

# A fehérjék hierarchikus szerkezete

Smeller László  
Semmelweis Egyetem  
Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

## Fehérjék felosztása

Biológiai funkció alapján

- Enzimek (pl.: tripszin, citokróm-c...)
- Transzportfehérjék (pl.: hemoglobin, mioglobin...)
- Védőfehérjék (pl.: ellenanyagok, interferonok...)
- Toxinok (pl.: ricin, kígyómérgek...)
- Hormonok (pl.: inzulin, növekedési hormon...)
- Kontraktilis fehérjék (pl.: miozin, aktin, dinein)
- Struktúrfehérjék (pl.: kollagén, elasztin ...)
- Taratlékfehérjék (pl.: ovalbumin, kazein, ferritin...)
- Egyéb (pl.: hisztonok...)

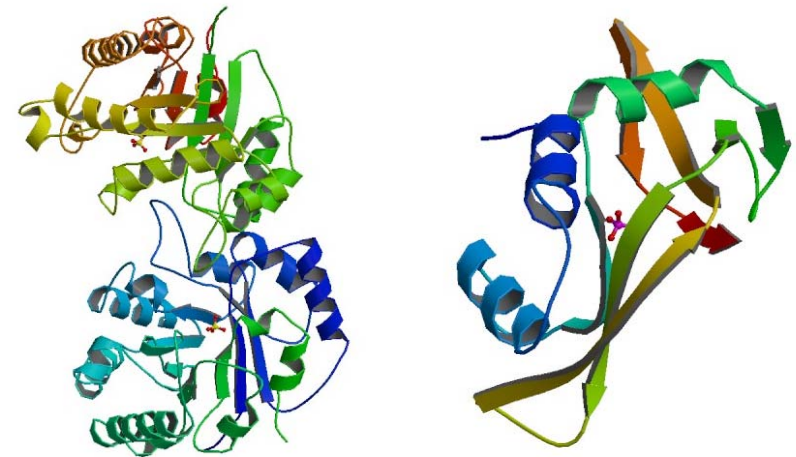
## Fehérjék felosztása

Alak alapján

- Fibrilláris fehérjék (pl.: kollagén...)
- Globuláris fehérjék (pl.: hemoglobin, mioglobin...)
- Membránfehérjék (pl.: rodopszin...)

Másodlagos szerkezet alapján

- Kizárólag helikális (pl.: mioglobin...)
- Alfa/béta szerkezetű (pl.: Triózfoszfát-izomeráz...)
- Alfa+beta (pl.: ribonukleáz...)
- Kizárólag béta (pl.: tenascin...)



Alfa/béta szerkezetű (Triózfoszfát-izomeráz)

Alfa+beta (ribonukleáz)

## Szerkezeti hierarchia

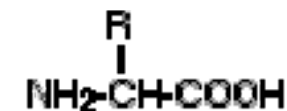
- Elsődleges szerkezet
- Másodlagos szerkezet
- Harmadlagos szerkezet
- Negyedleges szerkezet

