



## Η Τρισδιάστατη Οπτικοποίηση των Πρωτεϊνών ως Εκπαιδευτικό Εργαλείο σε Περιβάλλον WWW

Παλασοπούλου Μ., Χαριστός Ν., Σιγάλας Μ.

Τμήμα Χημείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 54124 Θεσσαλονίκη  
palass@chem.auth.gr, nicharis@chem.auth.gr, sigalas@chem.auth.gr

Η παρούσα ανακοίνωση αναφέρεται στο σχεδιασμό και την ανάπτυξη ενός ηλεκτρονικού εκπαιδευτικού υλικού που διατίθεται μέσω του Web με αντικείμενο τις πρωτεΐνες με ιδιαίτερη στόχευση στη μοριακή δομή τους και τη σύνδεσή της με τις ιδιότητες τους. Τα διάφορα επίπεδα της πρωτεϊνικής δομής παρουσιάζονται με παραδείγματα δομών πρωτεϊνών που έχουν προκύψει από μελέτες ακτίνων-Χ ή φασματοσκοπίας NMR και ανακτήθηκαν από εξειδικευμένες βάσεις δεδομένων. Η αλληλεπιδραστική οπτικοποίηση της δομής των μακρομορίων πραγματοποιείται με τη χρήση της εφαρμογής Jmol που βασίζεται στη Java. Για την παρουσίαση κάθε θέματος σχεδιάστηκε ένα διδακτικό σενάριο με βάση το οποίο μετά από ενέργειες του χρήστη-διδασκόμενου αναδεικνύονται οπτικά τα κρίσιμα δομικά χαρακτηριστικά της υπό μελέτη δομής.

### Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες η μελέτη βιο-μακρομορίων με περίθλαση ακτίνων-Χ και φασματοσκοπία NMR έχει ως αποτέλεσμα ένα μεγάλο αριθμό δομικών δεδομένων για μια σειρά από πεπτίδια και πρωτεΐνες με σημαντικότερες ιδιότητες. Έτσι σήμερα οι βιοεπιστήμες βασίζονται όλο και περισσότερο στην εκτεταμένη χρήση μοριακών οπτικοποιήσεων ή μοριακών γραφικών. Οι οπτικοποιήσεις αυτές, που ποικίλουν από απλά σκαριφήματα μέχρι γραφικά ηλεκτρονικού υπολογιστή, έχουν ως άμεσο στόχο την οπτική αντίληψη σύνθετων τρισδιάστατων δομικών συσχετίσεων στο εσωτερικό αλλά και μεταξύ των βιομορίων και τελικά τη μετάδοση της γνώσης σχετικά με τη δομή και τη λειτουργία των βιομορίων.

Η οπτικοποίηση της τρισδιάστατης δομής των πρωτεϊνών αποτελεί σημαντικότατο ερευνητικό εργαλείο σε πεδία όπως, η σχεδίαση φαρμάκων και η μοντελοποίηση των πρωτεϊνών, καθώς η τρισδιάστατη δομή τους καθορίζει την αλληλεπίδρασή τους με άλλα μόρια ή πρωτεΐνες (Burley, 1999). Για παράδειγμα, αυτή καθαυτή η δομή του πρωτεϊνικού μέρους της αιμοσφαιρίνης οδηγεί στην δυνατότητά της να μεταφέρει το οξυγόνο. Σήμερα υπάρχουν πολλοί τρόποι οπτικοποίησης της δομής των πρωτεϊνών, κάθε ένας από τους οποίους χρησιμοποιείται για να αποδώσει έμφαση σε ένα συγκεκριμένη ιδιότητα του πρωτεϊνικού μορίου (Shirky, 2000).

Η εκτεταμένη χρήση των αλληλεπιδραστικών μοριακών γραφικών σε ερευνητικό επίπεδο είχε σαν αποτέλεσμα και τη χρήση τους στην εκπαιδευτική διαδικασία, καθώς οι διδασκόμενοι αντιμετωπίζουν σημαντικές δυσκολίες στην κατανόηση εννοιών όπως για παράδειγμα τα επίπεδα οργάνωσης της δομής των πρωτεϊνών και των ενδο- και διαμοριακών δεσμικών ή μη αλληλεπιδράσεων που καθορίζουν αυτά τα επίπεδα οργάνωσης. Πολύ συχνά κατά την εκπαιδευτική διαδικασία χρησιμοποιούνται τα προγράμματα μοριακών γραφικών και μοντελοποίησης (Chem3D, 2008). Τα προγράμματα αυτά όμως καθώς έχουν αναπτυχθεί για ερευνητικούς σκοπούς έχουν αυξημένο κόστος, ο χειρισμός τους απαιτεί από το χρήστη εξειδικευμένες γνώσεις, δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μεγάλα ακροατήρια και να χρησιμοποιηθούν μέσω του Web. Έτσι, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί μια σειρά από

προγράμματα ανοικτού κώδικα που προσφέρουν ικανοποιητικές δυνατότητες οπτικοποίησης της δομής των μορίων και επιπλέον μπορούν να εκτελεστούν μέσα σε μια σελίδα του Web (Sayle, 1999, Antonoglou, 2008 & Jmol, 2008).

