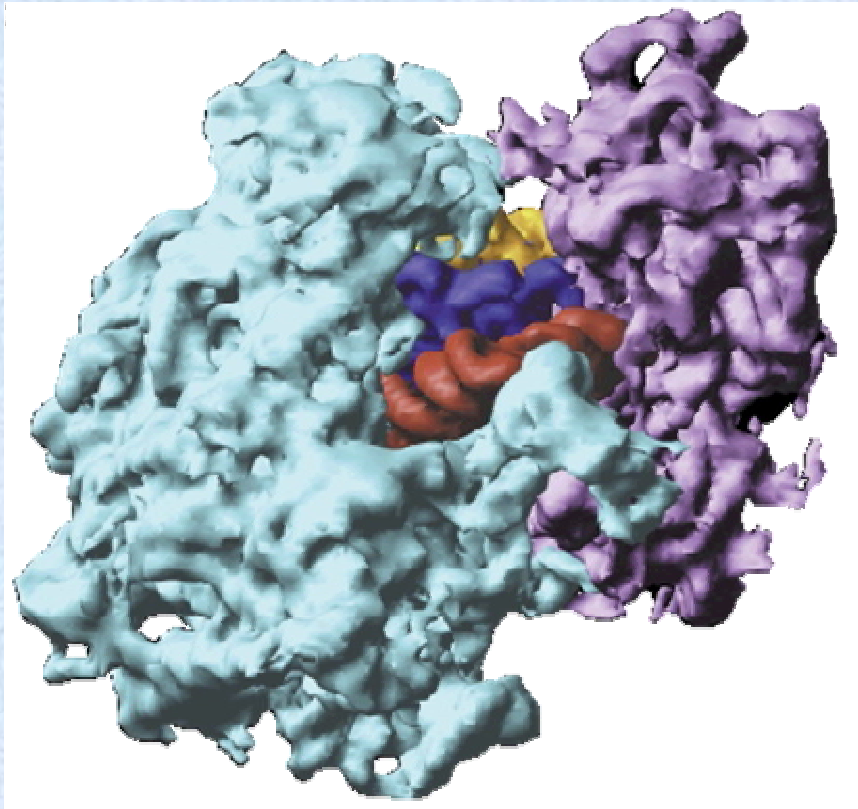


Τα φάσματα NMR
καταγράφονται σε NMR
φασματοσκόπια

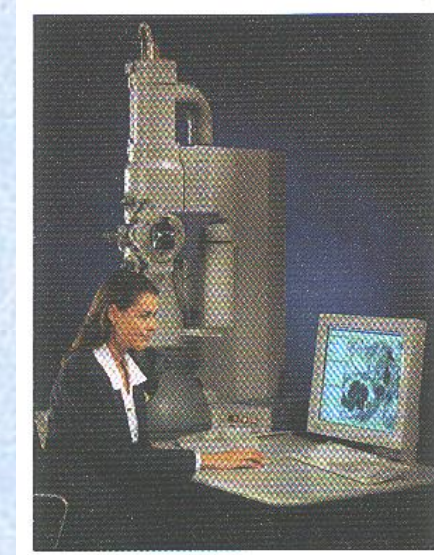


2-D φάσμα NMR

Ηλεκτρονική μικροσκοπία

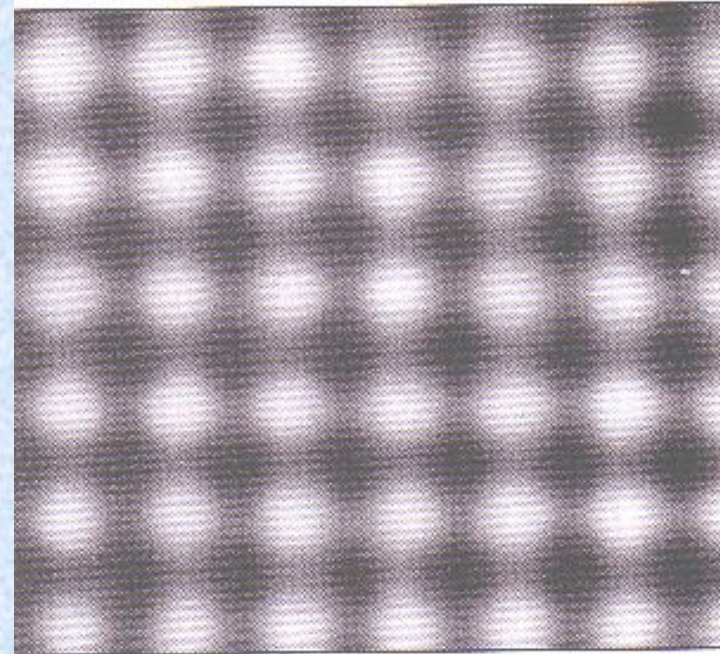


Μοντέλο βακτηριακού
ριβοσώματος από Cryo-EM



Με τη μέθοδο της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας μπορούμε να εξάγουμε δομές ενδιάμεσης διακριτικότητας (3-4 Å) χρησιμοποιώντας 2-D κρυστάλλους (κρυσταλλογραφία ηλεκτρονίων) ή χαμηλής διακριτικότητας (7-20 Å) με κρυο-ηλεκτρονική μικροσκοπία ή άλλες κλασικές τεχνικές (π.χ αρνητική χρώση)

Ηλεκτρονική μικροσκοπία

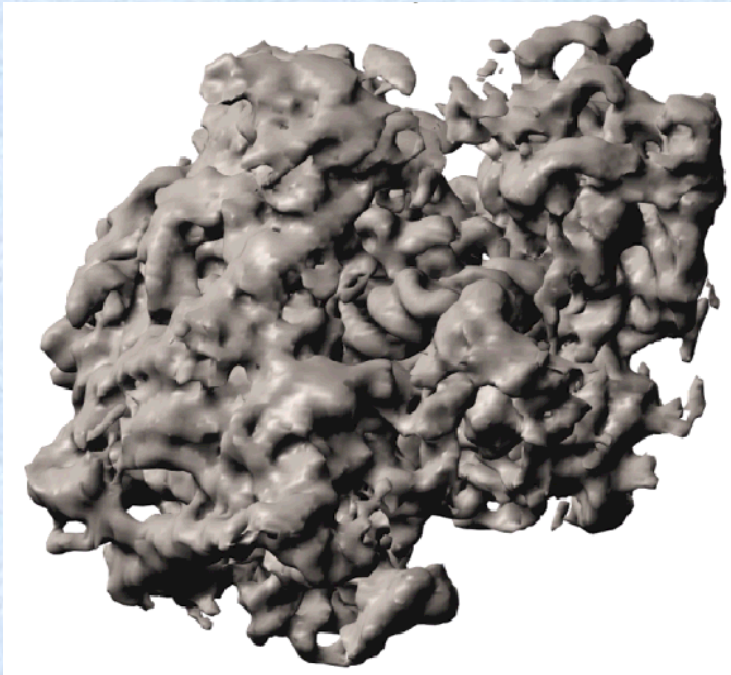


Au

Δυστυχώς χρησιμοποιώντας ηλεκτρονική μικροσκοπία δεν μπορούμε να παρατηρήσουμε απ' ευθείας τα άτομα των βιομορίων, όπως γίνεται με τα άτομα χρυσού παραπάνω, διότι τα βιολογικά δείγματα καταστρέφονται σε μεγάλες δόσεις ηλεκτρονίων

Εύρος μεγέθους

Όσον αφορά το μέγεθος των μορίων που μπορούν να μελετηθούν, με ηλεκτρονική μικροσκοπία μελετάμε άνετα σύμπλοκα πολλών MDa ενώ η κρυσταλλογραφία έχει ως όριο μερικά MDa (πχ. ιοί, ριβόσωμα). Το NMR έχει σαφώς μειονέκτημα μιας και έχει ως ανώτατο όριο τα 80-100 KDa



Ακτίνες-Χ και EM



NMR

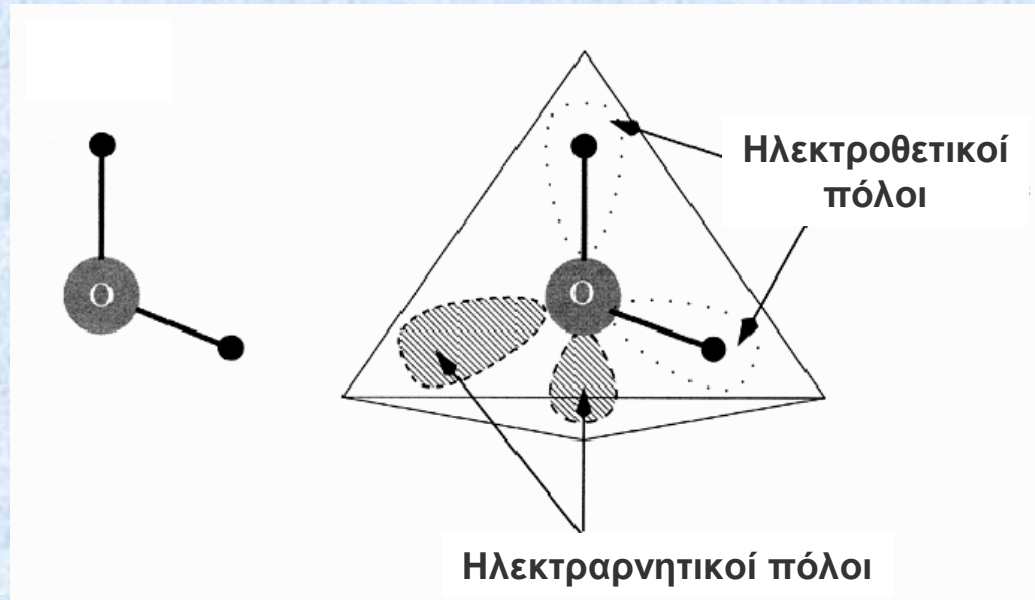
Τεχνικές και διακριτική ικανότητα

Η διακριτική ικανότητα των τεχνικών είναι διαφορετική

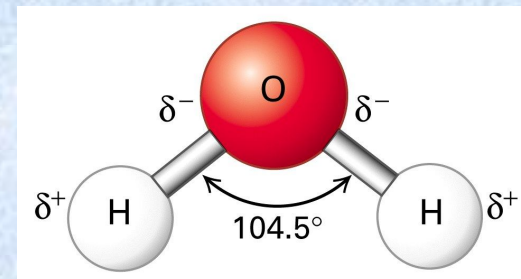
Κρυσταλλογραφία Ακτίνων-Χ	→	0.8 - 3.5 Å
NMR	→	Δεν υφίσταται
EM	→	3.0 - 20 Å

Στοιχεία (φυσικο)χημείας πρωτεϊνών

Το βασικό συστατικό

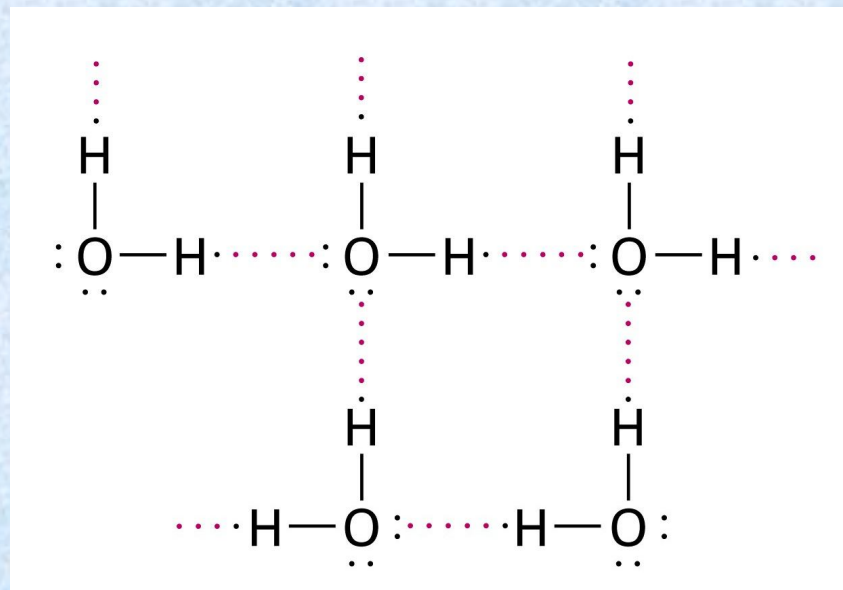
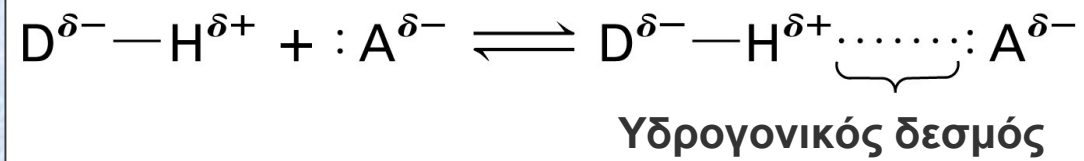


Επειδή το νερό είναι σχεδόν πάντα παρόν στα έμβια όντα, η χημεία του έχει σε μεγάλο βαθμό καθορίσει τον μοριακό μηχανισμό δράσης των βιομορίων

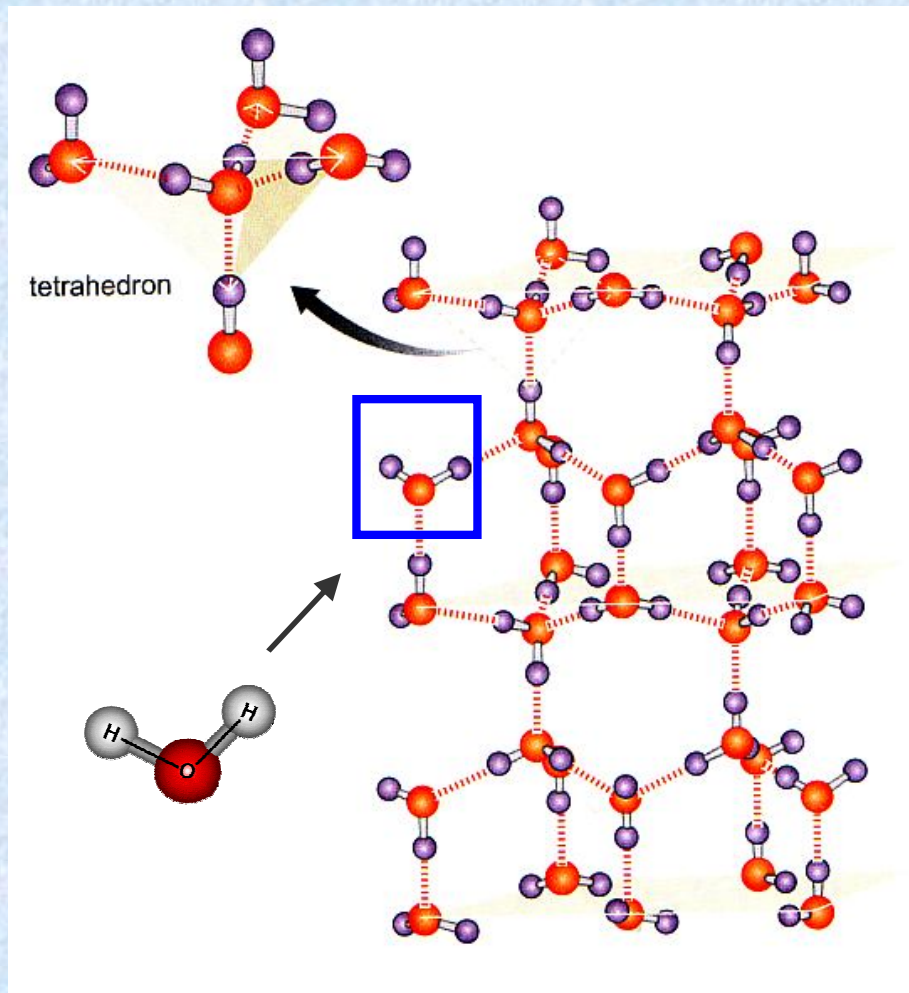


Το βασικό συστατικό

Η πιο σημαντική ιδιότητα του νερού είναι ο σχηματισμός υδρογονικών δεσμών



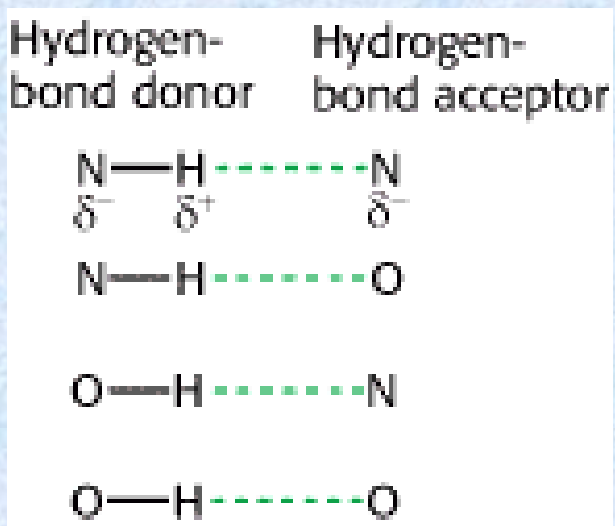
Το βασικό συστατικό



Η διάταξη των μορίων νερού στον πάγο είναι τετραεδρική και πιστεύεται ότι και στην υγρή του μορφή το νερό δεν έχει τυχαία δομή

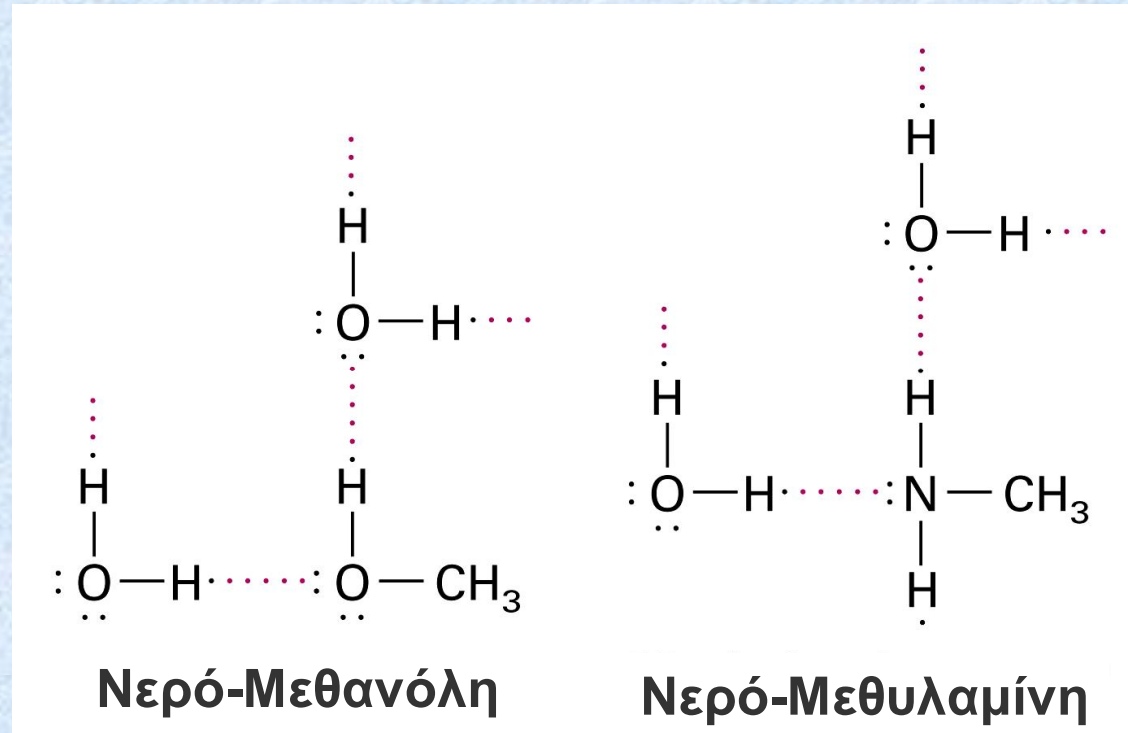
I. Δεσμοί Υδρογόνου

- Σχετικά εξειδικευμένοι δεσμοί-ηλεκτροστατικής κατά βάση φύσης



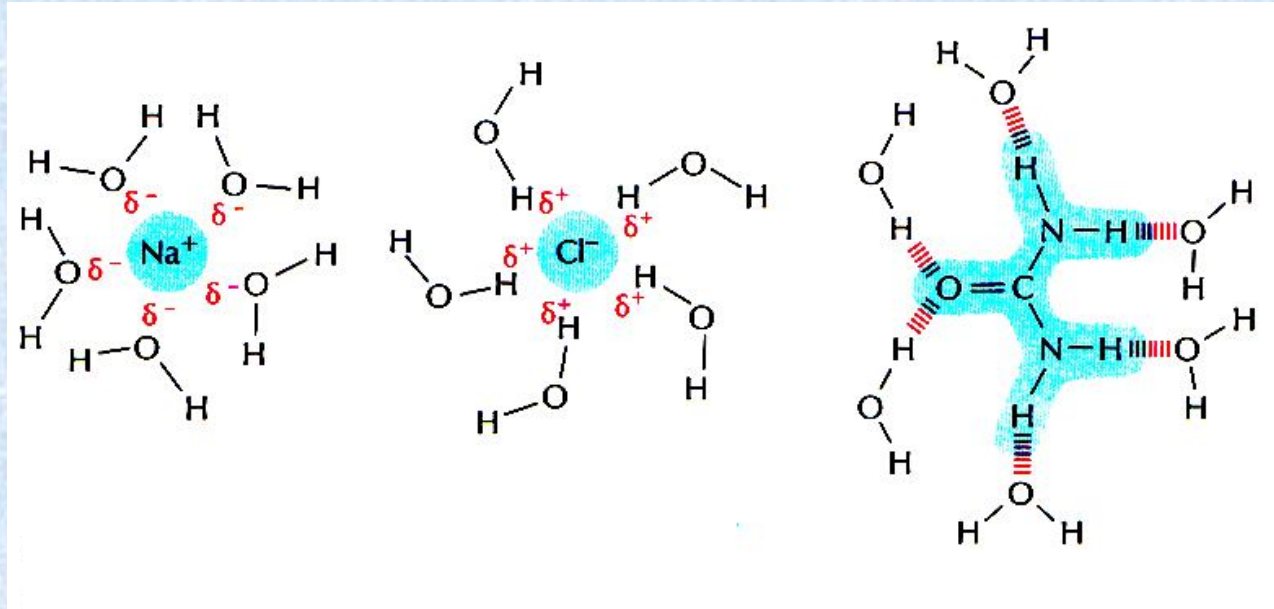
- Ισχύς: 1-3 kcal/mol. (αρκετά ασθενέστεροι του ομοιοπολικού δεσμού π.χ. C-H 100 kcal/mol)