Szupramolekuláris szerveződések

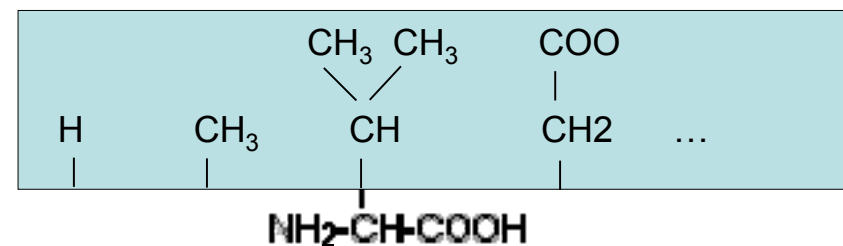
## A fehérjék építőkövei az aminosavak

Az aminosavak

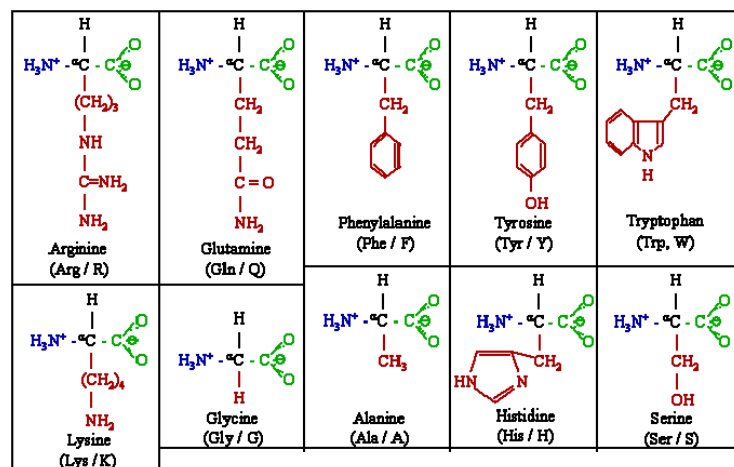
általános felépítése:



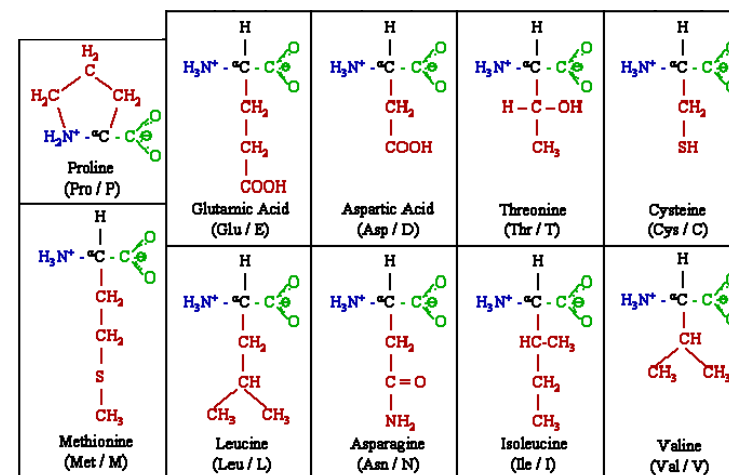
Szerkezeti variabilitás:



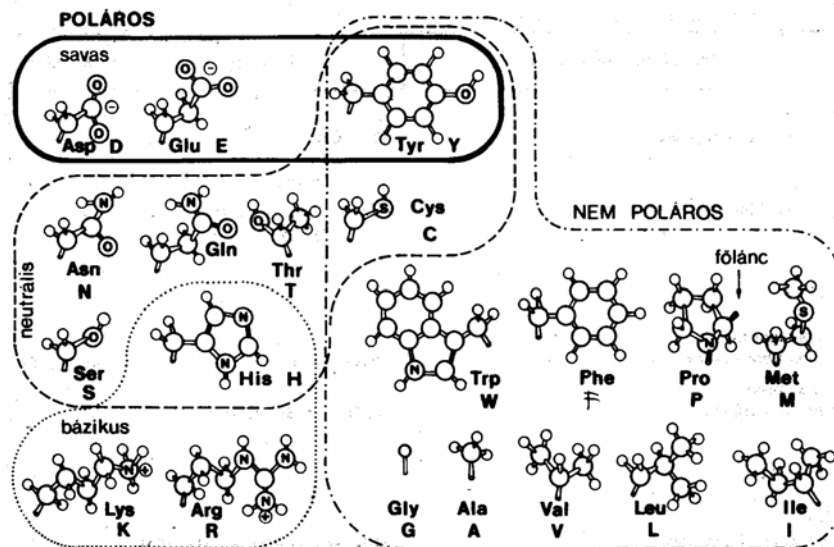
## A fehérjékben előforduló aminosavak



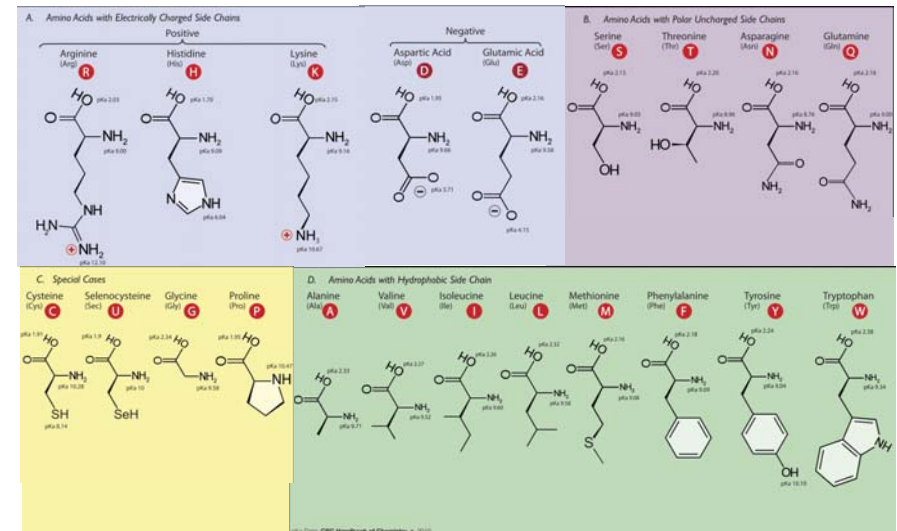
## A fehérjékben előforduló aminosavak



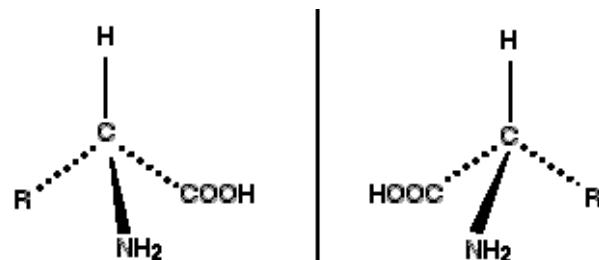
# Az aminosavak tulajdonságai



# Az aminosavak tulajdonságai



## Kiralitás



Tükör

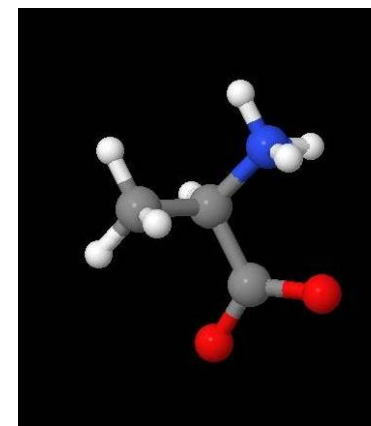
Kiralitásközpont:  
egy szénatomhoz 4 különböző  
atom ill. atomcsoport kapcsolódik

➡ Optikai aktivitás  
(polarizációsík elforgatása)

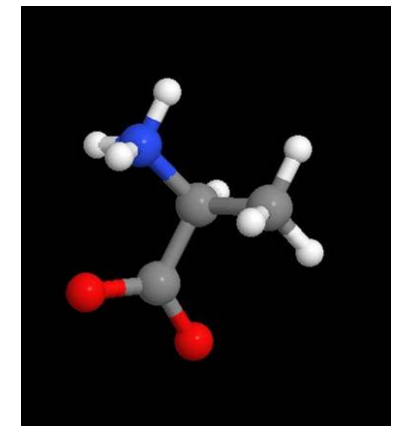
Kéz:



## Kiralitás az alanin példáján



D



L

carbon atom with hydrogen above it (easier to you)

Read clockwise  
= CORN

The L-configuration

A polarizációs sík forgatásának iránya és L-D között nincs egyértelmű kapcsolat.  
 Pl.: (+)alanin (-)cisztein (-)tirozin (+)valin

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3 \\
 | \\
 \text{NH}_2 - \text{CH} - \text{C}(\text{OH}) - \text{H} \\
 || \\
 \text{O}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{H} \quad \text{H} \\
 | \quad | \\
 \text{H} - \text{N} - \text{CH} - \text{COOH}
 \end{array}
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{CH}_3 \quad \text{H} \quad \text{H} \\
 | \quad | \quad | \\
 \text{NH}_2 - \text{CH} - \text{C}(\text{O}) - \text{N} - \text{CH} - \text{COOH}
 \end{array}
 + \text{H}_2\text{O}$$

Fehérje több mint 20 aminosav kapcsolódása

**az aminosavak sorrendje a polipeptid láncban**

$$\text{NH}_2-\overset{\text{R}}{\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}}-\text{CH}-\overset{\text{R}}{\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}}-\text{CH}-\overset{\text{R}}{\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}}-\text{CH}-\overset{\text{R}}{\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}}-\text{CH} \cdots \cdots -\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}}-\text{CH}-\overset{\text{R}}{\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}}-\text{CH}-\text{COOH}$$