Στην παρούσα παρουσίαση περιγράφεται ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη ενός ηλεκτρονικού εκπαιδευτικού υλικού που διατίθεται μέσω του Web με αντικείμενο τις πρωτεΐνες με ιδιαίτερη στόχευση στη μοριακή δομή τους και τη σύνδεσή της με τις ιδιότητες τους. Το υλικό αυτό υλοποιεί μια σειρά από εκπαιδευτικά σενάρια με βάση τα οποία μετά από ενέργειες του χρήστη-διδασκόμενου αναδεικνύονται οπτικά τα κρίσιμα δομικά χαρακτηριστικά της υπό μελέτη πρωτεϊνικής δομής. Η αλληλεπιδραστική οπτικοποίηση της δομής των μακρομορίων πραγματοποιείται με τη χρήση της εφαρμογής Jmol που βασίζεται στη Java.

### **Δομικά δεδομένα πρωτεϊνών και οπτικοποίησή τους**

Τα δομικά δεδομένα των αμινοξέων και μικρών πεπτιδίων που περιλαμβάνονται στο εκπαιδευτικό υλικό δομήθηκαν και βελτιστοποιήθηκαν με τη βοήθεια λογισμικού μοριακής μοντελοποίησης (Chem3D, 2008). Τα δομικά δεδομένα των πρωτεϊνών ανακτήθηκαν από βάσεις δεδομένων δομικής βιοχημείας όπως η PDB, η CATH και η SCOP. Η Protein Data Bank (PDB αποτελεί τη μοναδική βάση παγκοσμίως όπου είναι κατατεθειμένες οι τριδιάστατες δομές βιολογικών μακρομορίων και ιδρύθηκε το 1971 στο Brookhaven National Laboratories (BNL) (PDB, 2008). Οι εγγραφές στην PDB εκτός από τις συντεταγμένες των ατόμων που απαρτίζουν τη δομή περιλαμβάνουν και επιπρόσθετα στοιχεία βοηθητικά όπως βιβλιογραφικές αναφορές, λεπτομέρειες για τον προσδιορισμό της δομής και άλλα στοιχεία που προκύπτουν από τη δομή. Κάθε δομή πριν διατεθεί στο κοινό υφίσταται έλεγχο για την ορθότητά της με τη χρήση ειδικού λογισμικού και στη συνέχεια αποκτά έναν κωδικό χαρακτηριστικό και κατατίθεται στη βάση. Η CATH είναι μία βάση ιεραρχικής ταξινόμησης των πρωτεϊνικών δομών που είναι κατατεθειμένες στην PDB με βάση τις αυτοτελείς δομικές περιοχές (domains) που τις απαρτίζουν και οι πρωτεϊνικές δομές πρέπει να είναι προσδιορισμένες σε διακριτικότητα υψηλότερη των 3 Å (CATH, 2008). Η SCOP έχει ως βασικό στόχο την ανάλυση των δομικών και εξελικτικών σχέσεων μεταξύ όλων των πρωτεϊνών γνωστής δομής κατατεθειμένων στην PDB. Τα βασικά επίπεδα ταξινόμησης είναι η οικογένεια (Family), υπερ-οικογένεια (Superfamily), η αναδίπλωση (Fold) και η τάξη (Class) (SCOP, 2008).

Για την οπτικοποίηση των αμινοξέων, πεπτιδίων και πρωτεϊνών χρησιμοποιήθηκε η εφαρμογή Jmol που έχει αναπτυχθεί σε Java (Jmol, 2008). Το Jmol αποτελεί μία μηχανή μοριακής οπτικοποίησης, στην οποία τα μόρια φωτοαποδίδονται ως 3D γραφικά. Τα γραφικά αυτά ο χρήστης μπορεί να χειριστεί μέσα από το πρόγραμμα πλοήγησης. Είναι ελεύθερα διαθέσιμο, συμβατό με όλα τα σημαντικά λειτουργικά συστήματα και, στη μορφή applet, με τους περισσότερους σύγχρονους φυλλομετρητές Ιστού. Είναι κατάλληλο για τη παρουσίαση μοριακών μοντέλων και την ανάλυση τους στη βιοχημεία, τη μοριακή βιολογία, την οργανική και ανόργανη χημεία, την κρυσταλλογραφία, και την επιστήμη υλικών. Η μορφή applet που χρησιμοποιείται στο παρόν εκπαιδευτικό υλικό υποστηρίζει την ανάπτυξη κωδικών (scripts) που επιτρέπουν την εκτέλεση οποιασδήποτε διεργασίας χειρισμού των μοριακών μοντέλων (στροφές, μετατοπίσεις, αλλαγές μεγέθους, απόκρυψη ή εμφάνιση τμημάτων του μορίου κ.λ.π.), αλλά και αλλαγές της απεικόνισης (μορφή απεικόνισης, χρωματισμός, κ.λ.π.). Οι κώδικες αυτοί προσαρτώνται σε στοιχεία μιας ιστοσελίδας όπως υπερσυνδέσεις, μενού ή κουμπιά και δίνουν στον χρήστη-διδασκόμενο εύκολη πρόσβαση σε μια σειρά από πολύπλοκες λειτουργίες που υλοποιούν το κάθε διδακτικό σενάριο. Τέλος, το Jmol ανακτάται από τον εξυπηρετητή WWW και εκτελείται στον H/Y του χρήστη χωρίς να απαιτείται ιδιαίτερη εγκατάσταση.