Το βασικό συστατικό



Η εξαιρετική διαλυτική ικανότητα του νερού βασίζεται στη δημιουργία δεσμών υδρογόνου

Το βασικό συστατικό



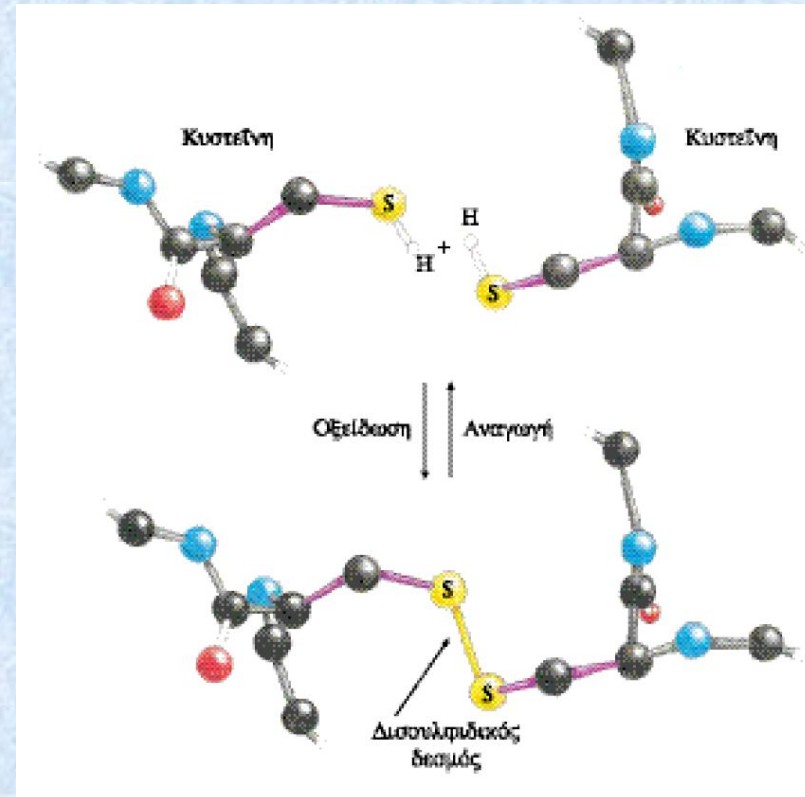
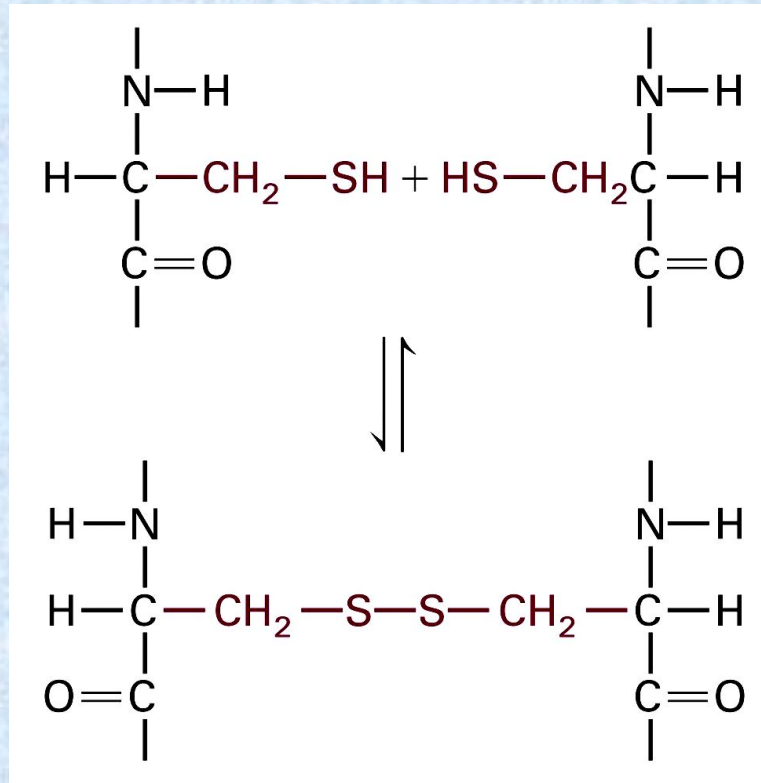
Η διαλυτοποίηση ιοντικών (αριστερά) η πολικών (δεξιά) ουσιών επιτυγχάνεται με δημιουργία υδρογονικών δεσμών

Τα χημικά στοιχεία της ζωής

Τα χημικά στοιχεία που συναντάμε πιο συχνά στα βιομόρια και οι δεσμικές τους ικανότητες

Άτομο και εξωτερικά ηλεκτρόνια	Συνήθης αριθμός ομοιοπολικών δεσμών	Γεωμετρία δεσμών
$\dot{\text{H}}$	1	
$\ddot{\text{O}}$	2	
$\ddot{\text{S}}$	2, 4, or 6	
$\ddot{\text{N}}$	3 or 4	
$\ddot{\text{P}}$	5	
$\dot{\text{C}}$	4	

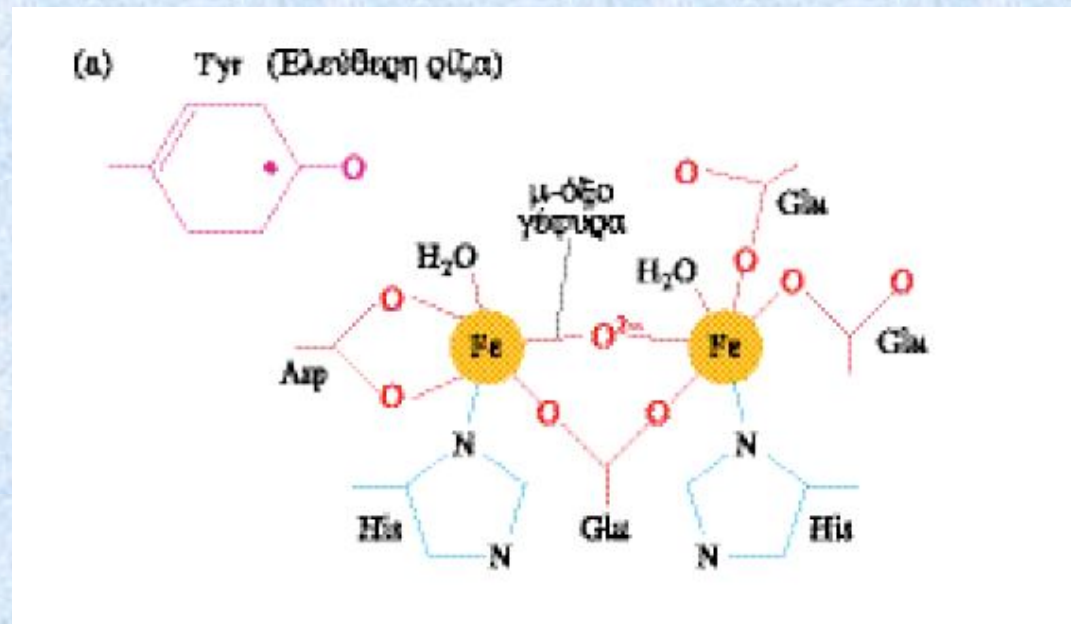
Κάποιοι ισχυροί δεσμοί



Δισουλφιδικοί και κάποιοι ιοντικοί δεσμοί μεταξύ ιόντων και πρωτεΐνης (όπως το ιόν Fe^{2+} στην μυοσφαιρίνη), αποτελούν ισχυρούς δεσμούς που παίζουν ρόλο στη σταθερότητα της δομής

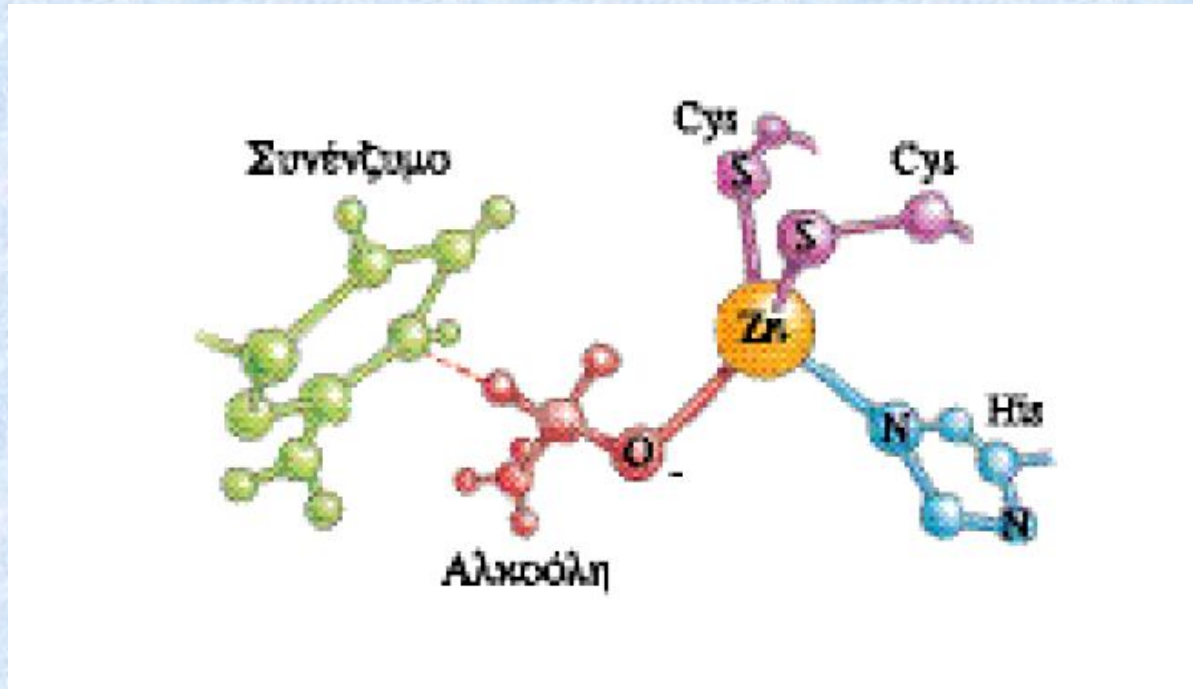
Κάποιοι ισχυροί δεσμοί

Γλουταμικά, Ασπαρτικά, Κυστεΐνες και Ιστιδίνες
παίζουν ρόλο στη δέσμευση μετάλλων



Ριβονουκλεοτιδική αναγωγή

Και κάποιοι ισχυροί δεσμοί

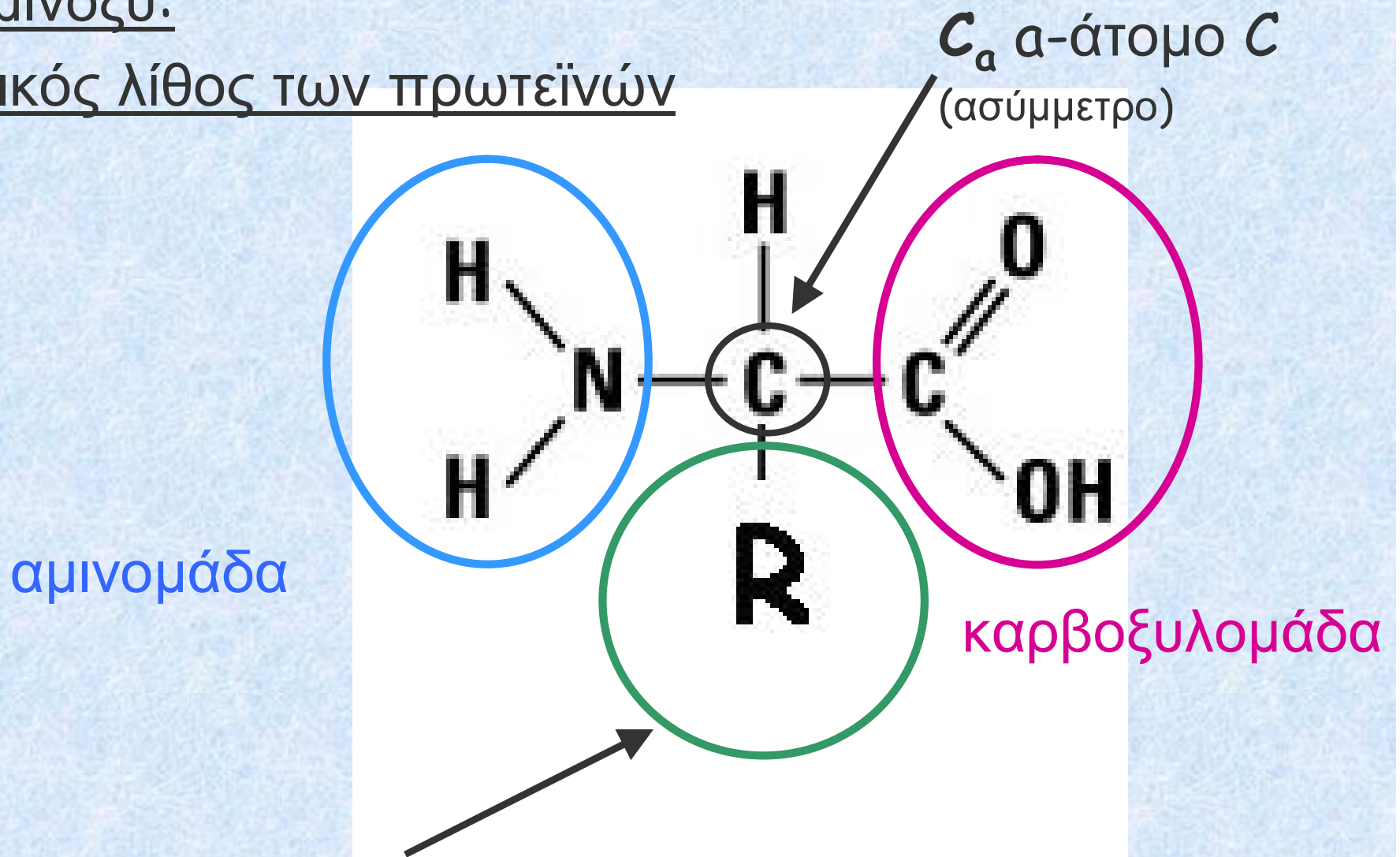


Αλκοολική αφυδρογονάση

Δομικοί λίθοι πρωτεϊνών

α-αμινοξύ:

δομικός λίθος των πρωτεϊνών



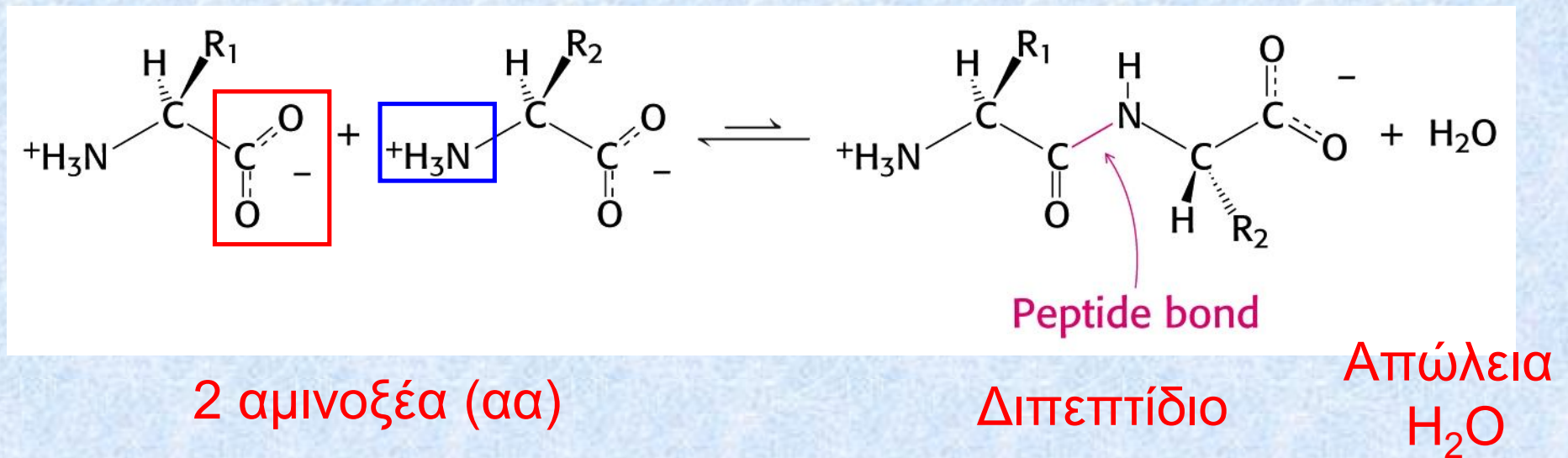
Πλευρική αλυσίδα R

(διαφέρει σε κάθε ένα από τα 20 αμινοξέα)

Πεπτιδικός δεσμός μεταξύ αμινοξέων(α.α)

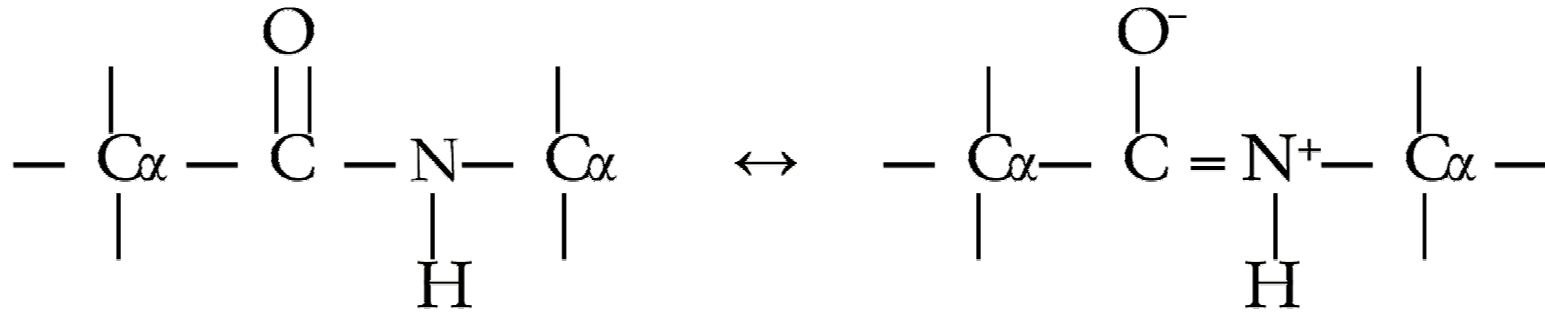
Ο πεπτιδικός δεσμός σχηματίζεται με αφυδάτωση.

Μεταξύ α -καρβοξυλομάδας του πρώτου α.α.
και α -αμινομάδας του δεύτερου α.α.



Οι πεπτιδικοί δεσμοί είναι πολύ **σταθεροί** (υδρολύονται πολύ δύσκολα, σε ειδικές συνθήκες)

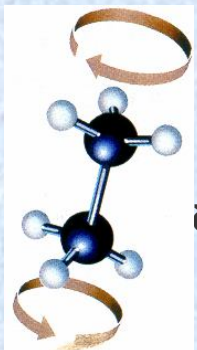
Ο πεπτιδικός δεσμός



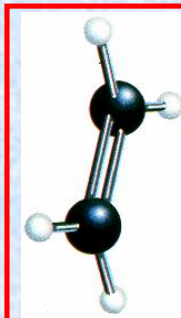
Λόγω συντονισμού ο πεπτιδικός δεσμός έχει χαρακτήρα διπλού δεσμού με μήκος 1.32 Å. Αυτό συνεπάγεται ότι η πεπτιδική ομάδα είναι **επίπεδη και άκαμπτη**.

Το οξυγόνο του καρβονυλίου μπορεί να δράσει ως δέκτης σε υδρογονικούς δεσμούς ενώ το άζωτο του πεπτιδικού δεσμού ως δότης.