... ALA LYS TYR LYS GLU LEU GLY PHE GLN GLY

GLY LEU SER ASP GLY GLU TRP GLN GLN VAL LEU ASN VAL  
 TRP GLY LYS VAL GLU ALA ASP ILE ALA GLY HIS GLY GLN  
 GLU VAL LEU ILE ARG LEU PHE THR GLY HIS PRO GLU THR  
 LEU GLU LYS PHE ASP LYS PHE LYS HIS LEU LYS THR GLU  
 ALA GLU MET LYS ALA SER GLU ASP LEU LYS LYS HIS GLY  
 THR VAL VAL LEU THR ALA LEU GLY GLY ILE LEU LYS LYS  
 LYS GLY HIS HIS GLU ALA GLU LEU LYS PRO LEU ALA GLN  
 SER HIS ALA THR LYS HIS LYS ILE PRO ILE LYS TYR LEU  
 GLU PHE ILE SER ASP ALA ILE ILE HIS VAL LEU HIS SER  
 LYS HIS PRO GLY ASP PHE GLY ALA ASP ALA GLN GLY ALA  
 MET THR LYS ALA LEU GLU LEU PHE ARG ASN ASP ILE ALA  
 ALA LYS TYR LYS GLU LEU GLY PHE GLN GLY

## Példa: Mioglobin

Elsődleges szerkezet 1 betűs kóddal (153 as.):

```
>1YMB:A|PDBID|CHAIN|SEQUENCE
```

```
GLSDGEWQQVLNVWGKVEADIAGHGQEVLRFTGHPETLEKFDKFKHLKTEAE
```

```
MKASEDLKKHGTIVLTLALGGILKKKGHHEAELKPLAQSHATKHKIPIKYLEFIS
```

```
DAIIHVLHSHKHPGDFGADAQGAMTKALELFRNDIAAKYKELGFQG
```

(FASTA format)

## Merev és elforgatható kötések a fehérje gerincén rotációs szabadsági fokok

Aminosavanként:

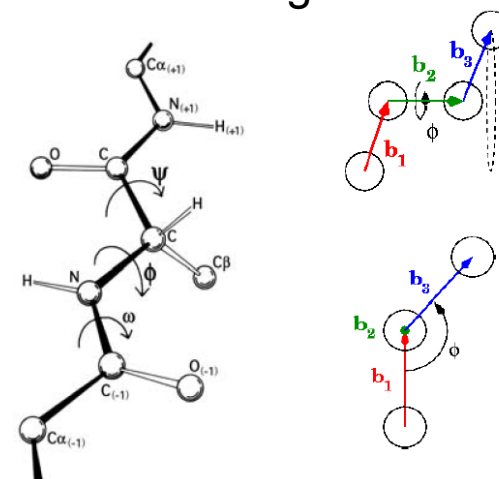
3 kötés

ebből:

1 fix (delokalizáció)

2 elforgatható:

$\Phi$ ,  $\Psi$  dihedrális szögek

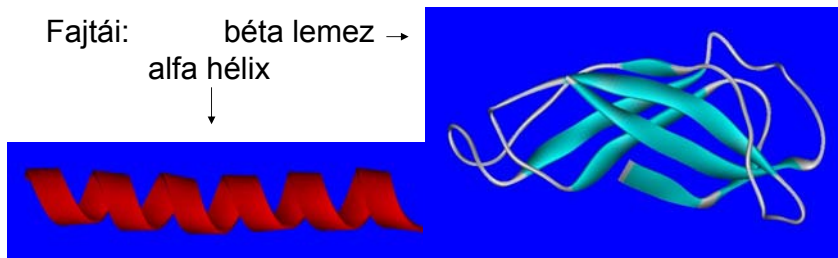


2N rotációs szabadsági fok: konformáció

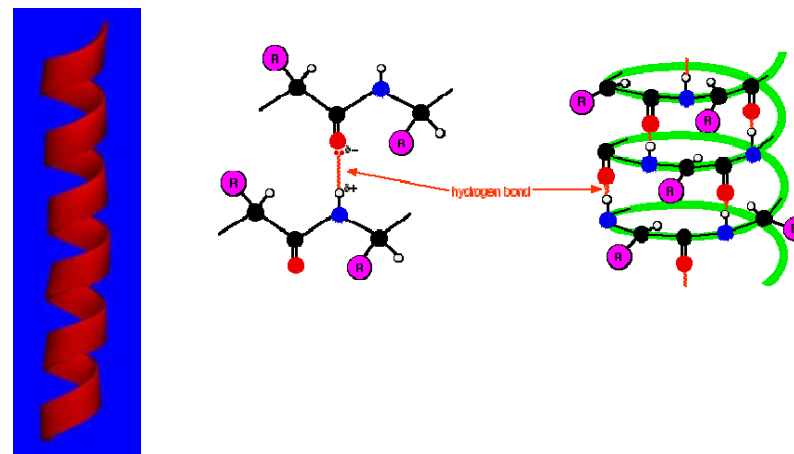
## Másodlagos szerkezet

A másodlagos vagy szekunder szerkezeten a peptidgerinc hidrogénkötések által stabilizált **lokális** (legalább négy aminosavra kiterjedő) **rendezettségét** értjük.

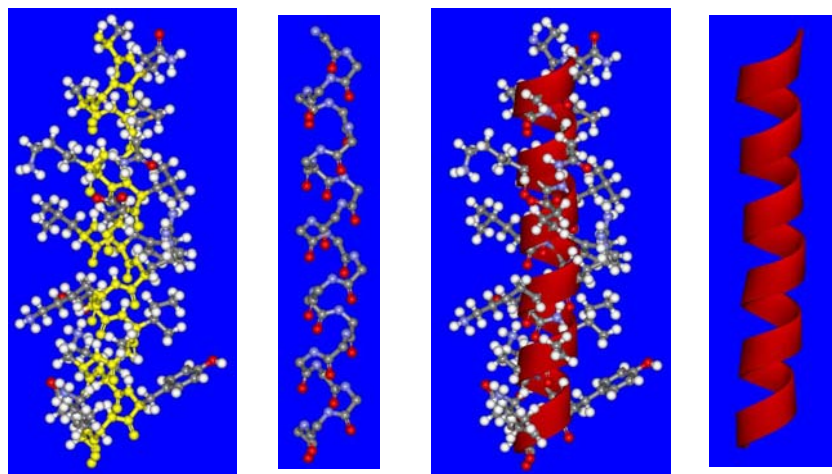
Fajtái:      béta lemez →  
                 alfa hélix  
                 ↓