## Περιγραφή του εκπαιδευτικού υλικού

Ο τίτλος του ηλεκτρονικού εκπαιδευτικού υλικού που αναπτύχθηκε είναι «Διερευνώντας τις πρωτεΐνες». Στις διαδραστικές μοριακές δομές παρουσιάζονται οι κρίσιμες και λειτουργικές ιδιότητες των πρωτεϊνών, οι οποίες επιλέχθηκαν ώστε να δειχθεί η άμεση σχέση δομής και λειτουργίας τους. Οι δραστηριότητες που ενσωματώνονται στο υλικό βοηθούν τον διδασκόμενο να μελετήσει τη μοριακή δομή και τις ιδιότητες των αμινοξέων (δομικών συστατικών των πολυπεπτιδικών αλυσίδων) και τη μοριακή δομή και τις ιδιότητες των πολυπεπτιδικών αλυσίδων των πεπτιδίων ή των πρωτεϊνών. Στόχος μας είναι με την ολοκλήρωση αυτών των δραστηριοτήτων ο διδασκόμενος να μπορεί να αναγνωρίζει τις πολλαπλές αναπαραστάσεις ενός αμινοξέος, ενός πεπτιδίου ή μιας πρωτεΐνης (μοριακός τύπος, συντακτικός τύπος, μοριακό μοντέλο), αλλά και τις βασικές ενδο- και διαμοριακές δεσμικές ή μη αλληλεπιδράσεις που καθορίζουν τη δομή αλλά και βασικές ιδιότητές τους.

Κάθε σελίδα του εκπαιδευτικού υλικού αποτελείται από έχει δύο κάθετα χωρισμένα τμήματα. Αριστερά εμφανίζεται η τρισδιάστατη μορφή ενός μορίου (μοριακό μοντέλο) και οι ενέργειες του χρήστη που αφορούν το μόριο αυτό, όπου υπάρχουν, με τη μορφή κουμπιών και μενού. Ο διδασκόμενος μπορεί να χειρισθεί το μοριακό μοντέλο (περιστροφή, αλλαγή μεγέθους, κ.λ.π.) σύροντας απλά το ποντίκι. Δεξιά εμφανίζεται το κείμενο με εμβόλιμες τις ενέργειες του χρήστη, με τη μορφή κουμπιών, που υλοποιούν το εκάστοτε διδακτικό σενάριο. Ακολουθεί, όπου κρίθηκε απαραίτητο, η επιλογή «Μάθε περισσότερα» η οποία ανοίγει ένα νέο παράθυρο όπου παρουσιάζονται κείμενο, σχήματα ή κείμενο, σχήματα και τρισδιάστατη απεικόνιση Jmol. Στη συνέχεια δίνεται μια συνοπτική παρουσίαση των ιστοσελίδων του υλικού.

### 1. Δομή και ιδιότητες των α-αμινοξέων

Παρουσιάζεται η γενική δομή του α-αμινοξέος, η αμφιπολική ιοντική μορφή του. Δίνεται στο διδασκόμενο η δυνατότητα να επιλέξει τη μορφή απεικόνισης του μοριακού μοντέλου (μοντέλα σφαιρών και ράβδων, ράβδων, συρμάτων και χωροπληρωτικό) και να επισημάνει δομικά του στοιχεία όπως ο α-άνθρακας, η αμινομάδα, η καρβοξυλομάδα και η πλευρική αλυσίδα.

### 2. Τα αμινοξέα των πρωτεϊνών

Παρουσιάζονται τα κοινά αμινοξέα ως συντακτικοί τύποι και μοριακά μοντέλα και κατατάσσονται με βάση την πολικότητά τους και το φορτίο των ομάδων R. Δίνεται στο διδασκόμενο η δυνατότητα να επιλέξει τη μορφή απεικόνισης του μοριακού μοντέλου και να επισημάνει δομικά του στοιχεία όπως ο α-άνθρακας, η αμινομάδα, η καρβοξυλομάδα και η πλευρική αλυσίδα. Σε νέο παράθυρο γίνεται αναφορά στη χειρομορφία των αμινοξέων.

### 3. Πεπτιδικός Δεσμός - Πολυπεπτιδικές Αλυσίδες (σχήμα 1)

Παρουσίαση του πεπτιδικού δεσμού μέσω της γενικής δομής ενός διπεπτιδίου. Δίνεται στο διδασκόμενο η δυνατότητα να επισημάνει τα άτομα που συμμετέχουν στο δεσμό και να εκτελέσει τις ελεύθερες περιστροφές περί τους απλούς δεσμούς. Παρουσίαση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων μέσω ενός πενταπεπτιδίου, της μεθειονίνης. Δίνεται στο διδασκόμενο η δυνατότητα να επισημάνει τα N- και C- τελικά κατάλοιπα, τον πολυπεπτιδικό σκελετό, τις πλευρικές αλυσίδες αλλά και κάθε ένα από τα πέντε αμινοξέα. Σε νέο παράθυρο γίνεται αναφορά σε φυσικά πεπτιδια όπως νευροπεπτιδικές ορμόνες: εγκεφαλίνες και η αγγειοτενσίνη I και II.

#### 4. Πρωτοταγής δομή των πρωτεϊνών

Παρουσίαση της πρωτοταγούς δομής με παράδειγμα τη λυσοζύμη. Δίνεται στο διδασκόμενο η δυνατότητα να επισημάνει τα N- και C- τελικά κατάλοιπα, τον πολυπεπτιδικό σκελετό τους δισουλφιδικούς δεσμούς που σχηματίζονται από τα κατάλοιπα της. Σε νέο παράθυρο γίνεται αναφορά στις μεταλλάξεις (αιμοσφαιρίνη A και S) και την ινσουλίνη.