Ο διπλός δεσμός (π δεσμός) δεν έχει δυνατότητα περιστροφής (βλέπε δομή τροχιακών p). Καθορισμένες θέσεις υποκαταστατών σε σχέση με τον άξονα του δεσμού π.χ. Cl στο διχλωροαιθάνιο

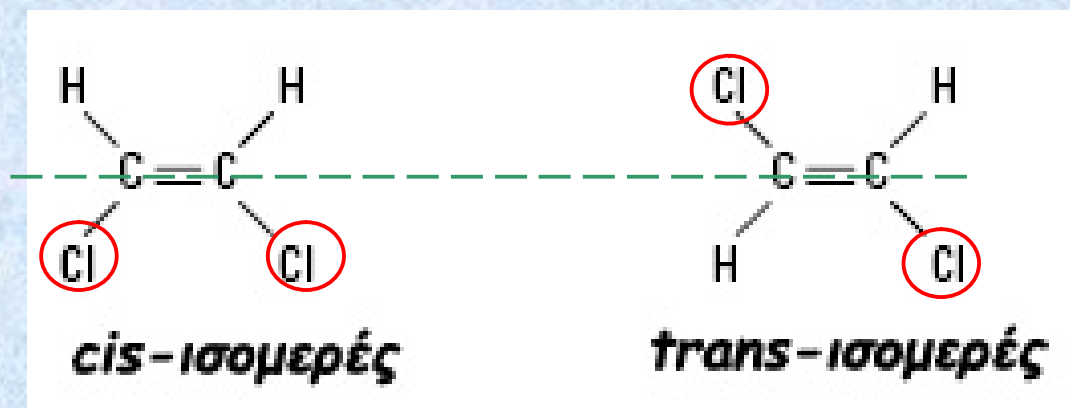


Απλός δεσμός:
δυνατότητα περιστροφής

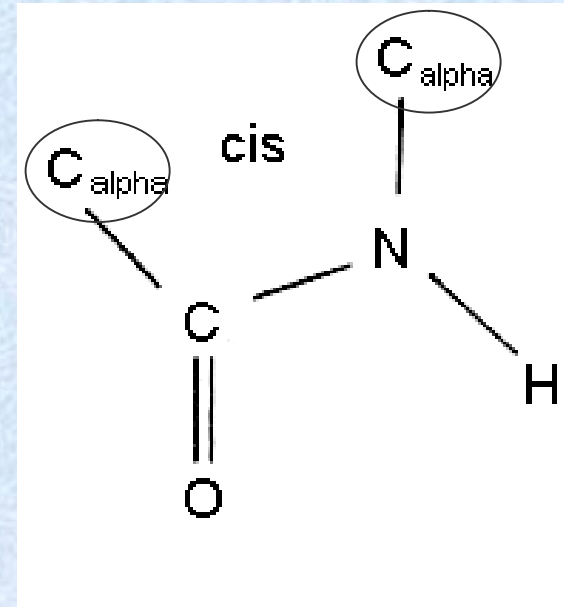
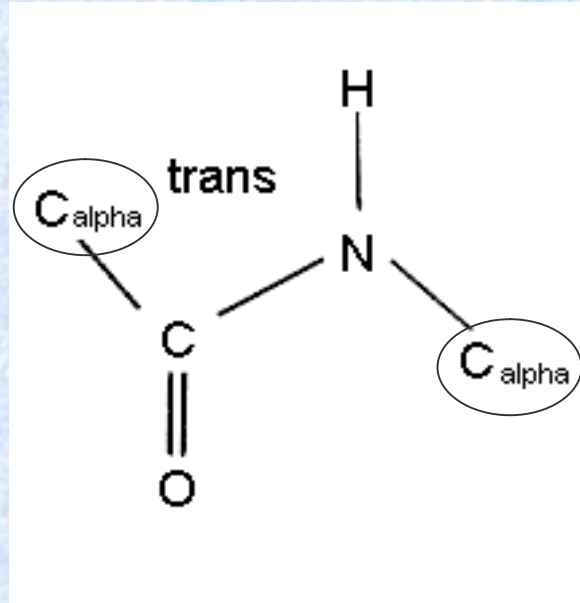


Διπλός δεσμός:
Αδυναμία περιστροφής

Γεωμετρική ισομέρεια ή *cis-trans* ισομέρεια. (Είδος διαστερεοϊσομέρειας) όταν κάθε άτομο C του δ.δ. ενώνεται με 2 διαφορετικούς υποκαταστάτες.

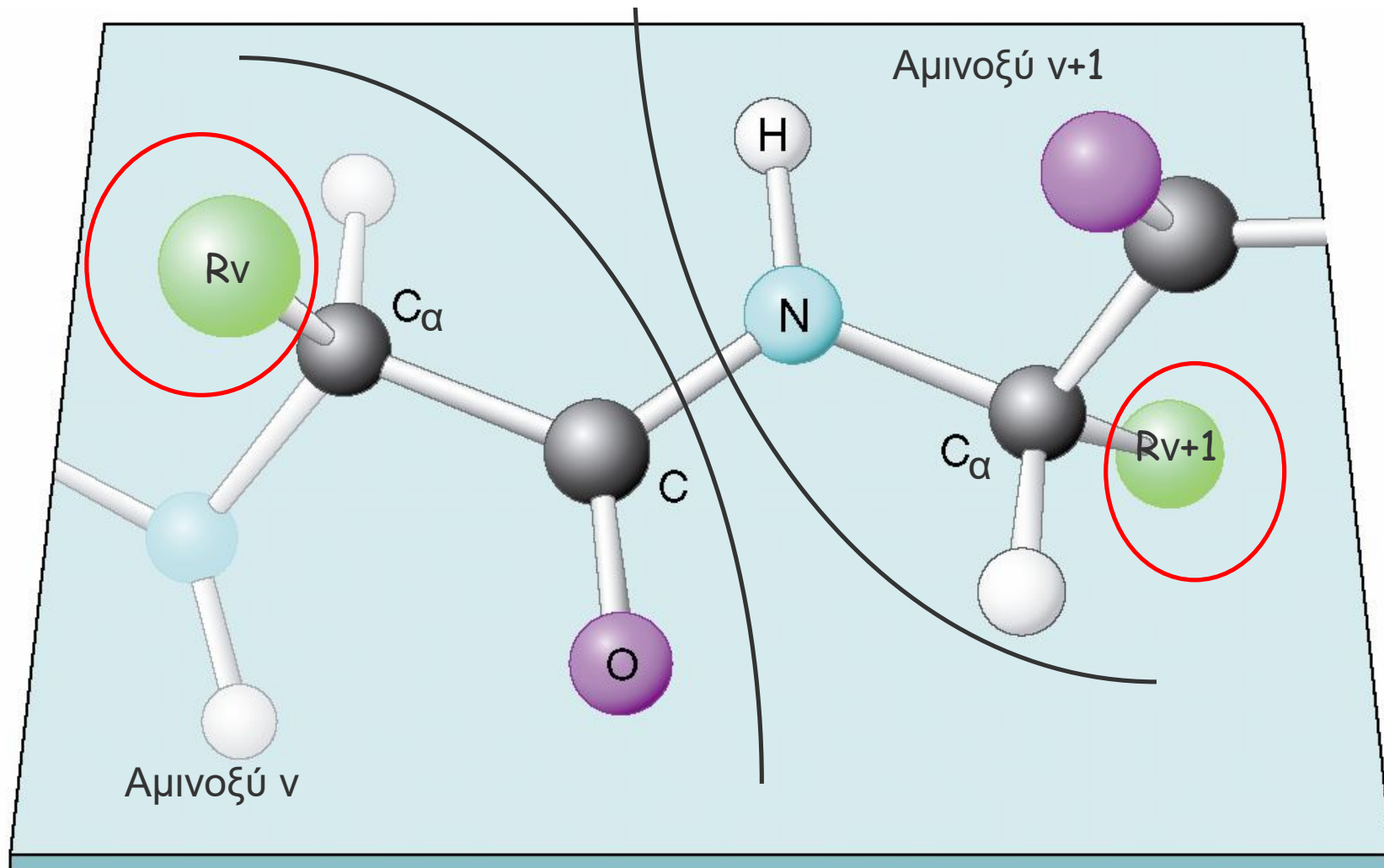


Ο πεπτιδικός δεσμός



Ο πεπτιδικός δεσμός έχει δύο γεωμετρικά ισομερή, **cis** και **trans**, ανάλογα με το σε ποιά πλευρά του δεσμού βρίσκονται οι πιο ογκώδεις υποκαταστάτες (στη περίπτωση μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας οι δύο C_{α}).

Η προτιμώμενη διαμόρφωση είναι η **trans**, λόγω μικρότερης στερεοχημικής παρεμπόδισης

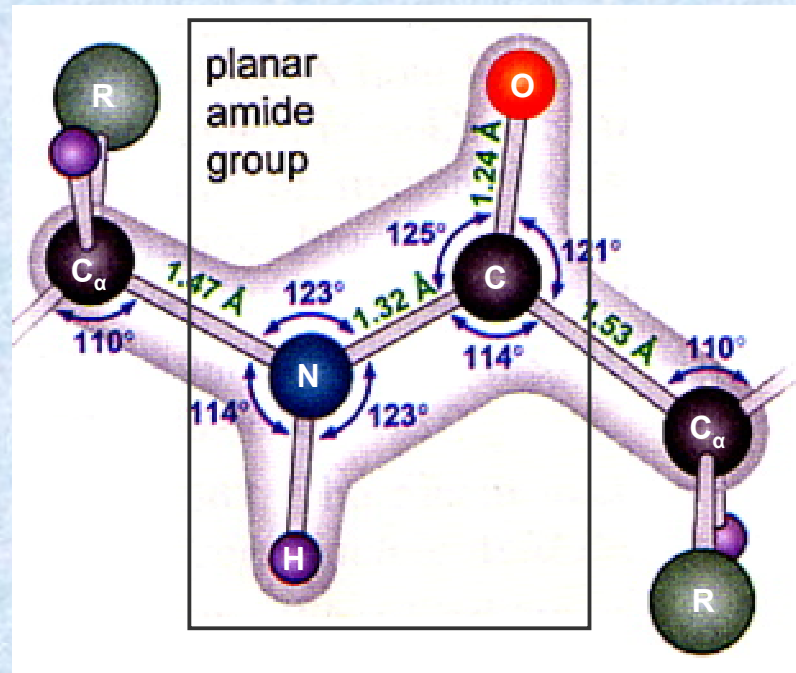


Τρισδιάστατη απεικόνιση του πεπτιδικού δεσμού

➤ Τα α-άτομα $C\alpha$ 2 αμινοξέων συνδεόμενων με πεπτιδικό δεσμό φαίνονται σε **trans** διάταξη

➤ κατά συνέπεια οι πλευρικές ομάδες (R_n και R_{n+1}) διατάσσονται **πάνω** και **κάτω** από το επίπεδο του πεπτιδικού δεσμού.

Ο πεπτιδικός δεσμός



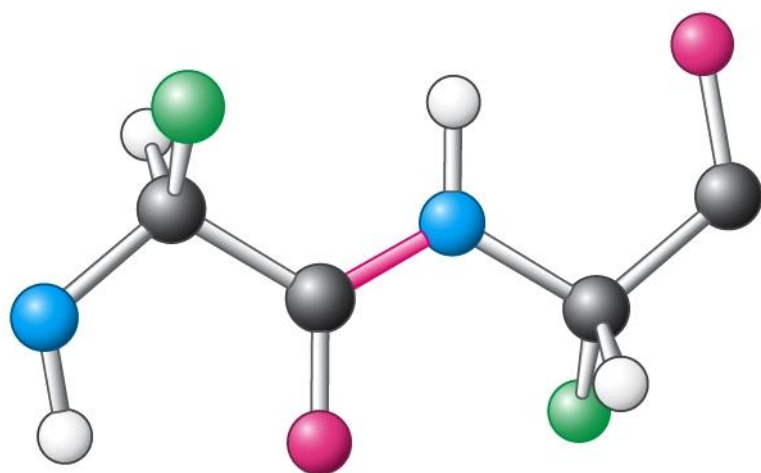
Το επίπεδο σύστημα του πεπτιδικού δεσμού μειώνει τους βαθμούς ελευθερίας των πιθανών στερεοδιατάξεων της πρωτεΐνης.

Γιατί προτιμάται η trans διάταξη?

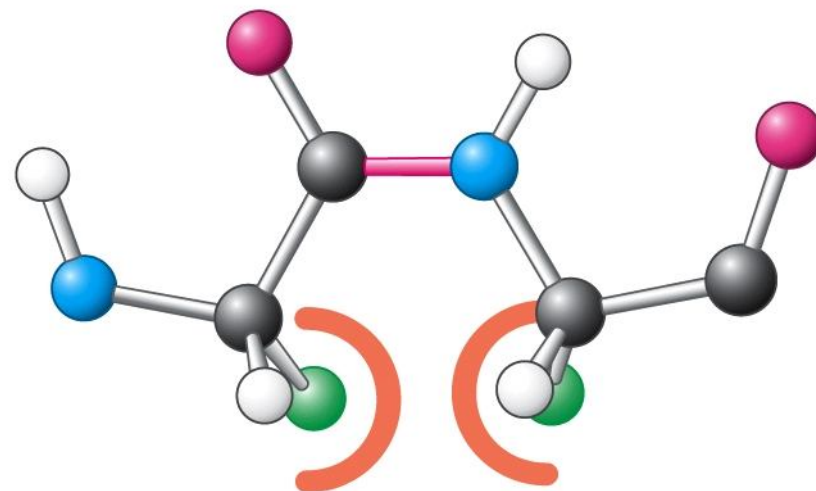
Η cis διάταξη δεν ευνοείται λόγω

στεreoχημικής παρεμπόδισης

(προβλημάτων χωροδιάταξης) των πλευρικών αλυσίδων R



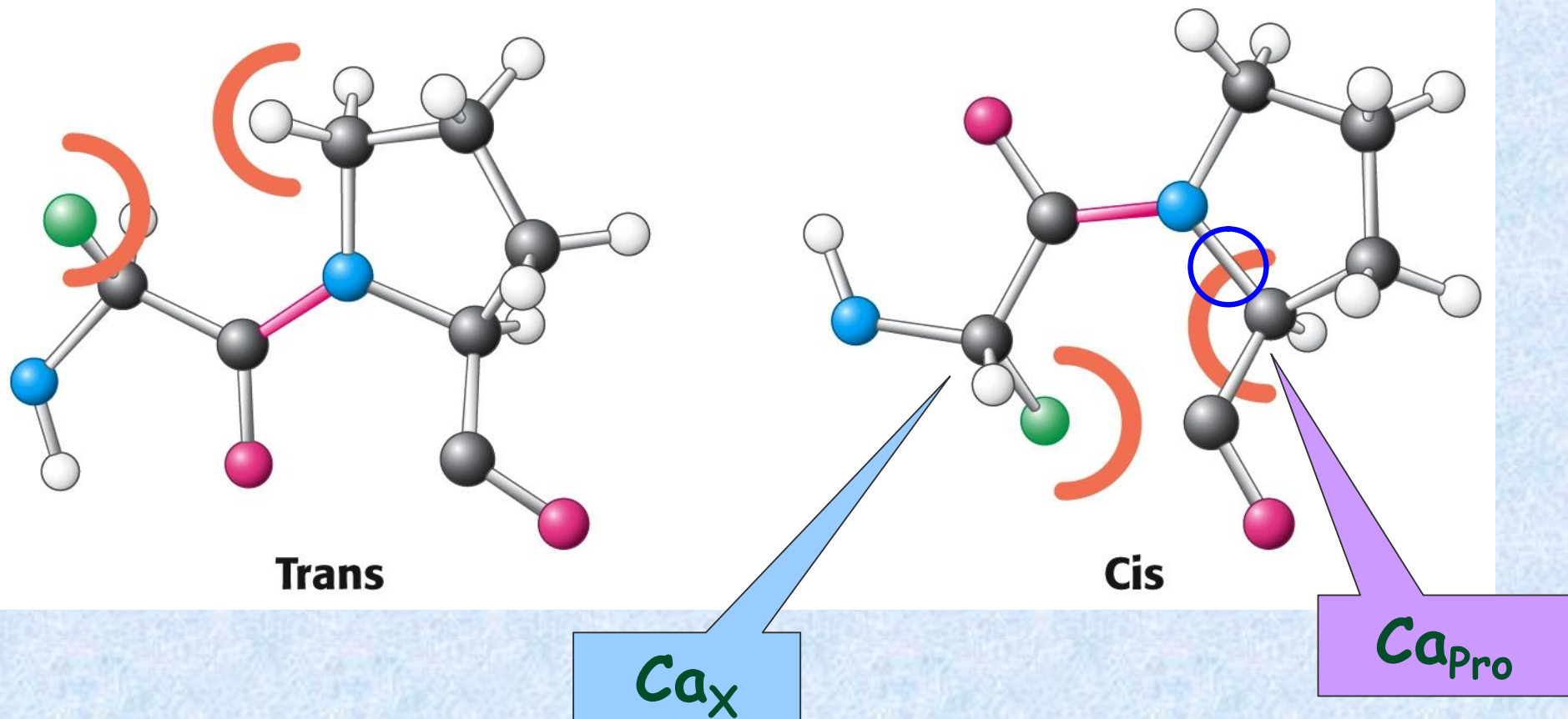
Trans



Cis

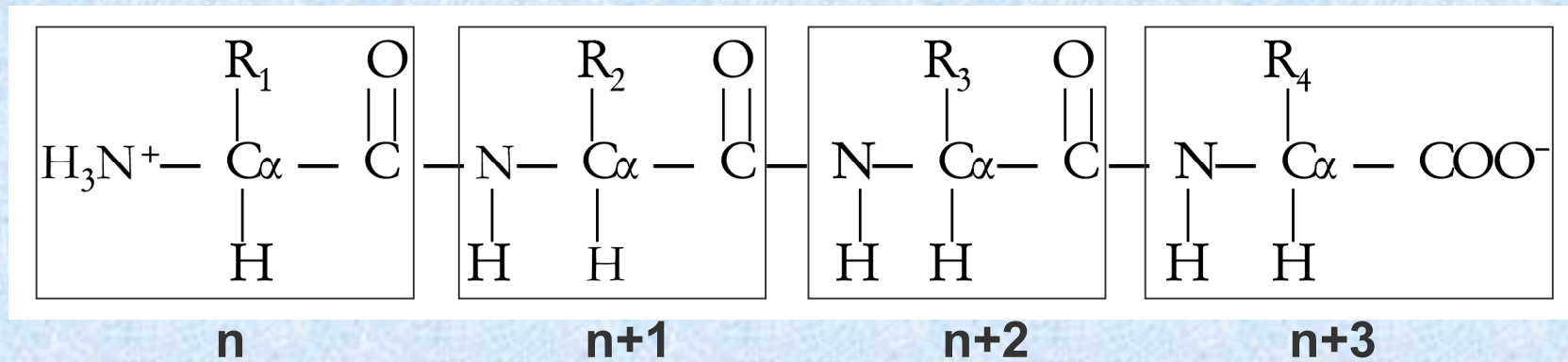
Πεπτιδικός δεσμός μεταξύ οποιουδήποτε αμινοξέος (X) και Pro (X-Pro)

Στην Pro λόγω του κλειστού δακτυλίου R με την α-αμινομάδα υπάρχει μοναδικός τρόπος διάταξης σε σχέση με το προηγούμενο αμινοξύ σε πεπτιδικό δεσμό.



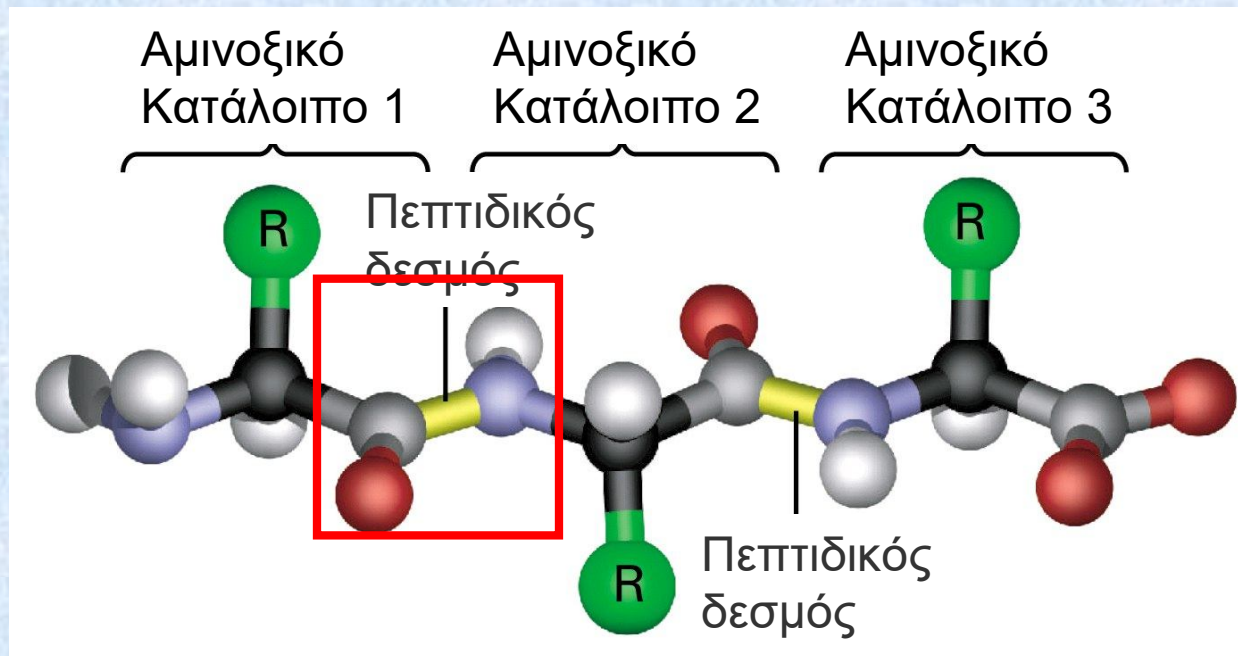
Πρόβλημα χωροδιάταξης και στις 2 διαμορφώσεις.
Προτιμάται η **cis**

Αμινοξικά κατάλοιπα



Οι μονάδες που περιλαμβάνουν τα άτομα που περικλείονται από τις συνεχείς γραμμές παραπάνω ονομάζονται **αμινοξικά κατάλοιπα** (aminoacid residues)

Αμινοξικά κατάλοιπα



Η επαναλαμβανόμενη μονάδα σε επίπεδο ακολουθίας στις πρωτεΐνες είναι το αμινοξικό κατάλοιπο

**Η πρωτεϊνική βάση δεδομένων
Protein data bank (PDB)**

Τι περιέχει η PDB

Η PDB είναι μια βάση δεδομένων που περιέχει αρχεία με ονόματα συνδυασμούς τριών γραμμάτων ή αριθμών (π.χ. 1M0U), τα οποία περιέχουν συντεταγμένες ατόμων λυμένων δομών ή θεωρητικών μοντέλων πρωτεϊνών, νουκλεϊκών οξέων και συμπλόκων τους με μικρά μόρια, καθώς και πειραματικά ή θεωρητικά στοιχεία για την λύση ή τον υπολογισμό των δομών.