#### 5. Πρωτεϊνικές αλληλουχίες και μοριακή εξέλιξη

Διερεύνηση των σχέσεων εξέλιξης μεταξύ ανθρώπου, χοίρου και βοδιού μέσω της συστηματικής σύγκρισης της πρωτοταγούς δομής της ινσουλίνης τους. Δίνεται στο διδασκόμενο η δυνατότητα να εντοπίσει τα τμήματα των πρωτεϊνών που διαφέρουν. Σε νέο παράθυρο γίνεται αναφορά στη θεραπεία με ινσουλίνη.

#### 6. Γενική παρουσίαση της πρωτεϊνικής δομής

Παρουσιάζονται τα τέσσερα επίπεδα οργάνωσης των πρωτεϊνών μεταβαίνοντας σταδιακά από την αλληλουχία καταλοίπων της β σφαιρίνης στην πλήρη τρισδιάστατη αναδίπλωση της αιμοσφαιρίνης. Δίνεται στο διδασκόμενο η δυνατότητα να επιλέξει τη μορφή και το χρωματικό μοντέλο απεικόνισης της πρωτεΐνης.

#### 7. Δευτεροταγής δομή πρωτεϊνών (σχήμα 2)

Παρουσιάζονται τα μοντέλα πτύχωσης της δευτεροταγούς δομής με παραδείγματα συγκεκριμένες πρωτεΐνες όπως α-έλικα (λυσοζύμη), παράλληλη β-πτυχωτή επιφάνεια (Καρβοξυπεπτιδάση Α), αντιπαράλληλη β-πτυχωτή επιφάνεια (λυσοζύμη), β-στροφή (λυσοζύμη), α-αλυσίδα κολλαγόνου και τυχαία διαμόρφωση (λυσοζύμη). Μετά την επιλογή από τον χρήστη κάθε μοντέλου πτύχωσης επισημαίνονται οι δεσμοί υδρογόνου που ευθύνονται για τη δημιουργία του και το μέρος της πρωτεΐνης στο οποίο αυτό εντοπίζεται.

#### 8. Τριτοταγής δομή πρωτεϊνών (σχήμα 3)

Παρουσιάζεται το σύνολο των δευτεροταγών δομών και των ενδομοριακών αλληλεπιδράσεων που συγκροτούν την τριτοταγή δομή της λυσοζύμης. Ο χρήστης μπορεί να επισημάνει τα διάφορα μοντέλα δευτεροταγούς δομής, τους δεσμούς υδρογόνου, τους ιοντικούς και τους δισουλφιδικούς δεσμούς που οδηγούν στην τριτοταγή δομή και τη διάταξη των υδρόφιλων και υδρόφοβων πλευρικών ομάδων. Επίσης δίνεται έμφαση στη σύνδεση του υποστρώματος με το ενεργό κέντρο της λυσοζύμης. Σε νέα παράθυρα αναλύεται η σχέση μεταξύ δομής και λειτουργία και το γεγονός ότι η πρωτοταγής δομή προσδιορίζει την τριτοταγή, η εξαίρεση αυτό του κανόνα στην περίπτωση των prions (σχήμα 4), καθώς και οι θεωρίες της ενζυμικής κατάλυσης.

#### 9. Τεταρτοταγής δομή πρωτεϊνών (σχήμα 5)

Παρουσιάζεται η τεταρτοταγής και συγκεκριμένα η διαμόρφωση των τεσσάρων υπομονάδων της αιμοσφαιρίνης. Ο χρήστης μπορεί να επισημάνει τη δομή της β σφαιρίνης, την ομάδα της αίμης και τη συναρμογή του οξυγόνου στο άτομο του σιδήρου της αίμης.

#### 10. Δομική ταξινόμηση των πρωτεϊνών (σχήμα 6)

Παρουσιάζονται παραδείγματα ιωδών πρωτεϊνών (βιμπροΐνη, κολλαγόνο) και σφαιρικών πρωτεϊνών (ινσουλίνη, μεταγραφικός παράγοντας Gal4).



Σχήμα 1. Απόσπασμα ιστοσελίδας με θέμα «Πεπτιδικός δεσμός – Πολυπεπτιδικές αλυσίδες»

Πεπτιδικός Δεσμός - Πολυπεπτιδικές Αλυσίδες - Windows Internet Explorer - [Εργασία χωρίς σύνδεση]

## Διερευνώντας τις Πρωτεΐνες

### Γενική Μορφή Διπεπτιδίου

Πεπτιδικός Δεσμός - Πολυπεπτιδικές Αλυσίδες

- Γενική Μορφή Διπεπτιδίου
- Πεπτιδικός Δεσμός

Τα τέσσερα άτομα του του πεπτιδικού δεσμού σχηματίζουν μία άκαμπτη, επίπεδη μονάδα με τις παρακάτω **δομές συντονισμού**.

**Δομή συντονισμού πεπτιδικού δεσμού**

Ο πεπτιδικός δεσμός έχει χαρακτήρα μερικής διπλού δεσμού και συνεπώς, η περιστροφή γύρω από τον άξονα C-N δεν είναι δυνατή. Οι δύο α-άνθρακες (C $\alpha$ ) βρίσκονται σε θέση trans ως προς τον πεπτιδικό δεσμό. Η ακαμψία αυτή και η δομή trans εισάγει μερικούς περιορισμούς στην πτύχωση μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Αντίθετα, οι δύο απλοί δεσμοί C-C $\alpha$  και N-C $\alpha$  (γύρω από τον πεπτιδικό δεσμό) επιτρέπουν την περιστροφή.

**Περιστροφή σπληνών δεσμών**

Η ισορροπία της αντίδρασης σχημασμού διπεπτιδίου είναι μετατοπισμένη στην πλευρά της υδρόλυσης (αριστερά), παρά της σύνθεσης (δεξιά). Επομένως, η βιοσύνθεση των πεπτιδίων απαιτεί προσφορά ενέργειας (ενδόθερμη αντίδραση), ενώ η υδρόλυση εκλύει ενέργεια (εξώθερμη αντίδραση).

« Προηγούμενη Σελίδα: Τα Αμινοξέα των Πρωτεϊνών » | Επόμενη Σελίδα: Πρωτοταγής δομή των πρωτεϊνών »

Σχήμα 2. Απόσπασμα ιστοσελίδας με θέμα «Δευτεροταγής δομή πρωτεϊνών»

Δευτεροταγής δομή πρωτεϊνών - Windows Internet Explorer - [Εργασία χωρίς σύνδεση]

## Διερευνώντας τις Πρωτεΐνες

### Λυσοζύμη α-έλικα Κατάλοιπα 5-15

### Δευτεροταγής δομή πρωτεϊνών

Ο όρος **δευτεροταγής δομή** αναφέρεται σε ευδιάκριτο μοντέλο πτύχωσης κάποιας τμήματος του πολυπεπτιδικού σκελετού μιας πρωτεΐνης. Μερικές πτυχώσεις δευτεροταγούς δομής είναι ιδιαίτερα σταθερές και κυρίως διαδεδομένες στις πρωτεΐνες.

Οι πιο κοινές δευτεροταγείς δομές είναι η **α-έλικα**, η **β-πτυχωτή επιφάνεια** και οι **β-στροφές**. Οι δομές αυτές προκύπτουν από τη συνύληξη με δεσμούς υδρογόνου των ομάδων >N-H και >C=O του πολυπεπτιδικού σκελετού χωρίς τη συμμετοχή των πλευρικών αλυσίδων των αμινοξέων καταλοίπων.

**α-έλικα**

Η **α-έλικα** έχει τη μορφή σπείρας ενός ελαστικού και είναι δεξιάστροφη με 3,6 κατάλοιπα ανά στροφή. Σταθεροποιείται από τους δεσμούς υδρογόνου μεταξύ της ομάδας >N-H κάθε πεπτιδικού δεσμού και της ομάδας >C=O ενός γειτονικού πεπτιδικού δεσμού που βρίσκεται στην ίδια αλυσίδα, σε απόσταση 4 αμινοξέων. Σης παρουσιάσει κορδέλας οι α-έλικες αναπαρίστανται με σφαιροειδείς κορδέλες ή κυλίνδρους. Ένα παράδειγμα πρωτεΐνης με α-έλικα είναι η **Λυσοζύμη**.

**α-έλικα Λυσοζύμης: Δεσμοί υδρογόνου**

Η σπείρα θεωρείται ότι περιβάλλει τον πολυπεπτιδικό σκελετό. Οι πλευρικές αλυσίδες επεκτείνονται εξωτερικά από τη σπείρα και είναι διαθέσιμες για αλληλεπίδραση με το υδατικό περιβάλλον, άλλα μέρη της πρωτεΐνης ή άλλα μακρομόρια.

**α-έλικα Λυσοζύμης: Πλευρικές αλυσίδες**

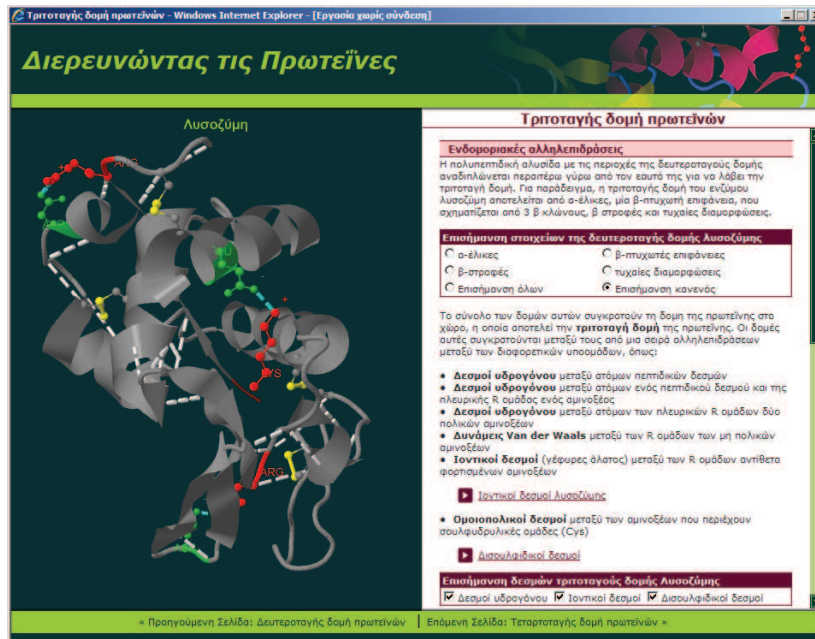
Το κύριο κριτήριο για το σχημασμό α-ελίκων είναι ότι η πλευρική αλυσίδα ενός αμινοξέου πρέπει να καλύψει και να προστατεύσει τους δεσμούς-NH του πολυπεπτιδικού σκελετού στον εσωτερικό (πυρήνα) της έλικας. Τα αμινοξέα που μπορούν να συμβάλουν σε αυτό είναι: **Ala, Leu, Met, Phe, Glu, Gln, His, Lys, Arg**