Η κεντρική ιστοσελίδα της PDB είναι :

www.pdb.org

Ένα αρχείο από την PDB

```

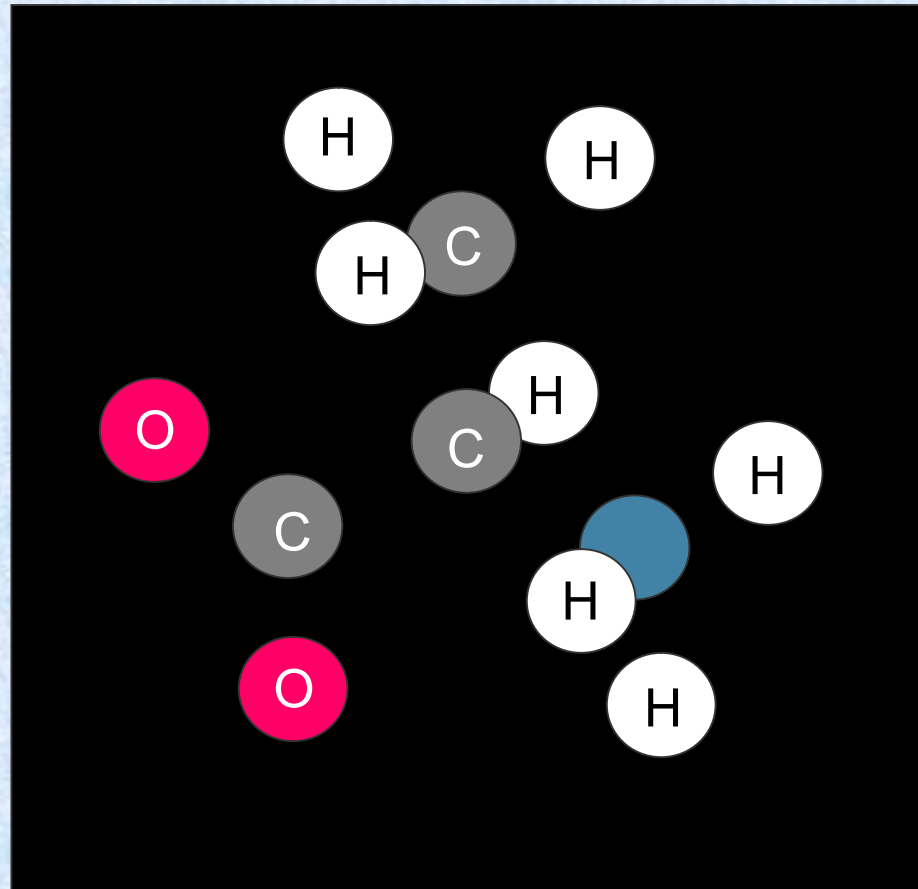
G protein
database
                    G
                    fivth.com

HEADER      PHOSPHOTRANSFERASE      18-AUG-92      1SHA
COMPND      V-SRC TYROSINE KINASE TRANSFORMING
COMPND      2  PROTEIN (PHOSPHOTYROSINE RECOGNITION
COMPND      3  DOMAIN SH2) (E.C.2.7.1.112) COMPLEX
COMPND      4  WITH PHOSHOPEPTIDE A (TYR-VAL-PRO-
COMPND      5  MET-LEU,PHOSPHORYLATED TYR)
SOURCE      ROUS SARCOMA VIRUS (SCHMIDT-RUPPIN
SOURCE      2  STRAIN A)
AUTHOR      G.WAKSMAN,J.KURIYAN
REVDAT      1  31-OCT-93 1SHA      0
JRNL        AUTH      G.WAKSMAN,D.KOMINOS,S.C.ROBERTSON
JRNL        AUTH 2    N.PANT,D.BALTIMORE,R.B.BIRGE
JRNL        AUTH 3    D.COWBURN,H.HANAFUSA, B.J.MAYER
JRNL        AUTH 4    M.OVERDUIN,M.D.RESH,C.B.RIOS
JRNL        AUTH 5    L.SILVERMAN, J.KURIYAN
JRNL        TITL      CRYSTAL STRUCTURE OF THE
JRNL        TITL 2    PHOSPHOTYROSINE RECOGNITION
```

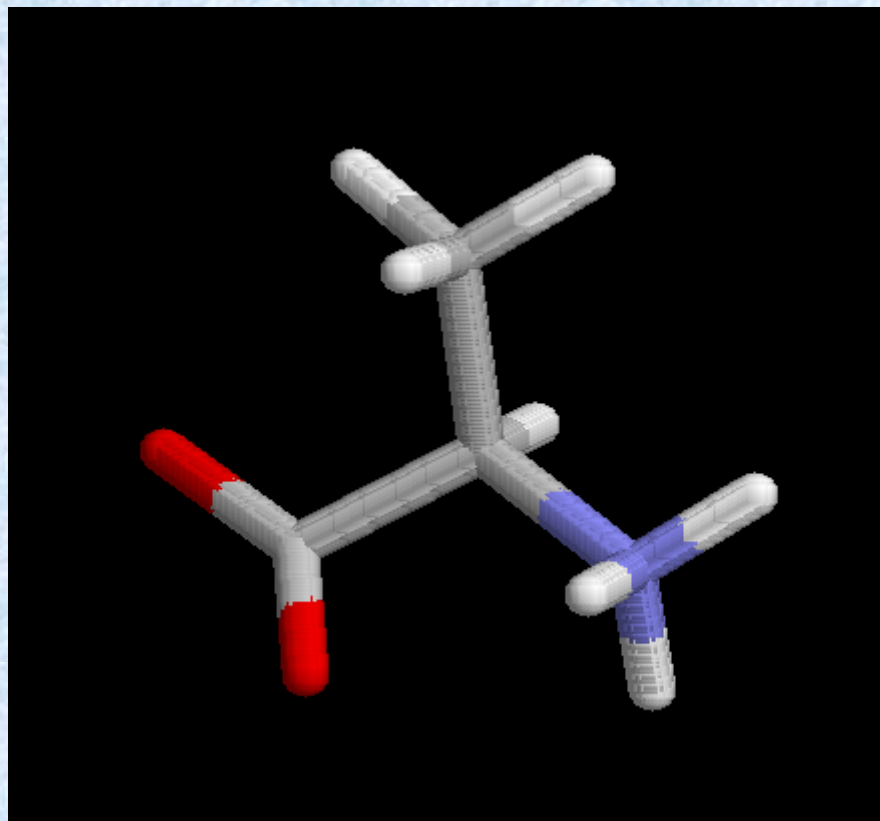
Μερικοί τρόποι γραφικής αναπαράστασης δομών

Γραφική αναπαράσταση μοντέλων

Στην αρχή έχουμε ένα σύνολο συντεταγμένων (PBD) το οποίο μας ορίζει τη σχετική θέση των κέντρων των ατόμων

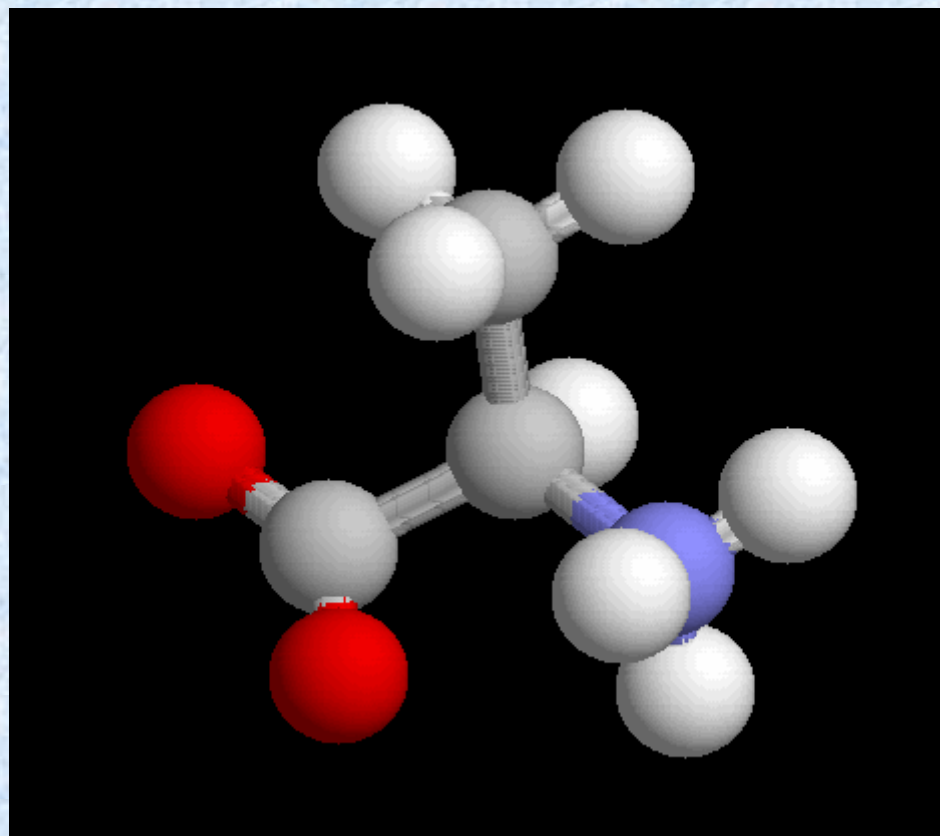


Γραφική αναπαράσταση μοντέλων



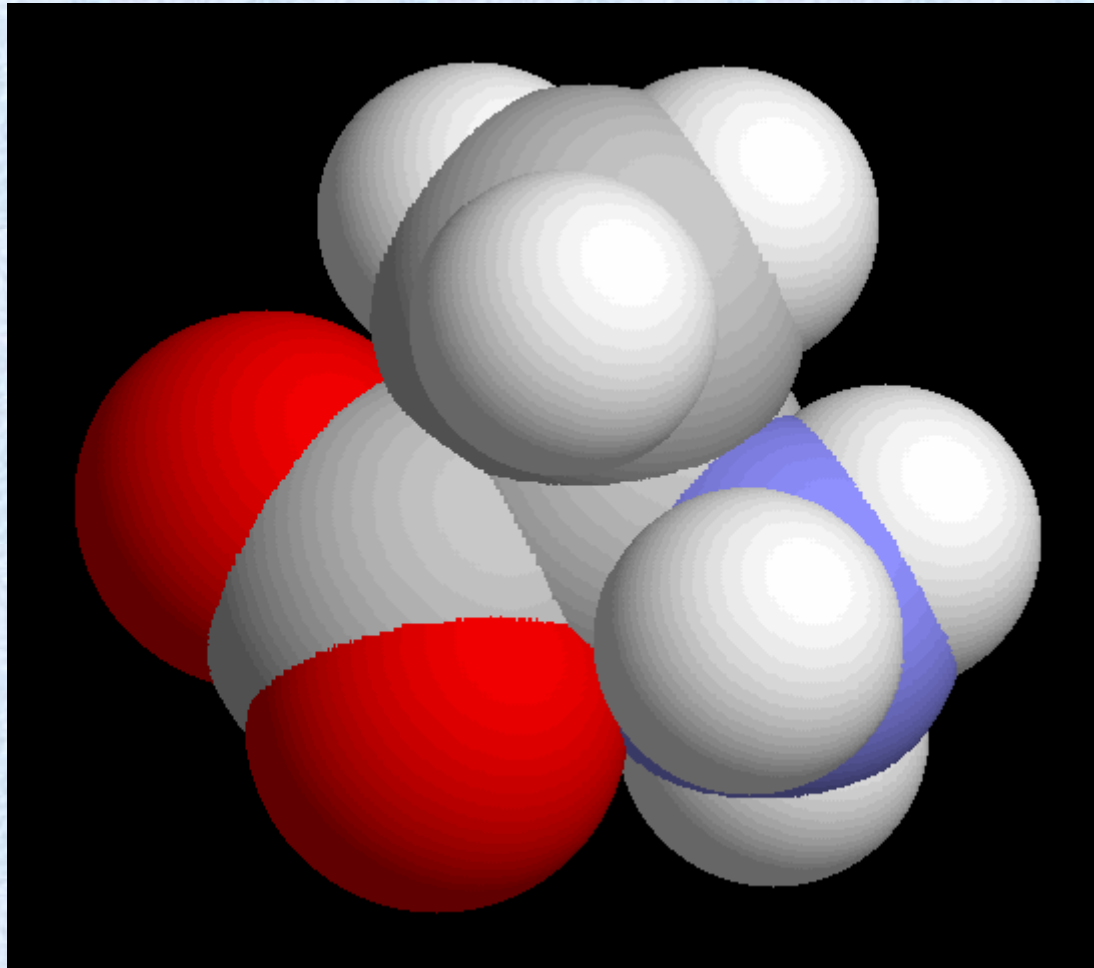
Σκελετικά μοντέλα (skeletal models): φαίνονται μόνο οι δεσμοί μεταξύ των κέντρων των ατόμων, με τα σωστά σχετικά μήκη. Το χρώμα των δεσμών «μοιράζεται» και αντιστοιχεί στο χρώμα των ατόμων

Γραφική αναπαράσταση μοντέλων



Μοντέλα σφαιρών και ράβδων (ball-and-stick models) :
τα άτομα σχεδιάζονται ως σφαίρες, με ακτίνα μικρότερη από
την ακτίνα Van der Waals τους, και οι ράβδοι
αντιπροσωπεύουν τους δεσμούς

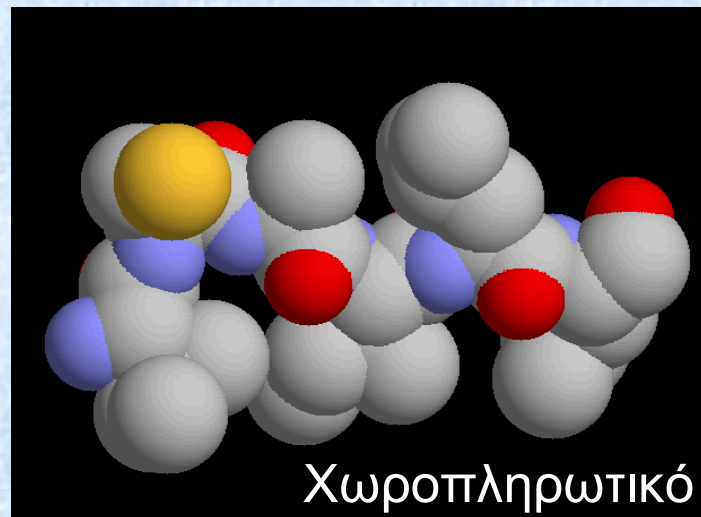
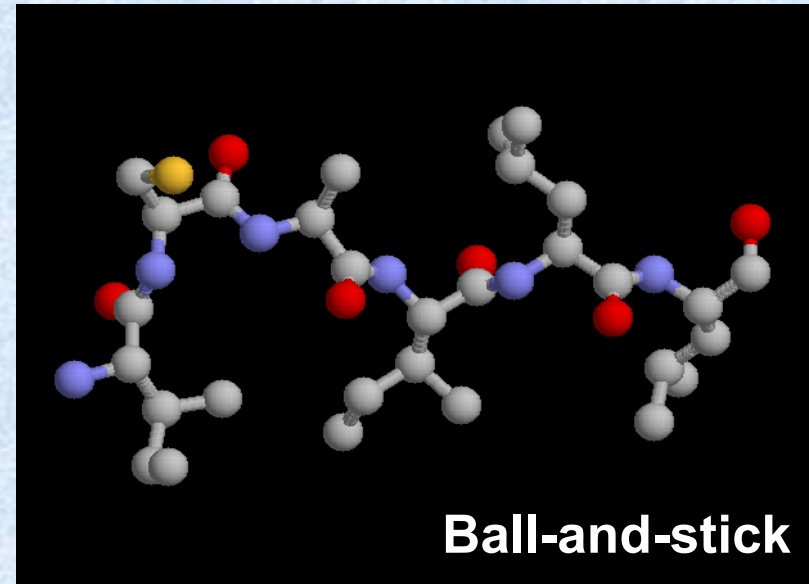
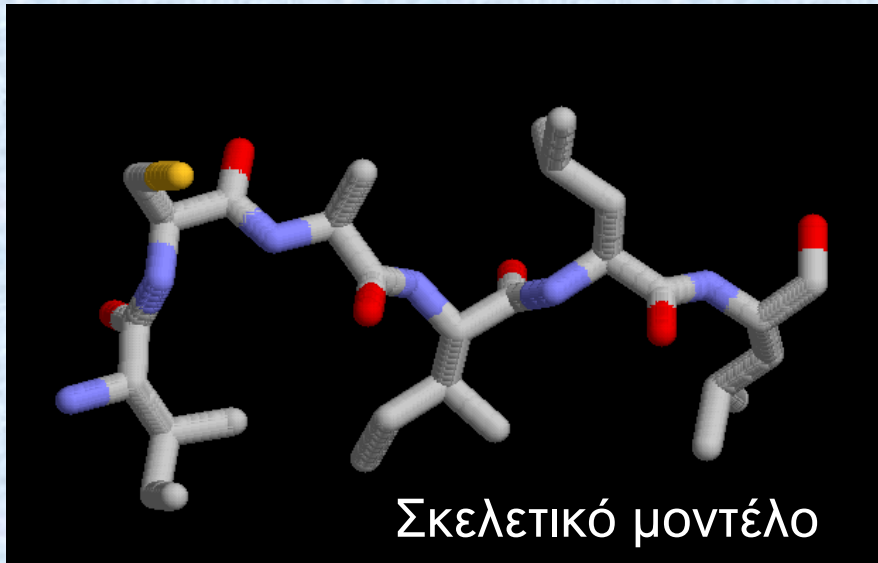
Γραφική αναπαράσταση μοντέλων



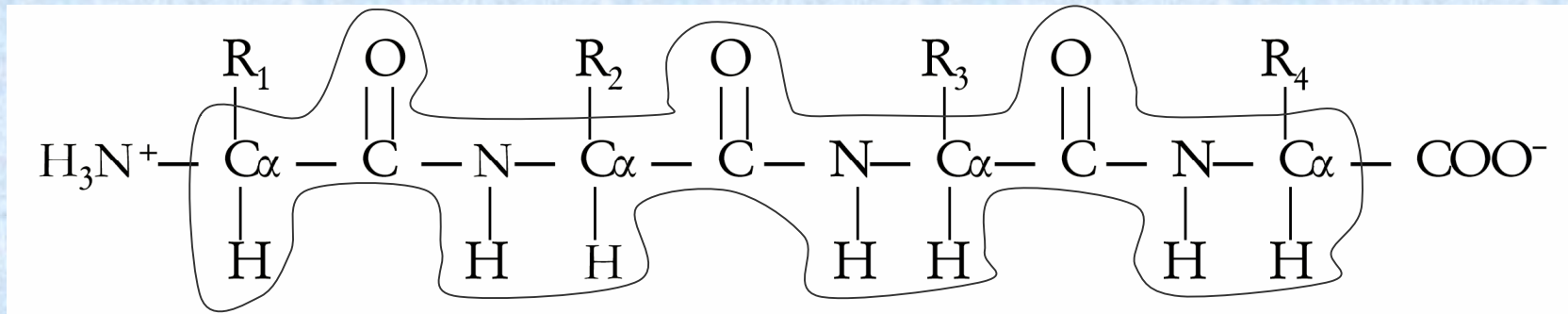
Χωροπληρωτικά μοντέλα (space-fill models): τα άτομα έχουν την ακτινα van der Waals τους