**β-πτυχωτή επιφάνεια**

Η β-πτυχωτή επιφάνεια είναι συμμετρική και σταθερή δομή. Σ' αυτήν δύο ή περισσότερα ευθύγραμμα τμήματα της πολυπεπτιδικής αλυσίδας, που

« Προηγούμενη Σελίδα: Γενική παρουσίαση της πρωτεϊνικής δομής » | Επόμενη Σελίδα: Τριτοταγής δομή πρωτεϊνών »

Σχήμα 3 Απόσπασμα ιστοσελίδας με θέμα «Τριτοταγής δομή πρωτεϊνών»



**Διερευνώντας τις Πρωτεΐνες**

**Τριτοταγής δομή πρωτεϊνών**

**Ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις**  
 Η πολυπεπτιδική αλυσίδα με τις περιοχές της δευτεροταγούς δομής αναδιπλώνεται περαιτέρω γύρω από τον εαυτό της για να λάβει την τριτοταγή δομή. Για παράδειγμα, η τριτοταγής δομή του ενζύμου Λυσοζύμη αποτελείται από α-έλικες, μία β-πτυχωτή επιφάνεια, που σχηματίζεται από 3 β-κλάδους, β-στροφές και τυχαίες διαμορφώσεις.

**Επισημάνση στοιχείων της δευτεροταγούς δομής Λυσοζύμης**

α-έλικες                       β-πτυχωτές επιφάνειες  
 β-στροφές                     τυχαίες διαμορφώσεις  
 Επισημάνση όλων             Επισημάνση κανενός

Το σύνολο των δομών αυτών συγκροτούν τη δομή της πρωτεΐνης στο χώρο, η οποία αποτελεί την **τριτοταγή δομή** της πρωτεΐνης. Οι δομές αυτές συγκροτούνται μεταξύ τους από μια σειρά αλληλεπιδράσεων μεταξύ των διαφορετικών υποομάδων, όπως:

- **Δεσμοί υδρογόνου** μεταξύ ατόμων πεπτιδικών δεσμών
- **Δεσμοί υδρογόνου** μεταξύ ατόμων ενός πεπτιδικού δεσμού και της πλευρικής R ομάδας ενός αμινοξέος
- **Δεσμοί υδρογόνου** μεταξύ ατόμων των πλευρικών R ομάδων δύο πολικών αμινοξέων
- **Δυνάμεις Van der Waals** μεταξύ των R ομάδων των μη πολικών αμινοξέων
- **Ιοντικοί δεσμοί** (γέφυρες άλατος) μεταξύ των R ομάδων αντίθετα φορτισμένων αμινοξέων

[▶ Ιοντικοί δεσμοί Λυσοζύμης](#)

- **Ομοιοπολικοί δεσμοί** μεταξύ των αμινοξέων που περιέχουν σουλφυδρυλικές ομάδες (Cys)

[▶ Δισουλφιδικοί δεσμοί](#)

**Επισημάνση δεσμών τριτοταγούς δομής Λυσοζύμης**

Δεσμοί υδρογόνου     Ιοντικοί δεσμοί     Δισουλφιδικοί δεσμοί

◀ Προηγούμενη Σελίδα: Δευτεροταγής δομή πρωτεϊνών | Επόμενη Σελίδα: Τεταροταγής δομή πρωτεϊνών ▶

Σχήμα 4. Απόσπασμα ιστοσελίδας με θέμα «Θανατηφόρα λάθη στην πτύχωση των πρωτεϊνών»



**Διερευνώντας τις Πρωτεΐνες**

**Τριτοταγής δομή πρωτεϊνών: Μάθε Περισσότερα**

**Θανατηφόρα λάθη στην πτύχωση των πρωτεϊνών**

**Οι μολυσματικές πρωτεΐνες Prions**

Μια πρωτεΐνη της μεμβράνης των κυττάρων του εγκεφάλου με ελαττωματική πτύχωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας της θεωρείται από πολλούς επιστήμονες ότι είναι το μολυσματικό αίτιο μεταδιδόμενων χρόνιων νευρολογικών παθήσεων, όπως η νόσος Creutzfeldt-Jakob στον άνθρωπο και η σpongιώδης εκκεφαλοπάθεια των βοοειδών, BSE.

Αυτό το μολυσματικό αίτιο ονομάζεται **prion (proteinaceous infectious only)**. Η κανονική μορφή της πρωτεΐνης prion (**PrP(C)**) είναι ένα φυσικό συστατικό του ιστού του εγκεφάλου σε όλα τα θηλαστικά και θεωρείται ότι εμπλέκεται στη μαριασκή επανωγή σίματος. Η PrP(C) πτυχώνεται κυρίως σε δομή α-ελίκας.

Η πτύχωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας αυτή μπορεί να τροποποιηθεί. Η δομή της τροποποιημένης πρωτεΐνης αποτελείται κυρίως από β-πτυχωτές επιφάνειες, ονομάζεται **PrP(Sc)** και θεωρείται ότι είναι η μολυσματική πρωτεΐνη.

[▶ Δομή prion PrP\(Sc\)](#)

Συμφωνά με την επικρατούσα άποψη, η μολυσματική μορφή αλληλεπιδρά άμεσα με την κανονική πρωτεΐνη και την «αναγκάζει» να τροποποιήσει τη δομή της στη μολυσματική μορφή. Με τον τρόπο αυτό τα μόρια της πρωτεΐνης PrP(C) μετατρέπονται έναν προς-ένα στη μολυσματική μορφή PrP(Sc). Τα μόρια PrP(Sc) αλληλεπιδρούν και συνδυάζονται μεταξύ τους δημιουργώντας πρωτεϊνικά νημάτια. Τα άκρα των νημάτων στη συνέχεια δρουν ως εκκλειστές για την

[x] Κλείσιμο



Σχήμα 5. Απόσπασμα ιστοσελίδας με θέμα «Τεταρτοταγής δομή πρωτεϊνών»

**Τεταρτοταγής δομή πρωτεϊνών**

### Διερευνώντας τις Πρωτεΐνες

Αιμοσφαιρίνη (Hb)  
Ομάδα αίμης β-σφαιρίνης

**Τεταρτοταγής δομή πρωτεϊνών**

**Ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις**

Η τριδιάστατη δομή μιας πρωτεΐνης που έχει δύο ή περισσότερες πολυπεπτιδικές αλυσίδες συνδεδεμένες μεταξύ τους μη ομοιοπολικά (υπομονάδες), καλείται **τεταρτοταγής δομή**. Οι υπομονάδες μπορούν να είναι πανομοιότυπες ή διαφορετικές.

Τυπικά παράδειγμα τεταρτοταγούς αποτελεί η **αιμοσφαιρίνη** (Hb), α μεταφοράς του οξυγόνου στο αίμα. Η αιμοσφαιρίνη ενήλικου είναι μια τετραμερής σφαιρική πρωτεΐνη που περιέχει δύο τύπους σφαιρίνης: δύο α αλυσίδες και δύο β αλυσίδες. Οι τέσσερις υπομονάδες (α1, α2, β1, β2) συγκροτούνται μεταξύ τους με ιοντικούς δεσμούς. Οι όμοιες αλυσίδες διατάσσονται η μία απέναντι από την άλλη γύρω από μια κεντρική κοιλότητα.

**Τεταρτοταγής δομή αιμοσφαιρίνης-υπομονάδες**

Το μεγαλύτερο ποσοστό των δευτεροταγών δομών κάθε μορίου σφαιρίνης είναι α-έλικες και δεν υπάρχουν β-πτυχωτές επιφάνειες.

**Δευτεροταγής δομή β-σφαιρίνης**

Κάθε υπομονάδα σφαιρίνης έχει μία προστατική ομάδα **αίμης** (ένα μόριο πρωτοπορφυρίνης IX συνδεδεμένο με ένα ιόν  $Fe^{2+}$ ), η οποία δίνει στην αιμοσφαιρίνη και το αίμα το κόκκινο τους χρώμα. Η ομάδα της αίμης έχει επίπεδο σχήμα.

**Ομάδα αίμης β-σφαιρίνης**

C1=CC=C(C=C1)C=C(C)C2=C(C(=O)N2)C3=CC=CC=C3

« Προηγούμενη Σελίδα: Τριτοταγής δομή πρωτεϊνών | Επόμενη Σελίδα: Δομική ταξινόμηση των πρωτεϊνών »

Σχήμα 6. Απόσπασμα ιστοσελίδας με θέμα «Δομική ταξινόμηση πρωτεϊνών»

**Δομική ταξινόμηση των πρωτεϊνών**

### Διερευνώντας τις Πρωτεΐνες

Φιμπροΐνη

**Δομική ταξινόμηση των πρωτεϊνών**

**Ινώδεις πρωτεΐνες**

Οι πρωτεϊνικές αλυσίδες των ινώδων πρωτεϊνών διεμβρατώνται σε μακρά φύλλα ίνες ή και αποτελούνται συνήθως από έναν μόνο τύπο δευτεροταγούς δομής. Στα σπονδυλωτά οι δομές αυτές παρέχουν σχήμα, στήριξη και εξωτερική προστασία. Όλες είναι αδιάλυτες στο νερό λόγω της μεγάλης συγκέντρωσης υδροφобων αμινοξέων τόσο στο εσωτερικό της πρωτεΐνης, όσο και στην επιφάνειά της. Εδώ παρουσιάζεται η δομική ολότητα δύο ινώδων πρωτεϊνών.

Η **φιμπροΐνη** του μεταξίου είναι μία μαλακή και εύκαμπτη δομή που αποτελείται από β ανηπαράλληλη πτυχωτή επιφάνεια, πλούσια σε κατόλοια Ala και Gly.

**Φιμπροΐνη**

Οι δομικές ιδιότητες του μεταξίου οφείλονται στις β πτυχωτές επιφάνειες. Η παρουσία τόσων πολλών δεσμών υδρογόνου καθιστά τις ίνες του μεταξίου πιο δυνατές από το σπάλι.

Το **κολλαγόνο** των συνδετικών ιστών είναι μια δομή με μεγάλη ελαστική ισχύ που αποτελείται από α αλυσίδα σε τριπλή περιέλιξη.