Γραφική αναπαράσταση μοντέλων

Πολυπεπτιδική αλυσίδα

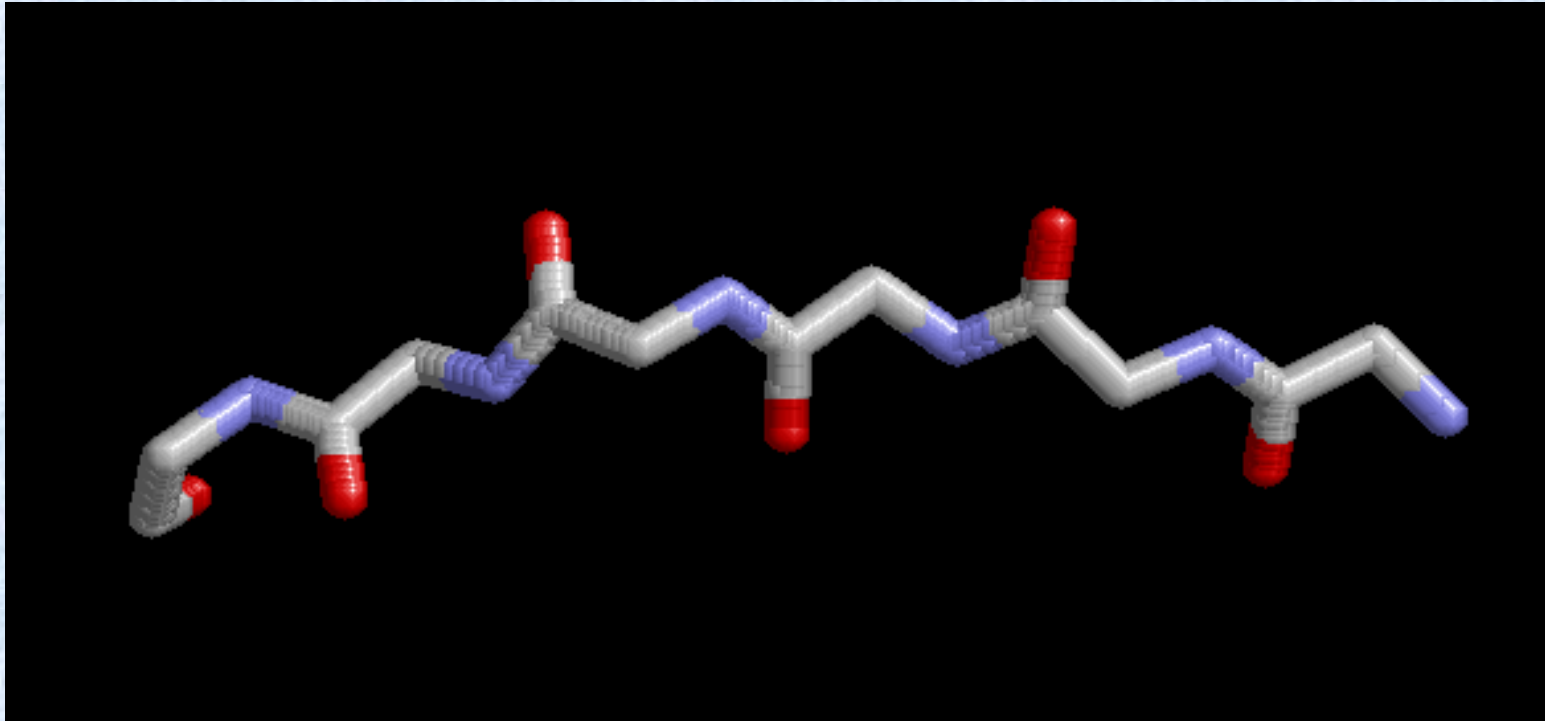


Κύρια αλυσίδα



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

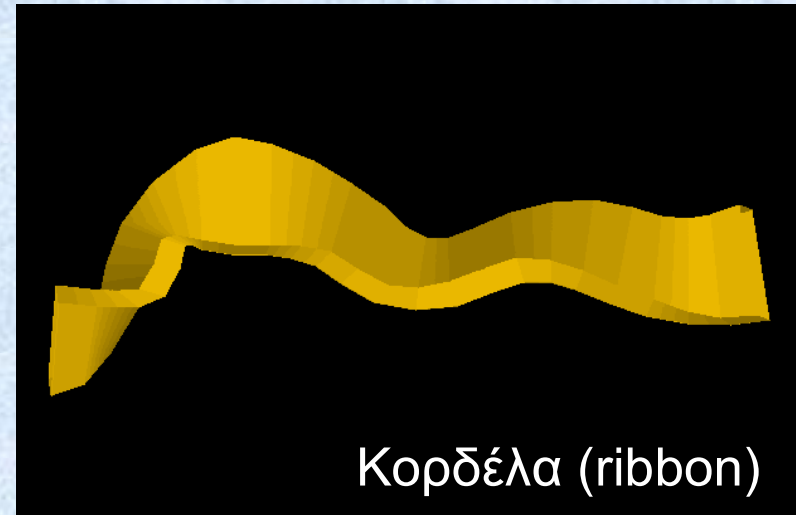
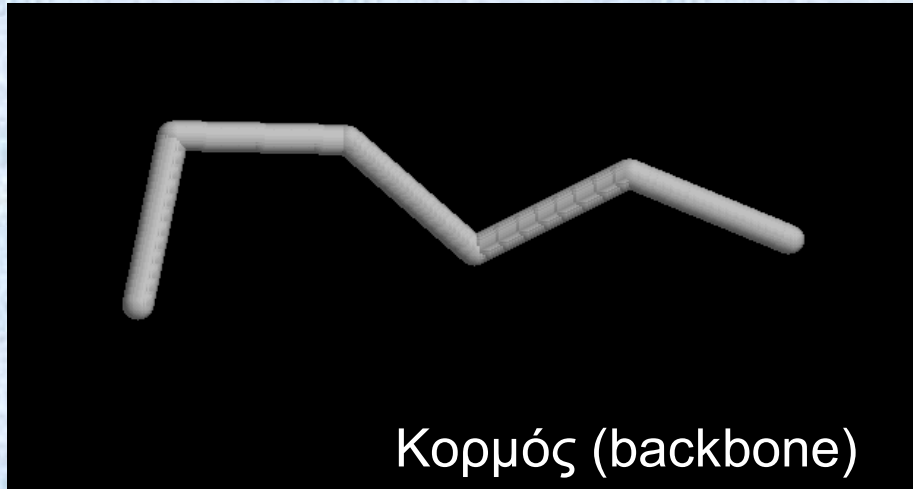
Κύρια αλυσίδα



Γραφική αναπαράσταση κύρια αλυσίδας

Γραφική αναπαράσταση μοντέλων

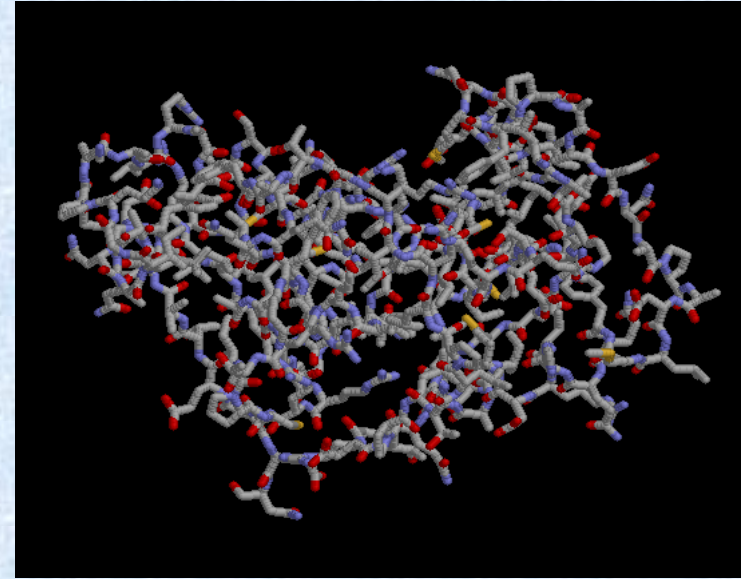
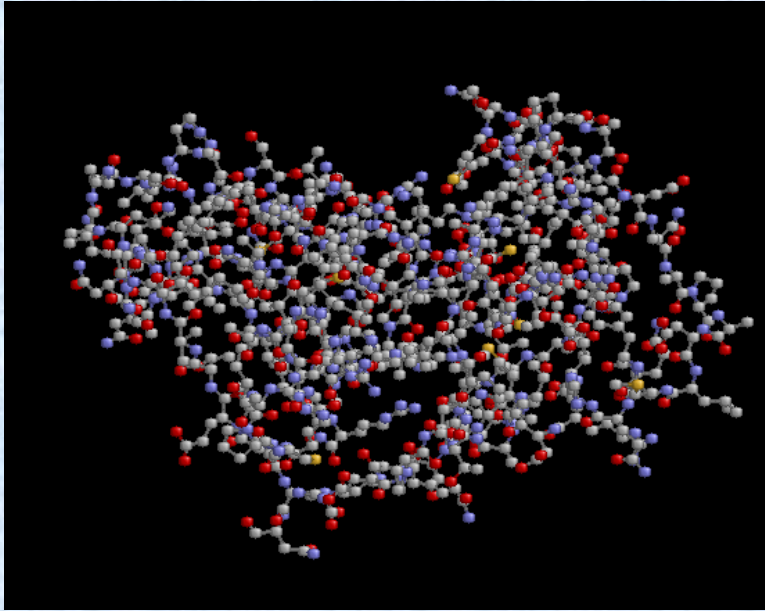
Πολυπεπτιδική αλυσίδα



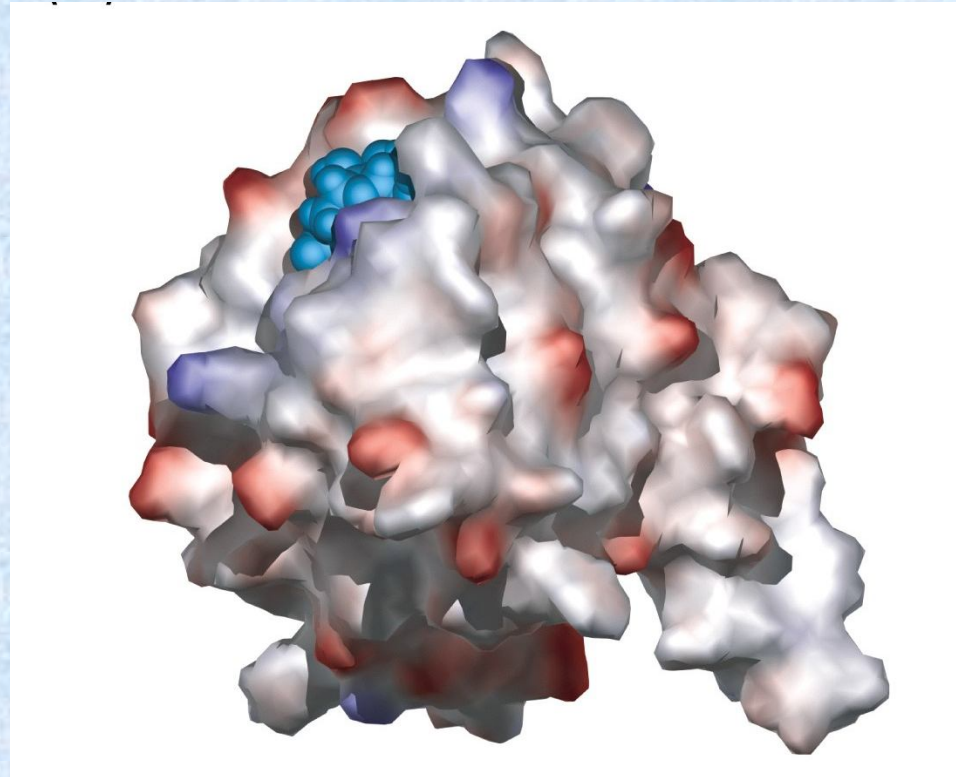
Απλοποιημένες μορφές γραφικής αναπαράστασης πολυπεπτιδικών αλυσίδων: η **αναπαράσταση κορμού** είναι γραμμές που συνδέουν τους α-άνθρακες.

Η αναπαράσταση **κορδέλας** είναι ένα cartoon της πολυπεπτιδικής αλυσίδας που περνά **ανάμεσα** από τα άτομα της κύριας αλυσίδας

Διάφορες αναπαραστάσεις της ίδιας πρωτεΐνης



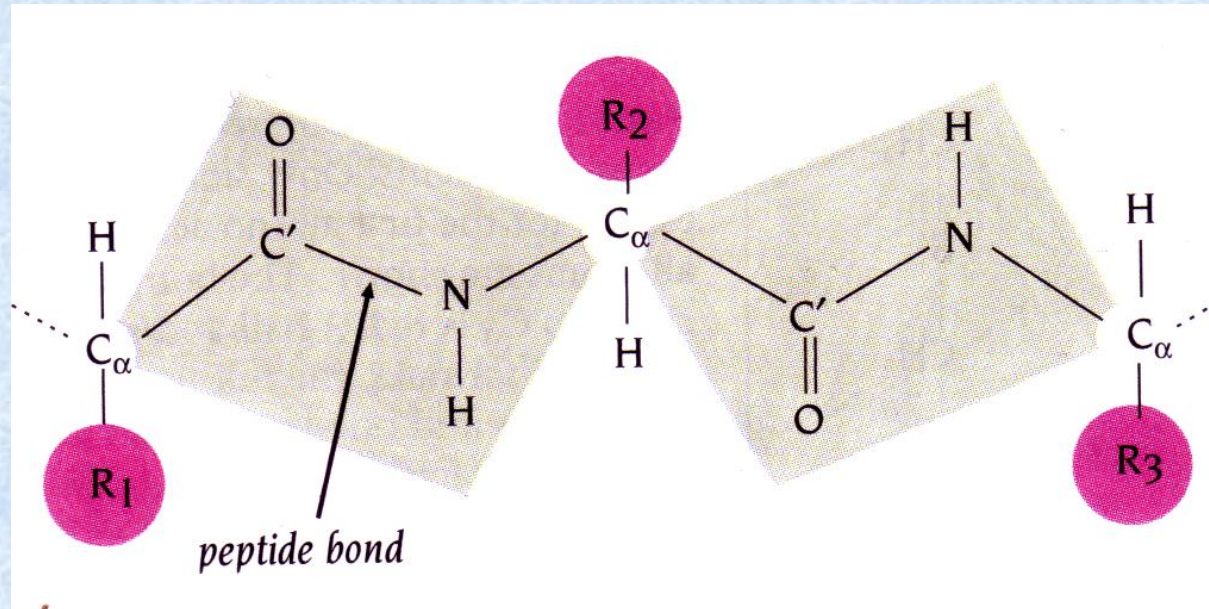
Επιφανειακά μοντέλα



Τα επιφανειακά μοντέλα δείχνουν χαρακτηριστικά της επιφάνειας των πρωτεϊνικών μορίων. Στο σχήμα φαίνεται ένα επιφανειακό μοντέλο «πρόσβασης διαλύτη» (solvent-accessible)

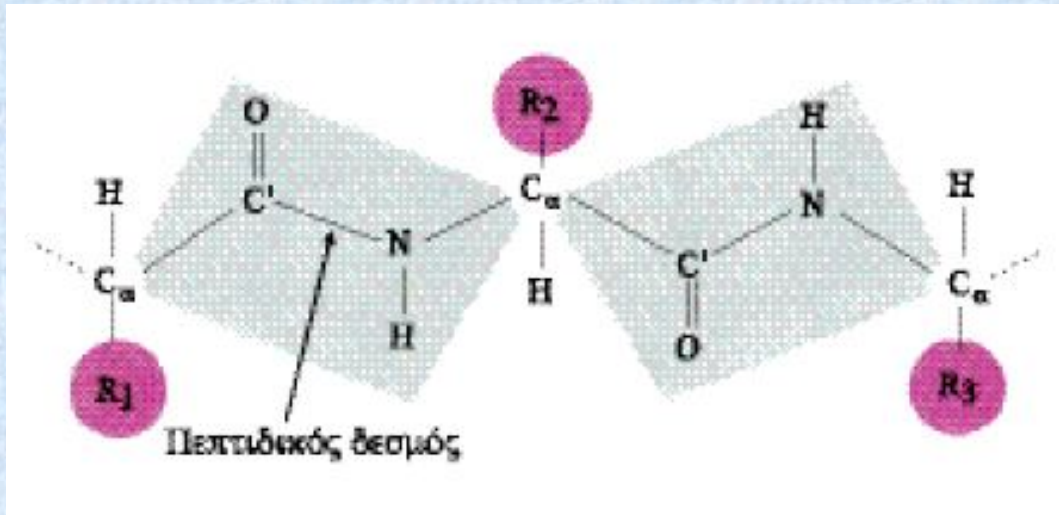
Η διαμόρφωση της πεπτιδικής αλυσίδας

Η πεπτιδική ομάδα

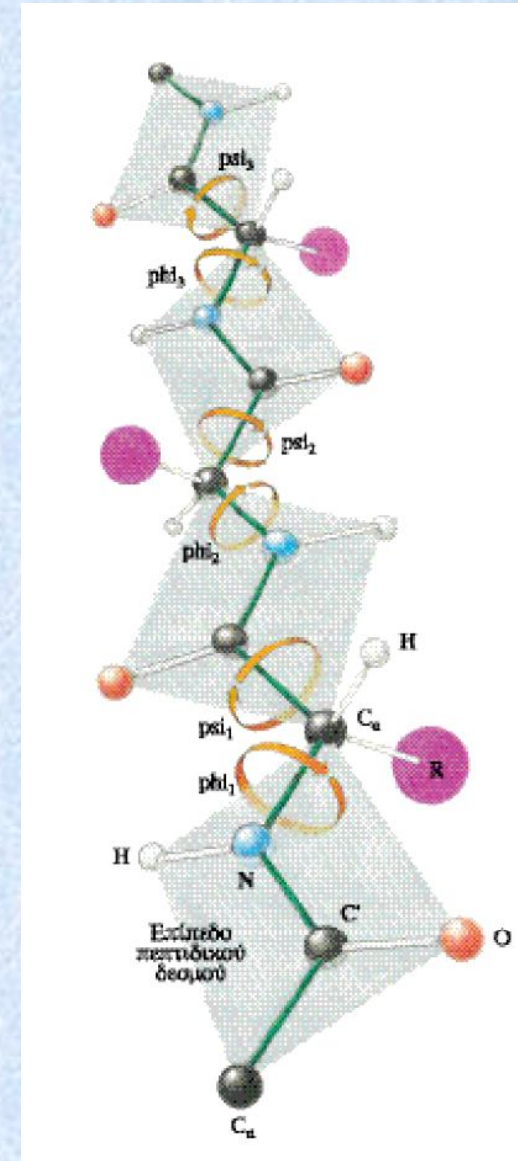


Κάθε πεπτιδική ομάδα σε μια πολυπεπτιδική αλυσίδα περιλαμβάνει το C_α άτομο και την καρβονυλική ομάδα του καταλοίπου n μαζί με την ομάδα NH και τον C_α του καταλοίπου $n+1$

Πεπτιδικός δεσμός και διαμόρφωση



Η γεωμετρία του πεπτιδικού δεσμού καθορίζει τους βαθμούς ελευθερίας του κορμού της πολυπεπτιδικής αλυσίδας



Γωνίες ϕ και ψ

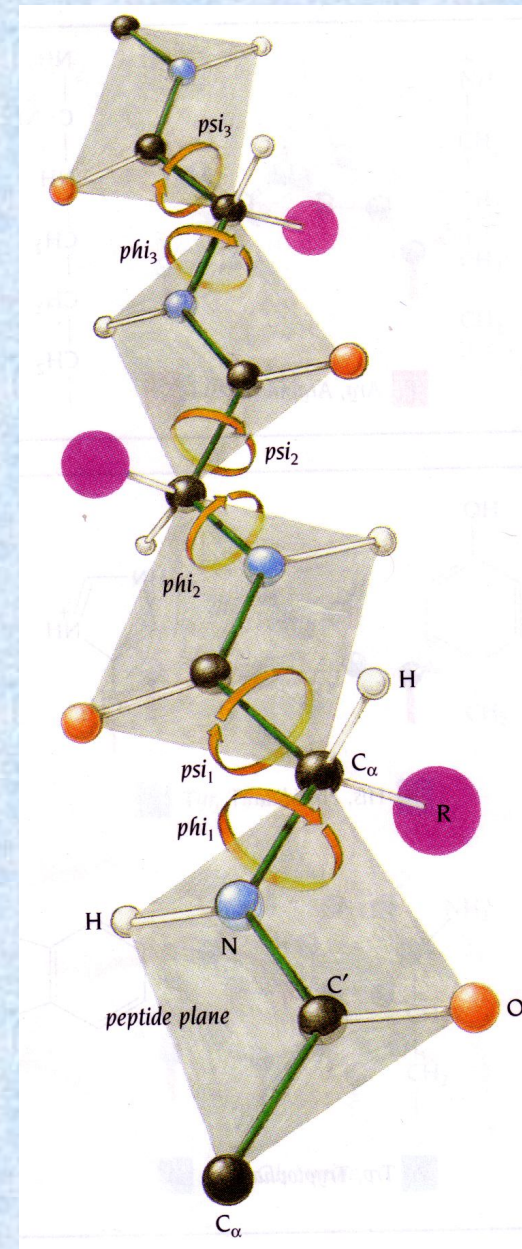
Εφόσον οι πεπτιδικές ομάδες είναι επίπεδες και πρακτικά άκαμπτες, η κύρια αλυσίδα έχει μόνο δύο βαθμούς ελευθερίας, τις περιστροφές γύρω από τους δεσμούς $C_\alpha - C'$ και $N - C_\alpha$