**Κολλαγόνο**

Κάθε αλυσίδα έχει 1000 κατόλοια με μοναδική σύσταση. Σχεδόν ένα στα τρία κατόλοια είναι η γλυκίνη. Η περιεκτικότητα σε προλίνη είναι συνήθιστα υψηλή. Επίσης υπάρχουν τα τροποποιημένα αμινοξέα 4-υδροξυπρολίνη, 3-υδροξυπρολίνη και 5-υδροξυλυσιίνη. Η προλίνη και η υδροξυπρολίνη αποτελούν το 30% των κατόλοιων. Στην τριπλή έλικα του κολλαγόνου δεσμοί υδρογόνου σχηματίζονται μεταξύ των δευτεροταγών α αλυσίδων, σε αντίθεση με την α-έλικα, όπου οι δεσμοί υδρογόνου σχηματίζονται μεταξύ των κατόλοιων της ίδιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας.

**Σφαιρικές πρωτεΐνες**

Στις σφαιρικές πρωτεΐνες, σε αντίθεση με τις ινώδεις, οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες διατάσσονται στο χώρο, ώστε τα μόρια να αποκτούν μια συμπαγή σφαιροειδή μορφή. Η πτυχωση αυτή παρέχει τη δομική ποικιλία

« Προηγούμενη Σελίδα: Τεταρτοταγής δομή πρωτεϊνών | Επόμενη Σελίδα: Πρότυπα πτύχωσης »

## 11. Πρότυπα πτύχωσης

Παρουσίαση των προτύπων πτύχωσης α (Καλμοδουλίνη), β (Υποδοχέας των T λεμφοκυττάρων CD 8), α/β (ATP-εξαρτώμενη φωσφοροφρουκτοκινάση) και α+β (Πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη, GFP).

### Διδακτική αξιοποίηση του εκπαιδευτικού υλικού και εργασία προς υλοποίηση

Το εκπαιδευτικό υλικό που παρουσιάζεται αποτελεί μαζί με μια σειρά φύλλων εργασίας και αξιολόγησης που το συνοδεύουν ένα διδακτικό πακέτο. Κεντρικά στοιχεία του εκπαιδευτικού υλικού αποτελούν οι διαδραστικές μοριακές δομές καθώς και τα σενάρια χειρισμού και απεικόνισης των δομών αυτών που ενεργοποιούνται από το διδασκόμενο. Η σχεδίαση αυτών των σεναρίων είναι τέτοια ώστε να παρουσιάζονται οι κρίσιμες και λειτουργικές ιδιότητες των πρωτεϊνών. οι οποίες επιλέχθηκαν ώστε να δειχθεί η άμεση σχέση δομής και λειτουργίας τους.

Ο κεντρικός διδακτικός στόχος των φύλλων εργασίας και αξιολόγησης είναι να μπορεί ο διδασκόμενος να αναγνωρίζει τόσο τις πολλαπλές αναπαραστάσεις ενός αμινοξέος, ενός πεπτιδίου ή μιας πρωτεΐνης (μοριακός τύπος, συντακτικός τύπος, μοριακό μοντέλο), όσο τα συγκεκριμένα δομικά χαρακτηριστικά των πρωτεϊνών που οδηγούν σε κρίσιμες και λειτουργικές ιδιότητες.

Στο άμεσο μέλλον προγραμματίζεται η εφαρμογή του διδακτικού πακέτου στη διδασκαλία του μαθήματος της Βιοχημείας στο Τμήμα Χημείας τους ΑΠΘ κατά το ακαδημαϊκό έτος 2009-10 και η αξιολόγηση της ευχρηστίας του και της διδακτικής αποτελεσματικότητάς του.

Τέλος, ήδη βρίσκονται στο στάδιο της ανάπτυξης μια σειρά από νέες ενότητες στις οποίες θα δίνονται στο διδασκόμενο τα εργαλεία για να διερευνήσει ελεύθερα το τρισδιάστατο μοντέλο μιας πρωτεΐνης με στόχο να εντοπίσει τις αλληλουχίες ή/και τα δομικά χαρακτηριστικά που ερμηνεύουν μια ιδιότητα ή λειτουργία της πρωτεΐνης. Στόχος αυτών των ενοτήτων είναι να αποκτήσει η διαδικασία της μάθησης και ερευνητικά χαρακτηριστικά.

### Βιβλιογραφία

Antonoglou, L. D., Charistos, N. D., & Sigalas M. P. (2008). Design of Molecular Visualization Educational Software for Chemistry Learning. in Leading-Edge Educational Technology, Nova Publishers, 105-131.

Burley, S.K., Almo, S.C., Bonanno, J.B., Capel, M., Chance, M.R., Gaasterland, T., Lin, D.W., Sali, A., Studier, F.W. & Swaminathan, S. (1999). "Structural genomics: beyond the human genome project", *Nature Genetics*, vol. 23, 151-157.

CATH (2008). [http://www.biochem.ucl.ac.uk/bsm/cath\\_new/index.html](http://www.biochem.ucl.ac.uk/bsm/cath_new/index.html)

Chem3D (2008). <http://www.cambridgesoft.com>

Jmol (2008). <http://www.jmol.org>

PDB (2008). <http://www.rcsb.org/>

Sayle, R. A., & Milner-White, E. J. (1995). "RASMOL: biomolecular graphics for all", *Trends in Biochemical Sciences*, 20(9), 374.

SCOP (2008). <http://scop.mrc-lmb.cam.ac.uk/scop/index.html>

Shirky, C. (2000). "Seven Ways of Looking at a Protein", *FEED Magazine*, After Darwin Column, 23 Oct, 2000.