Εξ' ορισμού,

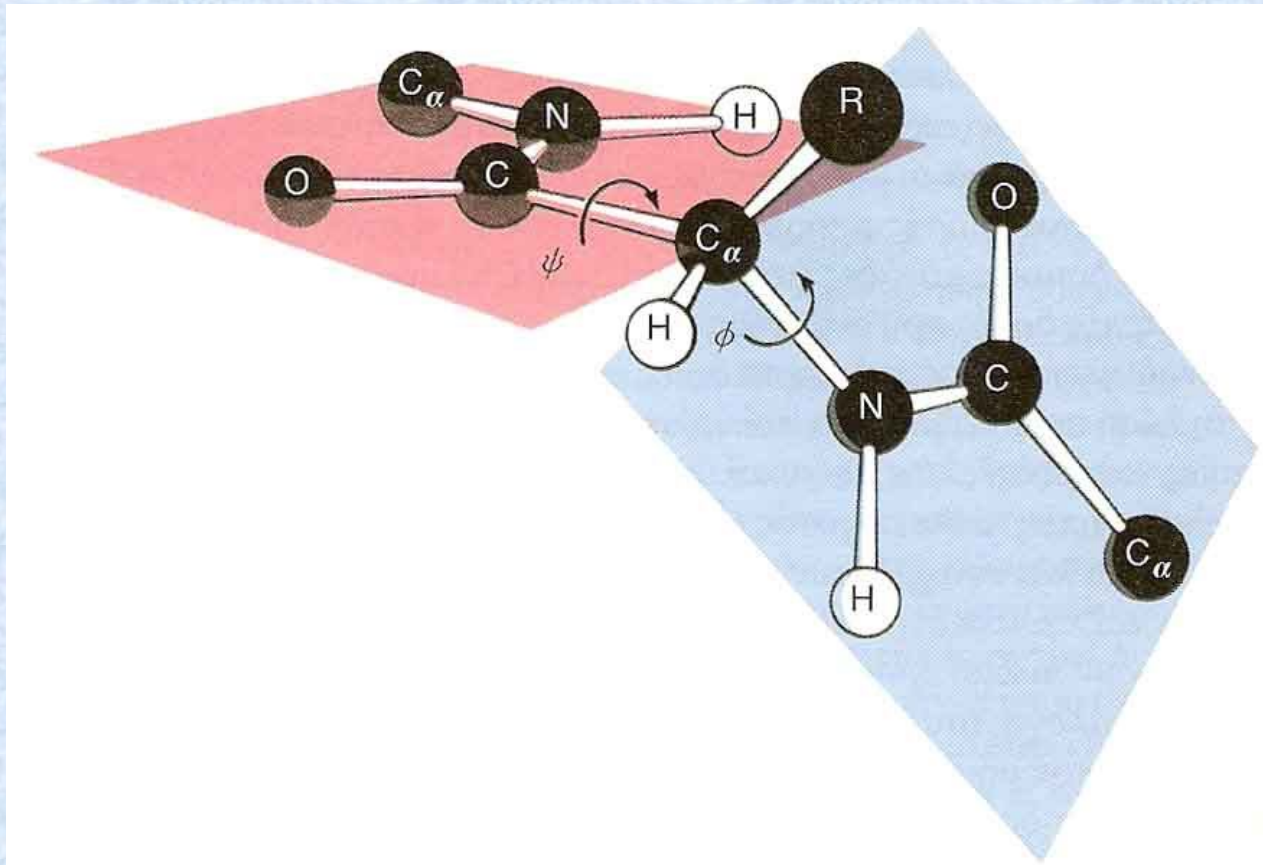
η δίεδρη γωνία γύρω από το δεσμό $N - C_\alpha$ ονομάζεται ϕ

και

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



Παράδειγμα γωνίας μεταξύ διαδοχικών αμινοξέων σε ένα πεπτίδιο

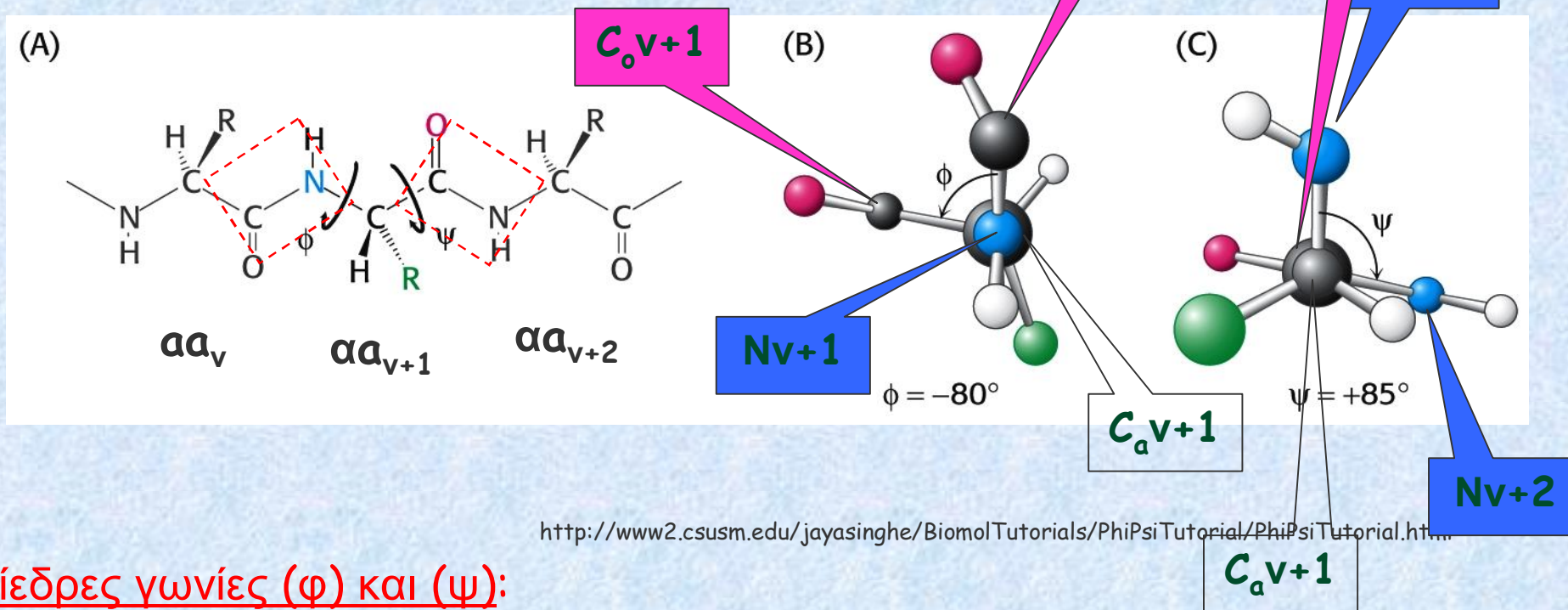


Περιστροφή δεσμών σε ένα πολυπεπτίδιο



Οι δεσμοί αμινομάδας και C_{α} & καρβονυλομάδας και C_{α} είναι απλοί δεσμοί και επιτρέπουν περιστροφή

Η ελευθερία περιστροφής επιτρέπει στις πρωτεΐνες να συσπειρωθούν διαφορετικά εμφανίζοντας αντίστοιχες γωνίες ϕ και ψ



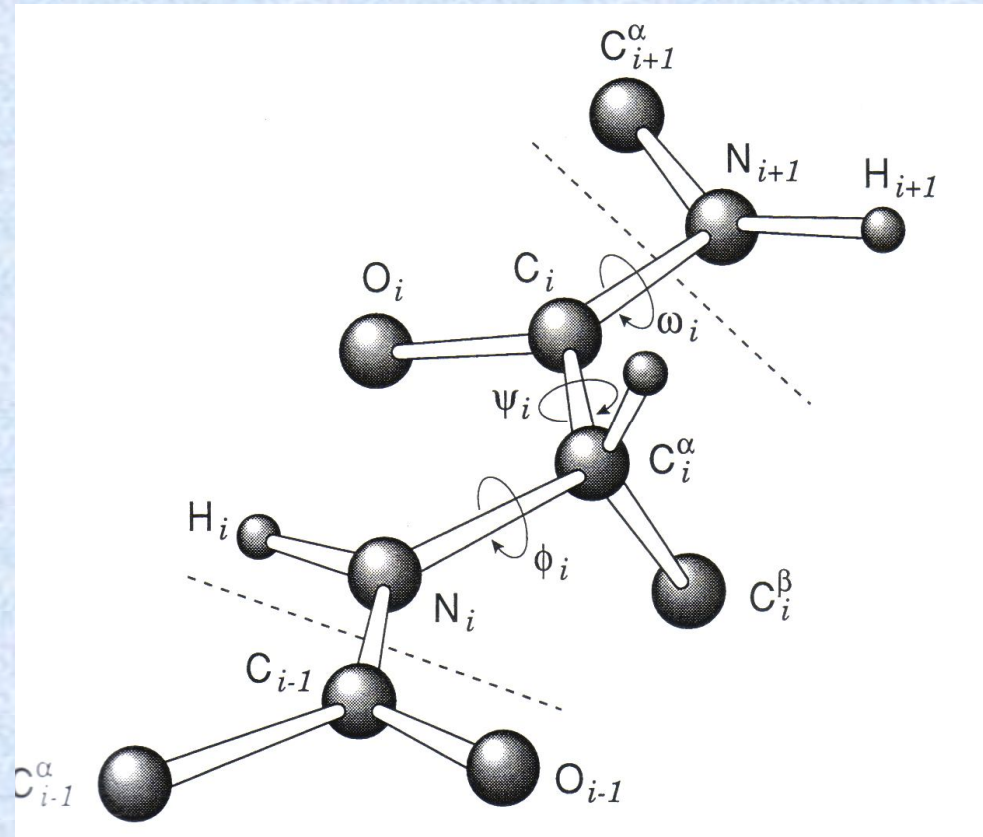
Διέδρες γωνίες (ϕ) και (ψ):

μέτρηση της περιστροφής γύρω από έναν δεσμό
τιμές μεταξύ -180° & $+180^\circ$

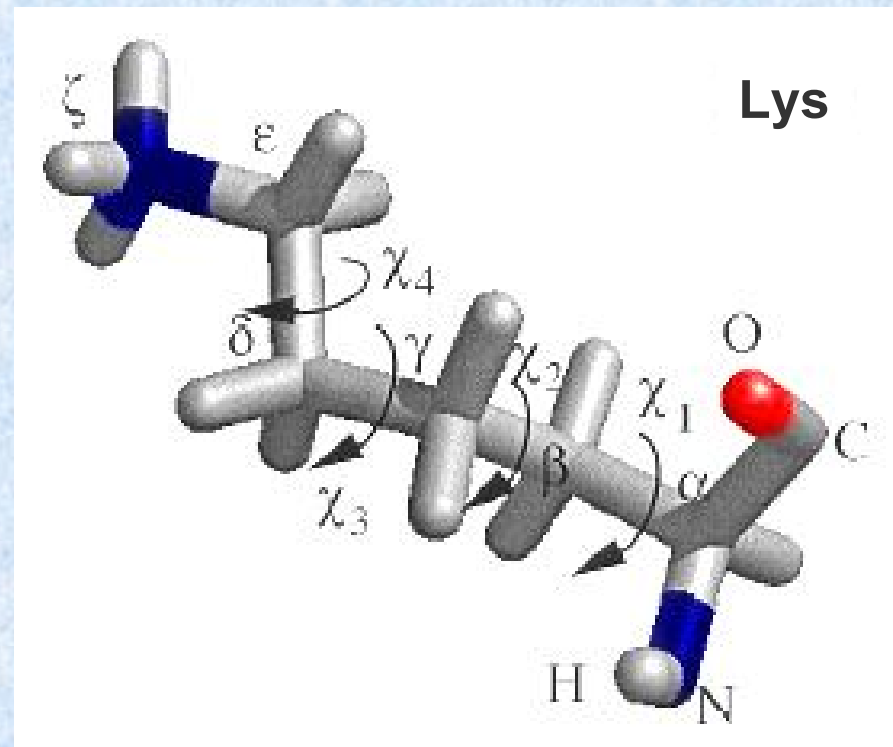
Γωνίες ϕ και ψ

Γνωρίζοντας με ακρίβεια τις γωνίες ϕ και ψ για κάθε αμινοξικό κατάλοιπο μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας σημαίνει ότι γνωρίζουμε την ακριβή **στεreoδιαμόρφωση** του κορμού της αλυσίδας στον χώρο.

Με άλλα λόγια οι γωνίες ϕ και ψ ορίζουν μονοσήμαντα τη δομή του κορμού μιας πρωτεΐνης.



Στερεοδιαμορφώσεις των πλευρικών αλυσίδων



Οι στερεοδιαμορφώσεις των πλευρικών αλυσίδων ορίζονται από γωνίες στροφής χ_1 , χ_2 , χ_3 . . . , ξεκινώντας από τον C_α.

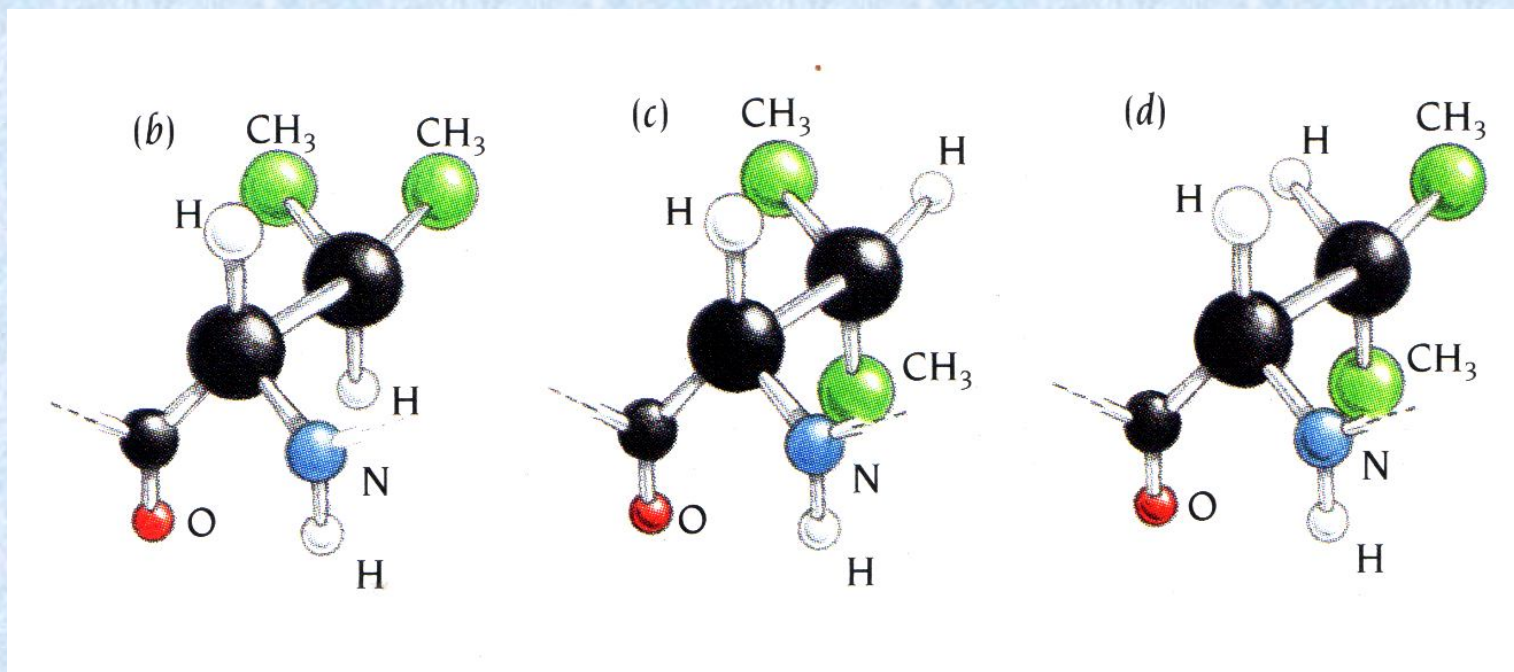
Στερεοδιαμορφώσεις των πλευρικών αλυσίδων

Λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων οι γωνίες αυτές λαμβάνουν προτιμώμενα σύνολα τιμών για κάθε αμινοξύ (εκτός G και A) τα οποία χαρακτηρίζουν ενεργειακά ευνοϊκές στερεοδιατάξεις των πλευρικών αλυσίδων, τα στροφομερή (**rotamers**).

Μία βάση δεδομένων που αποτελείται από το σύνολο των rotamers για κάθε αμινοξύ ονομάζεται βιβλιοθήκη των rotamer και χρησιμοποιείται κατά κόρον στην ερμηνεία χαρτών ηλεκτρονικής πυκνότητας και στην μοντελοποίηση πρωτεϊνικών δομών.

Επειδή η τοπική διαμόρφωση της κύριας αλυσίδας επηρεάζει τις διαμορφώσεις των πλευρικών αλυσίδων (π.χ. η χ_1 δεν έχει σχεδόν ποτέ την τιμή $+60^\circ$ σε κατάλοιπα ελίκων), δημιουργείται ένα άλλο σύνολο γωνιών που περιλαμβάνει στερεοδιαμορφώσεις που προτιμούνται για κάθε τοπική δομή κύριας αλυσίδας και ονομάζεται βιβλιοθήκη των backbone-related rotamer

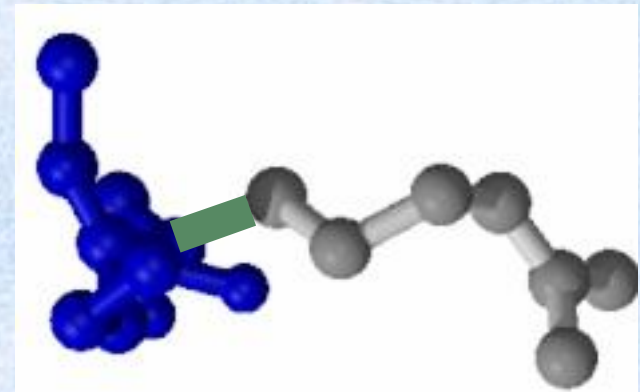
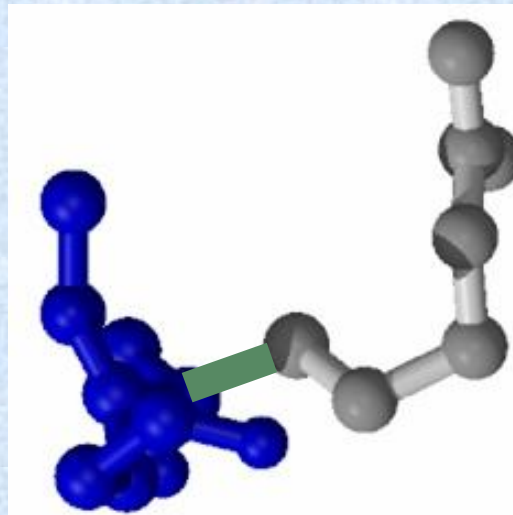
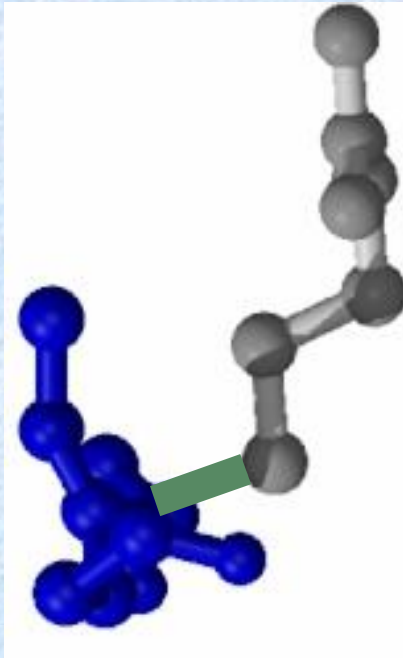
Τα rotamers της βαλίνης



Η πλευρική ομάδα της βαλίνης έχει τρία rotamers

Ποιο από τα τρία είναι πιο σταθερό ενεργειακά;

Rotamers αργινίνης



Τρία από τα 12 rotamers της αργινίνης

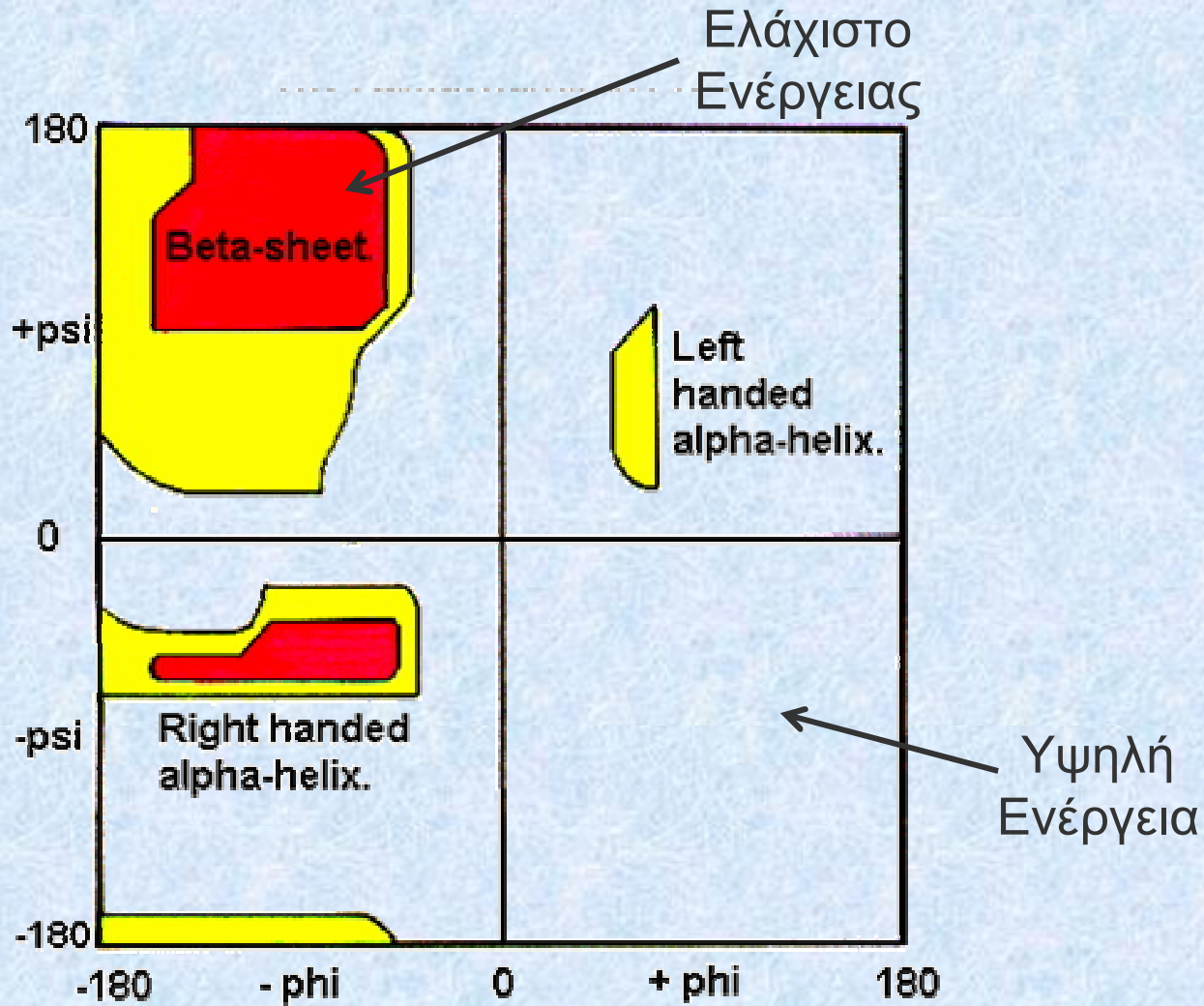
Διάγραμμα Ramachandran

Είναι όλα τα πιθανά ζεύγη γωνιών ϕ , ψ επιτρεπτά για κάθε πιθανό διπεπτίδιο (άρα και για κάθε πολυπεπτιδική αλυσίδα);

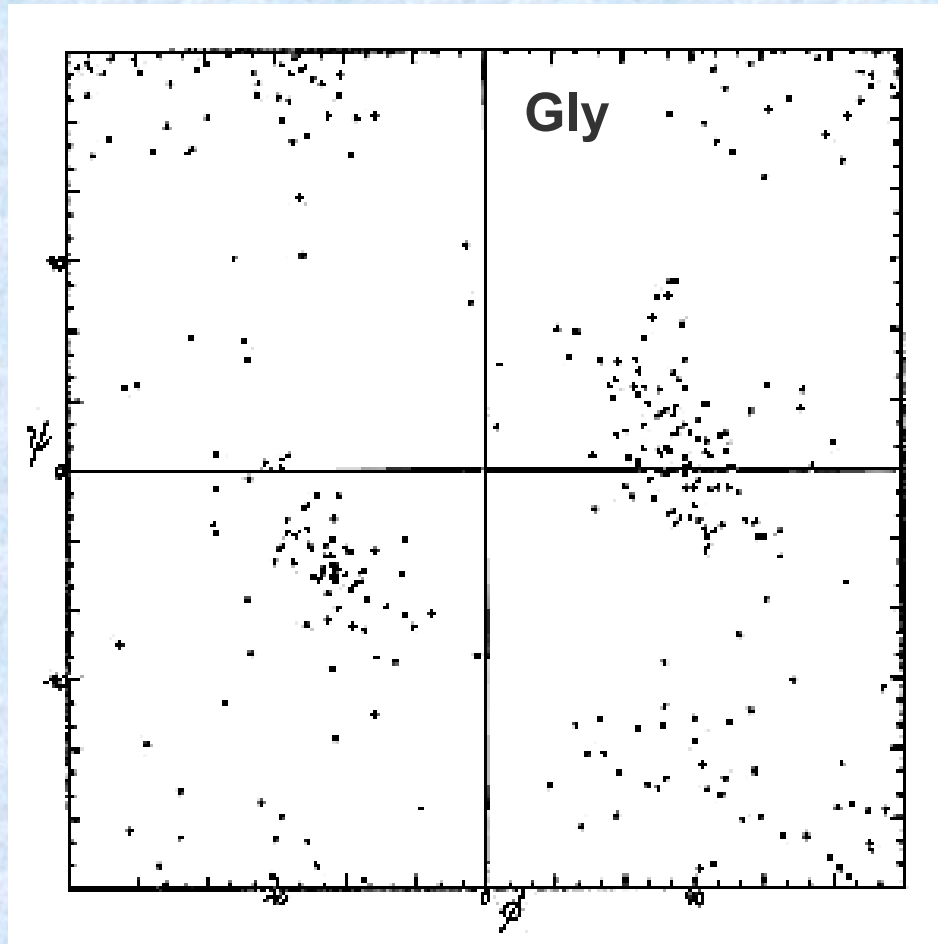
Την ερώτηση αυτή απάντησε ο **Ramachandran** και οι συνεργάτες του στις Ινδίες κάνοντας χρήση μοντέλων όπου τα άτομα ήταν σκληρές σφαίρες με ακτίνες τις ακτίνες Van der Waals.

Τα δισδιάστατα γραφήματα που απεικονίζουν τις επιτρεπτές γωνίες ϕ και ψ ονομάζονται διαγράμματα **Ramachandran**

Διάγραμμα Ramachandran



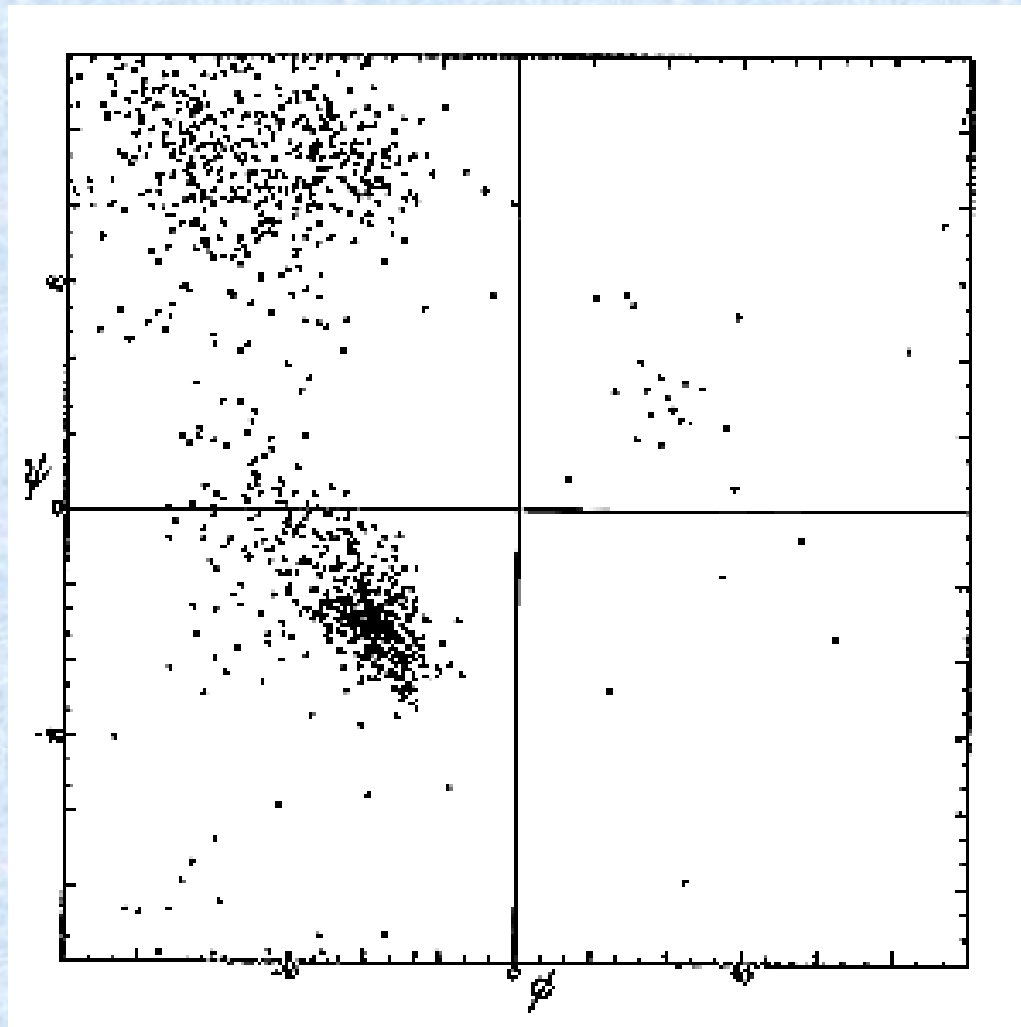
Διάγραμμα Ramachandran



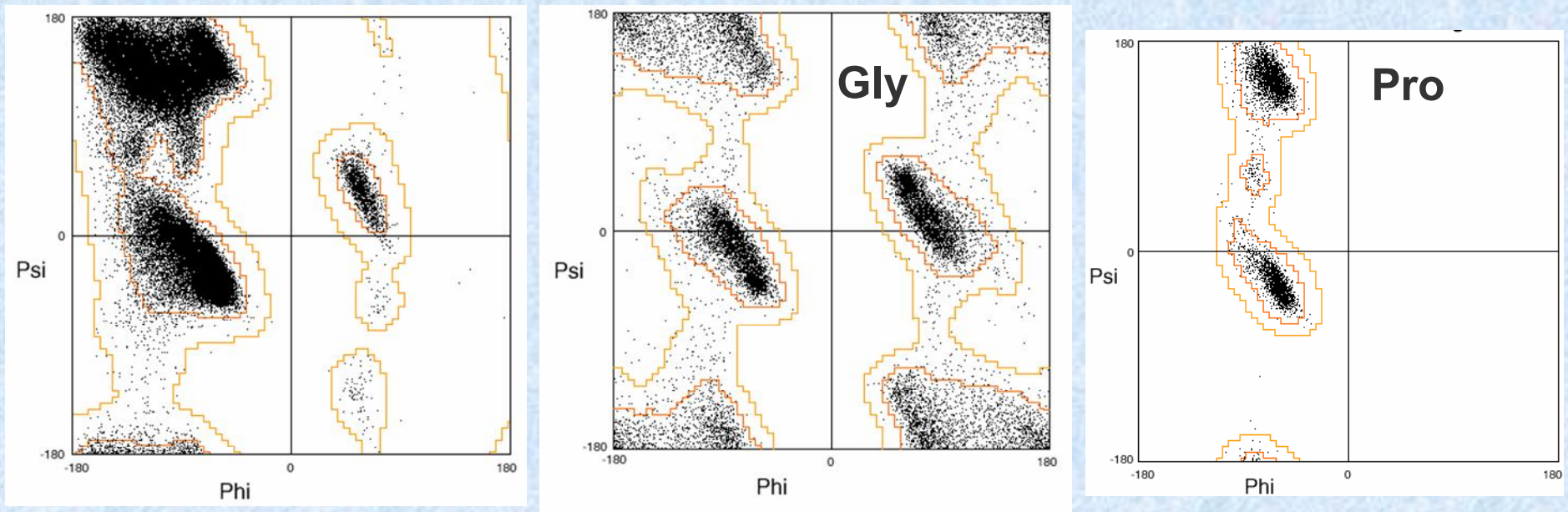
Διάγραμμα Ramachandran
γλυκινών από ένα σύνολο
λυμένων πρωτεϊνών

Διάγραμμα Ramachandran

Διάγραμμα Ramachandran
μιας πρωτεΐνης



Διάγραμμα Ramachandran

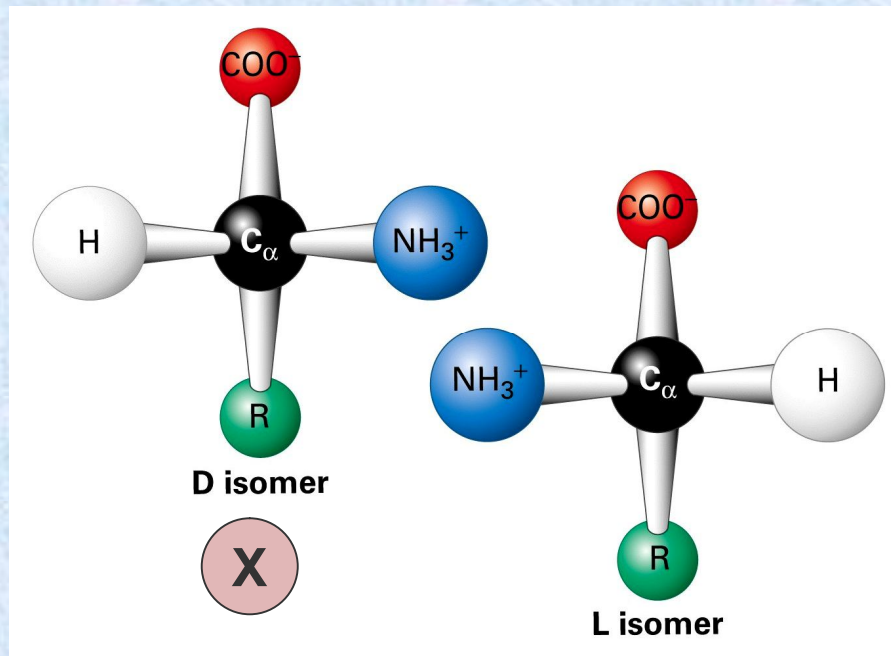


Διαγράμματα Ramachandran από 500 κρυσταλλογραφικά λυμένες δομές πρωτεϊνών για όλα τα τα μη G/P κατάλοιπα (αριστερά) και για τα κατάλοιπα G και P (μέση και δεξιά)

Αμινοξέα: οι δομικοί λίθοι των πρωτεϊνών

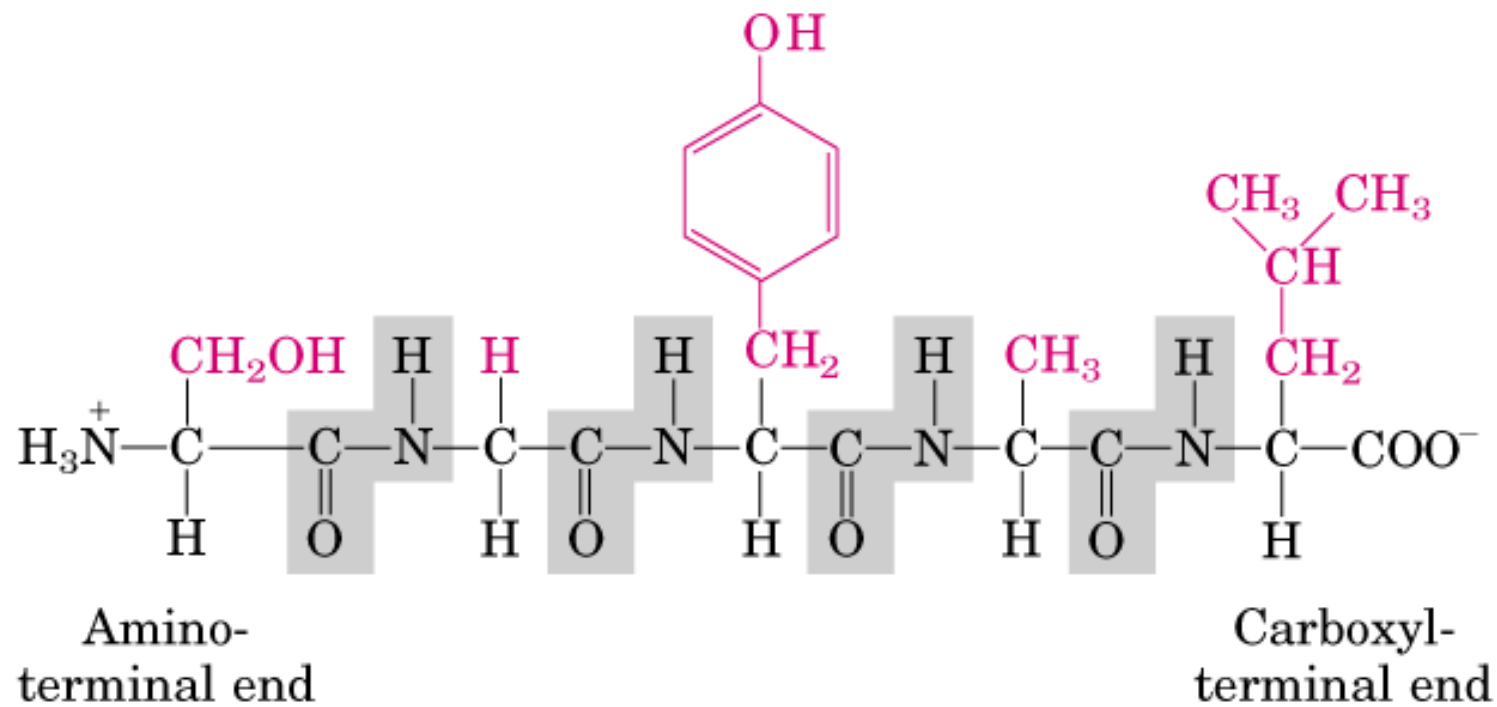
Αμινοξέα

Στα βιολογικά συστήματα οι πρωτεΐνες φτιάχνονται μόνο από L-αμινοξέα

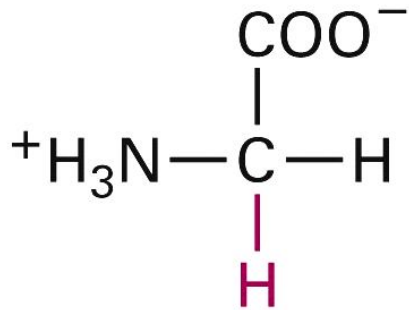


Κανόνας CORN

Όταν κοιτώντας από το H προς τον C_{α} σχηματίζεται η λέξη CORN διαβάζοντας δεξιόστροφα (δείκτες ρολογιού), τότε το αμινοξύ είναι L



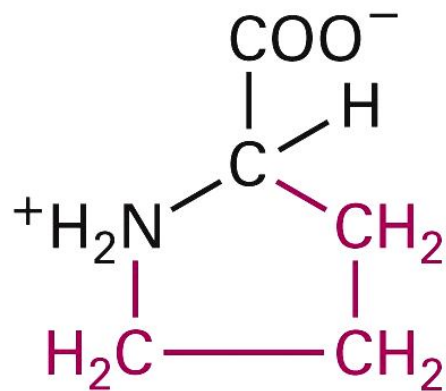
Τα αμινοξέα



**Γλυκίνη
(Gly or G)**

Η γλυκίνη είναι το μόνο αμινοξύ που ο C_α δεν είναι χειρικό κέντρο. Λόγο του $\text{R} = \text{H}$ δεν έχουμε στερεοχημική παρεμπόδιση πλευρικής αλυσίδας και έτσι οι γωνίες ϕ και ψ του αμινοξέος έχουν το μεγαλύτερο εύρος σε σχέση με τα άλλα αμινοξέα.

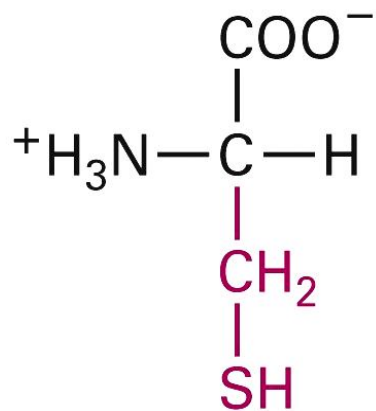
Τα αμινοξέα



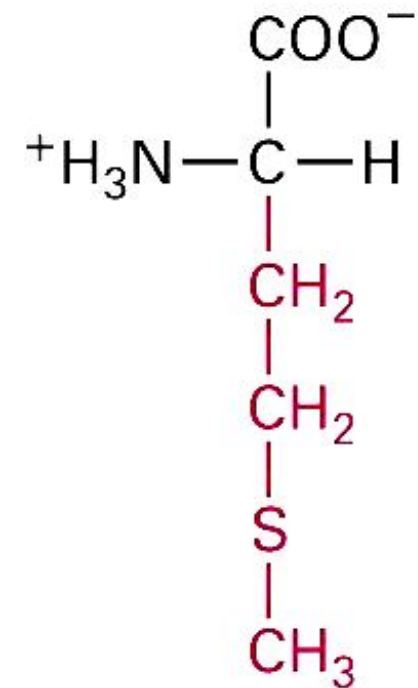
**Προλίνη
(Pro or P)**

Η προλίνη είναι το μόνο αμινοξύ στο οποίο η πλευρική ομάδα συνδέεται και με το N της αμινομάδας, σχηματίζοντας έναν δακτύλιο. Αυτό περιορίζει σημαντικά τις δυνατές φ και ψ γωνίες που μπορεί να έχει το αμινοξύ.

Τα αμινοξέα



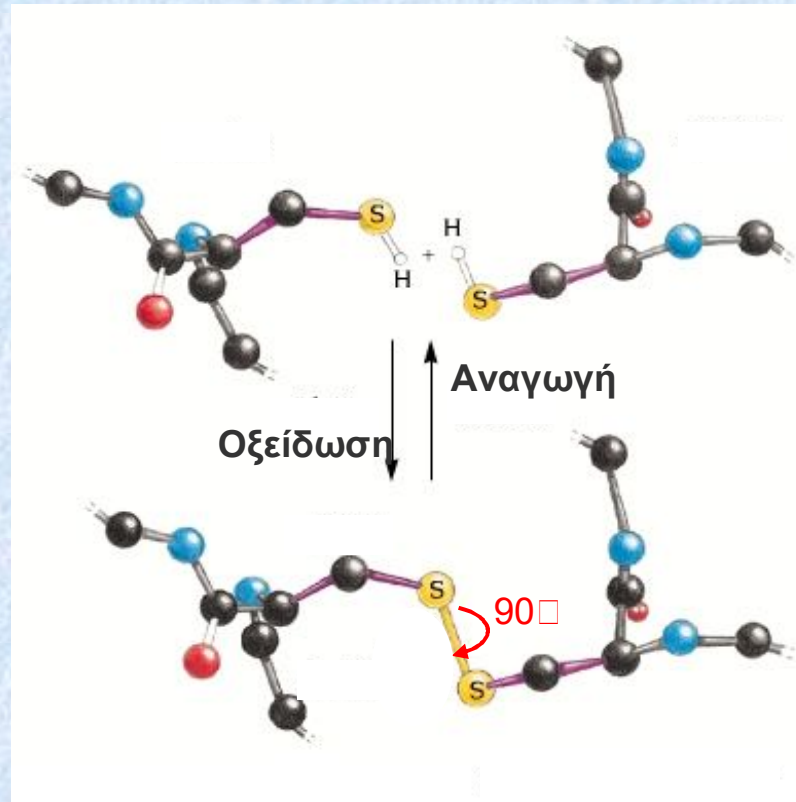
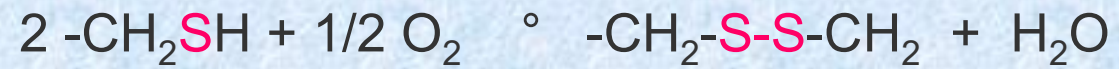
**Κυστεΐνη
(Cys or C)**



**Μεθειονίνη
(Met or M)**

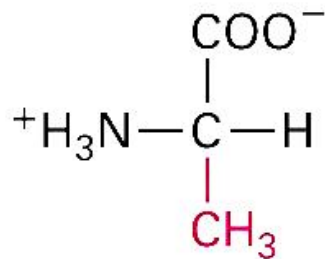
Και τα δύο αυτά αμινοξέα περιέχουν **θείο**. Η κυστεΐνη σε μία **σουλφιδρίλο**-ομάδα ενώ η μεθειονίνη σε ένα **θειοαιθερικό** δεσμό. Δύο κατάλοιπα κυστεϊνών δύναται να φτιάξουν ένα δισουλφιδικό δεσμό (S-S). Η μεθειονίνη είναι κλασσικό υδρόφοβο αμινοξύ.

Τα αμινοξέα

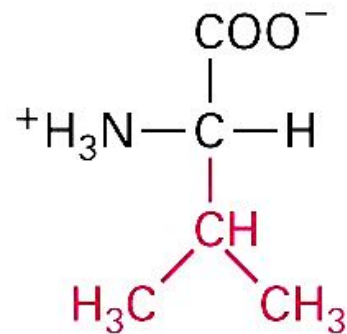


Οι δισουλφιδικοί δεσμοί σχηματίζονται σε οξειδωτικό περιβάλλον. Οι δύο -SH ομάδες μπορεί να προέρχονται από κυστεΐνες που βρίσκονται στην ίδια ή σε διαφορετικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Το δισουλφίδιο που προκύπτει ονομάζεται **κυστίνη**.

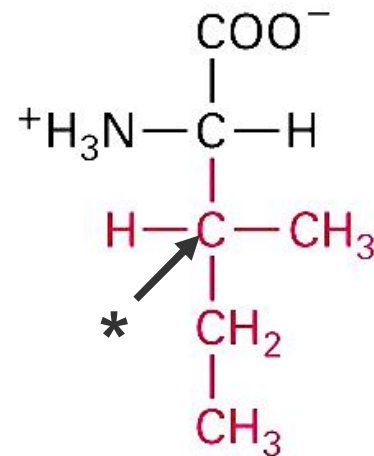
Τα αμινοξέα



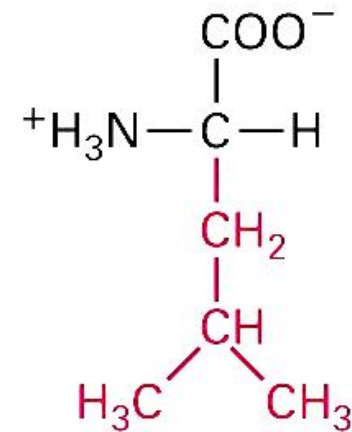
Αλανίνη
(Ala or A)



Βαλίνη
(Val or V)



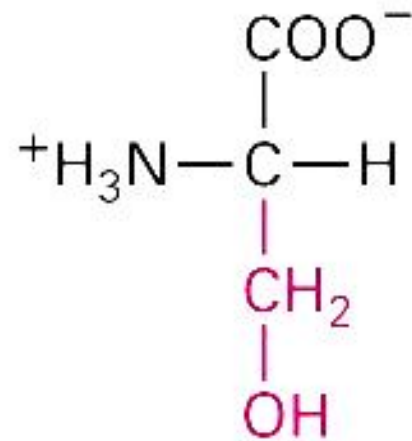
Ισολευκίνη
(Ile or I)



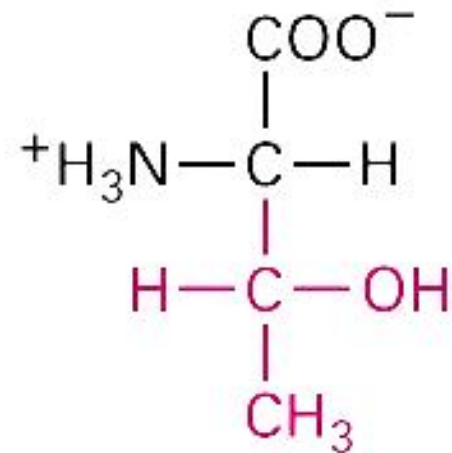
Λευκίνη
(Leu or L)

Η αλανίνη είναι το μικρότερο **υδρόφοβο** αμινοξύ και απαντάται πολύ συχνά. Η βαλίνη και ισολευκίνη διακλαδίζονται στον C_β και έτσι δημιουργούν αυξημένη στεreoχημική παρεμπόδιση. Η λευκίνη και ισολευκίνη είναι συντακτικά ισομερή. Η ισολευκίνη έχει και δεύτερο χειρικό άνθρακα (βέλος)

Τα αμινοξέα



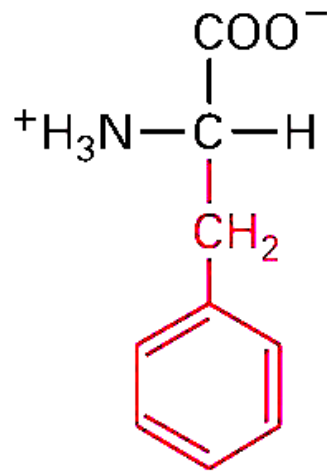
Σερίνη
(Ser or S)



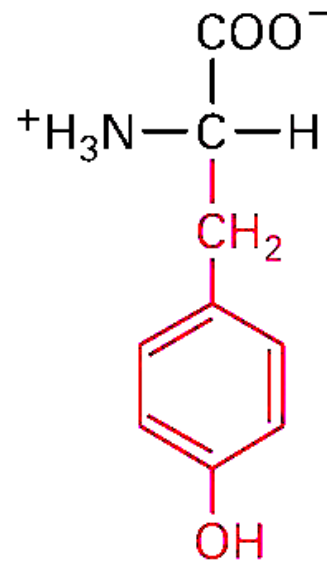
Θρεονίνη
(Thr or T)

Τα μικρά πολικά αυτά αμινοξέα περιέχουν υδροξύλια τα οποία μπορούν να λειτουργήσουν ως **δέκτες** και **δότες** πρωτονίων για τη δημιουργία υδρογονικών δεσμών.

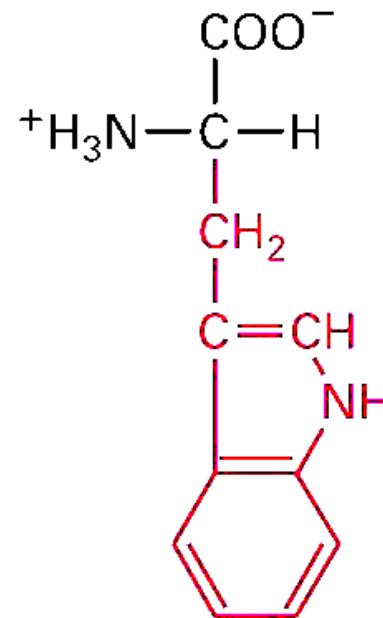
Τα αμινοξέα



Φαινυλαλανίνη
(Phe or F)



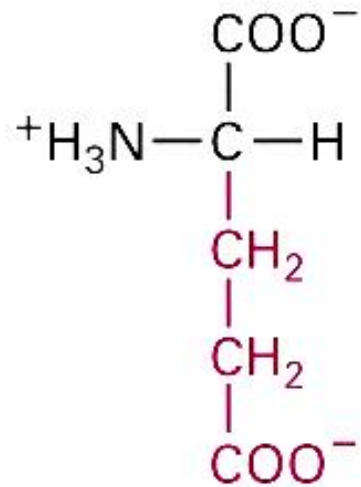
Τυροσίνη
(Tyr or Y)



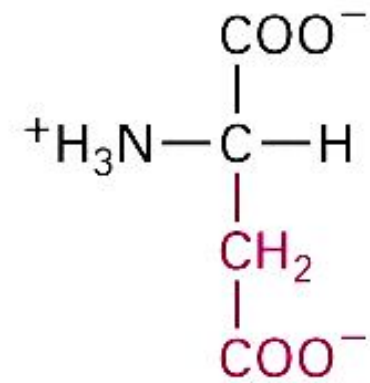
Τρυπτοφάνη
(Trp or W)

Η φαινυλαλανίνη έχει έναν υδρόφοβο αρωματικό φαινολικό δακτύλιο, ενώ η τυροσίνη και η τρυπτοφάνη έχουν και πολικό χαρακτήρα με δυνατότητα δημιουργίας υδρογονικών δεσμών μέσω του υδροξυλίου και της ινδολικής ομάδας, αντίστοιχα.

Τα αμινοξέα



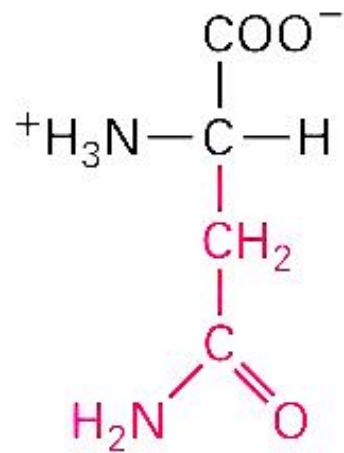
**Γλουταμικό
(Glu or E)**



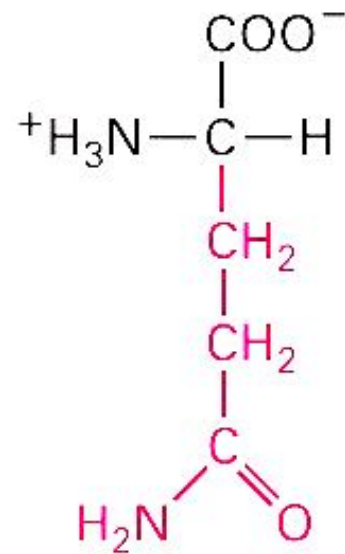
**Ασπαρτικό
(Asp or D)**

Και τα δύο αυτά αμινοξέα είναι φορτισμένα αρνητικά σε φυσιολογικό pH. Οι καρβοξυλικές ομάδες μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς άλατος ή να είναι **δέκτες υδρογονικών δεσμών**.

Τα αμινοξέα



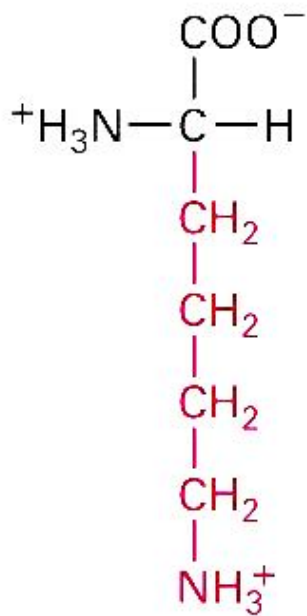
**Αρπαραγίνη
(Asn or N)**



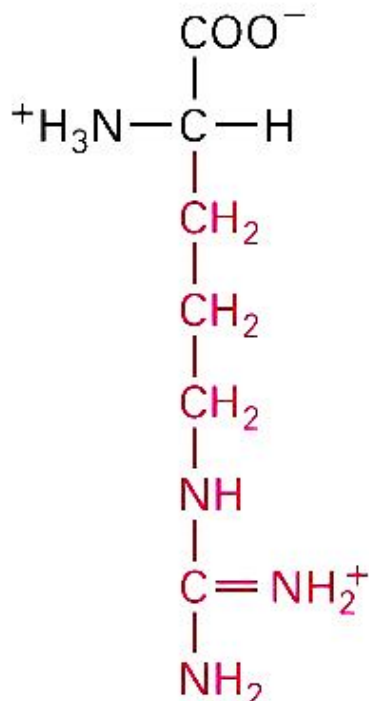
**Γλουταμίνη
(Gln or Q)**

Τα αμινοξέα αυτά έχουν πλευρικές αλυσίδες που είναι παράγωγα του ασπαρτικού και γλουταμικού οξέος. Η ενεργός τους ομάδα είναι το καρβοξυλαμίδιο το οποίο μπορεί να είναι δέκτης και δότης υδρογονικών δεσμών

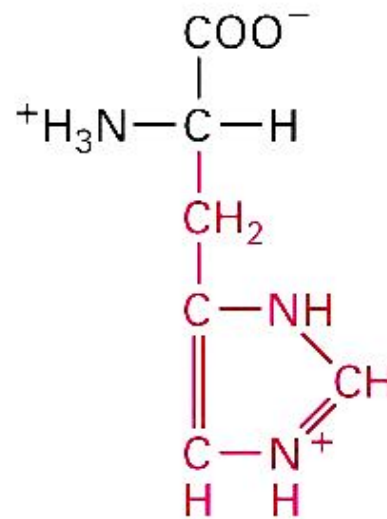
Τα αμινοξέα



Λυσίνη
(Lys or K)



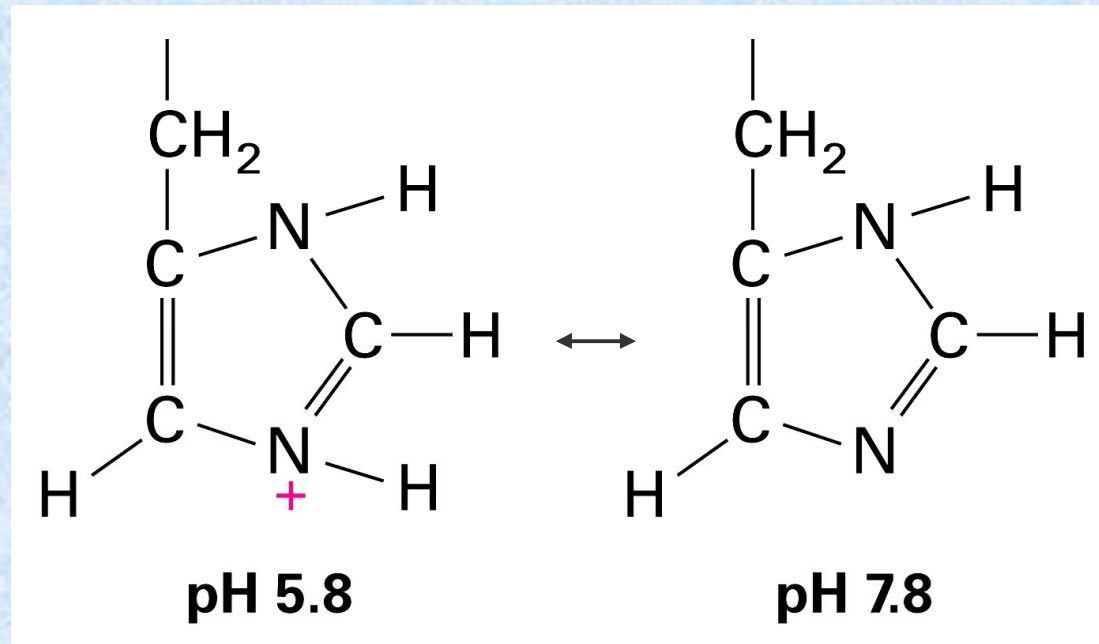
Αργινίνη
(Arg or R)



Ιστιδίνη
(His or H)

Οι πλευρικές ομάδες αυτών των αμινοξέων είναι φορτισμένες θετικά σε φυσιολογικό pH. Η αργινίνη είναι πιο βασική από την λυσίνη. Η αλειφατική αλυσίδα της λυσίνης πολλές φορές παίρνει μέρος σε υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις.

Τα αμινοξέα



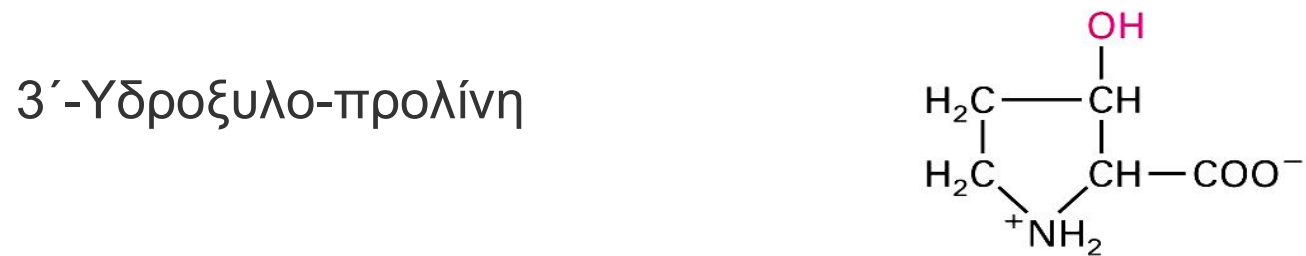
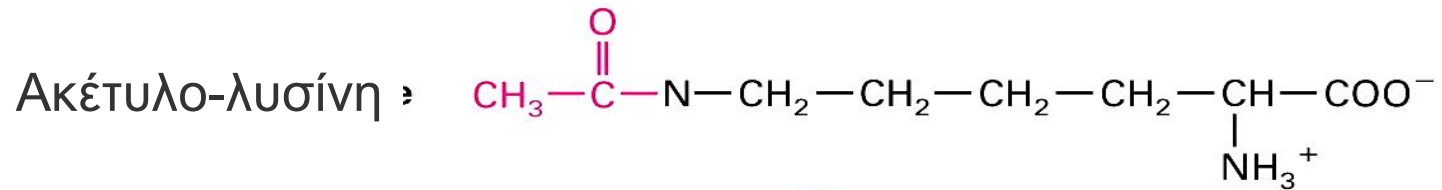
Το pK_a της ιστοιδίνης είναι 6.0, με αποτέλεσμα να έχουμε ισορροπία μεταξύ της φορτισμένης και μη φορτισμένης πλευρικής αλυσίδας γύρω από τις φυσιολογικές τιμές pH. Πρέπει να τονιστεί ότι όταν το άζωτο της ινδολικής ομάδας είναι φορτισμένο λειτουργεί ως **δότης** ενός πρωτονίου ενώ σε υψηλότερο pH ως **δέκτης**. Η ιδιότητα αυτή χρησιμοποιείται συχνά στην ενζυμική κατάλυση.

Η υδροφοβικότητα των αμινοξέων

Ο υδροφοβικός δείκτης των 20 αμινοξέων (μεγαλύτερο νούμερο δείχνει μεγαλύτερη υδροφοβικότητα)

2.25	Trp
1.80	Ile
1.79	Phe
1.70	Leu
1.54	Cys
1.23	Met
1.22	Val
0.96	Tyr
0.72	Pro
0.31	Ala
0.26	Thr
0.13	His
0.00	Gly
-0.04	Ser
-0.22	Gln
-0.60	Asn
-0.64	Glu
-0.77	Asp
-0.99	Lys
-1.01	Arg

Κάποια παράγωγα αμινοξέων



Στο επόμενο: Δευτεροταγής και υπερδευτεροταγής δομή