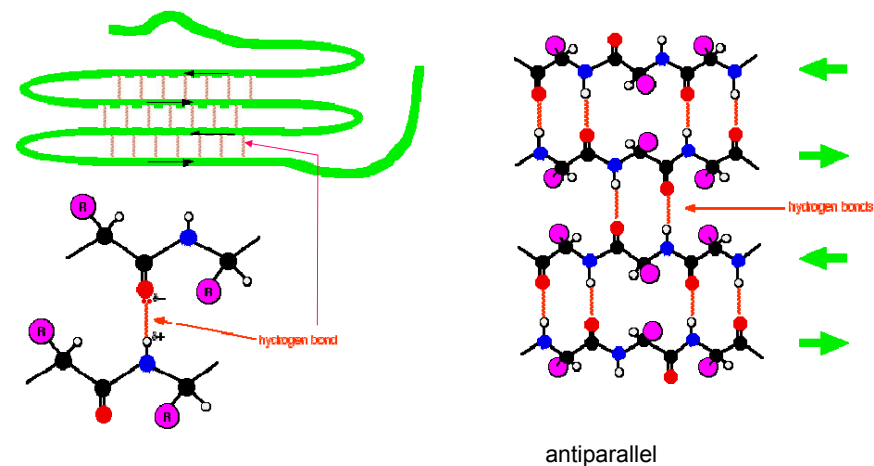
## Alfa hélix



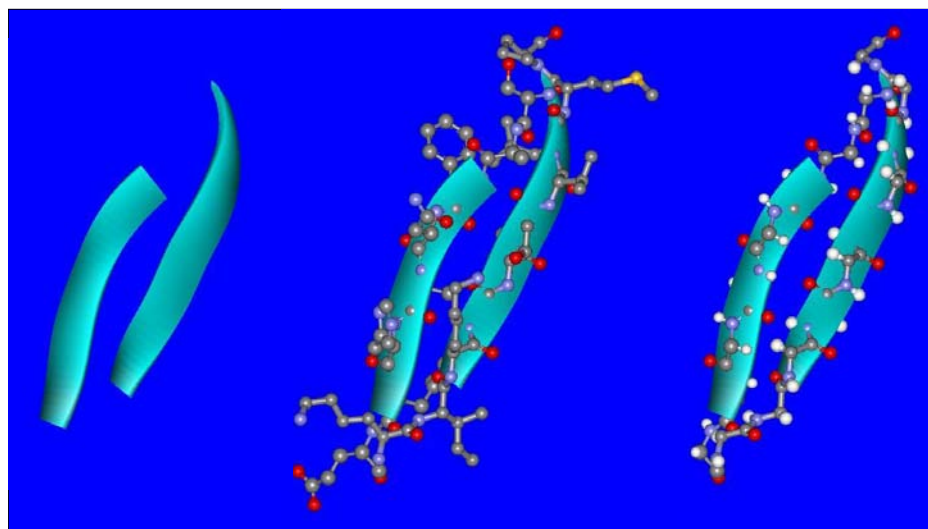
## Alfa hélix



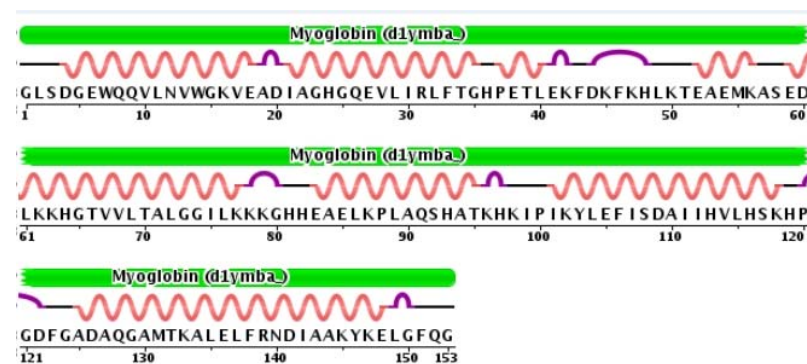
## Béta lemez



## Béta lemez

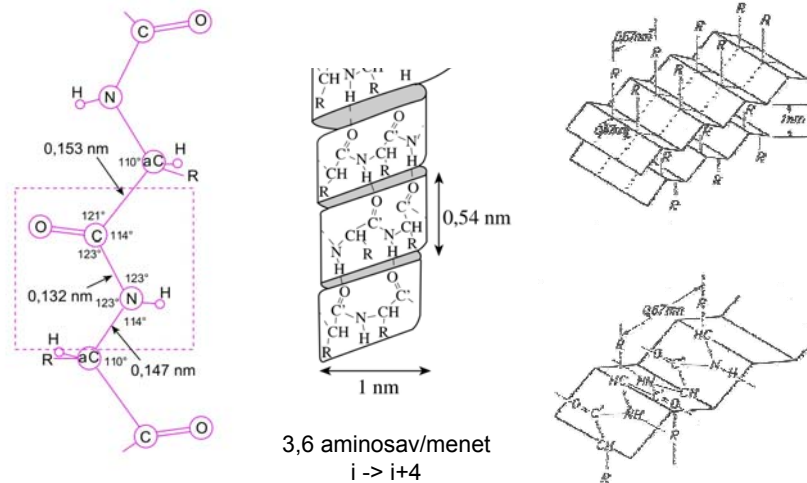


## Másodlagos szerkezet megjelenítése egy dimenzióban





## Méretetek



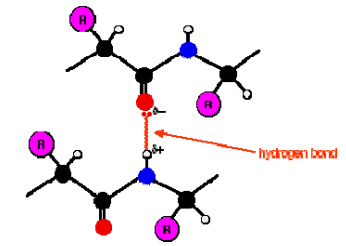
## Stabilizáló hidrogénhidak

12-30 kJ/mol

vö: kovalens: 200 kJ/mol

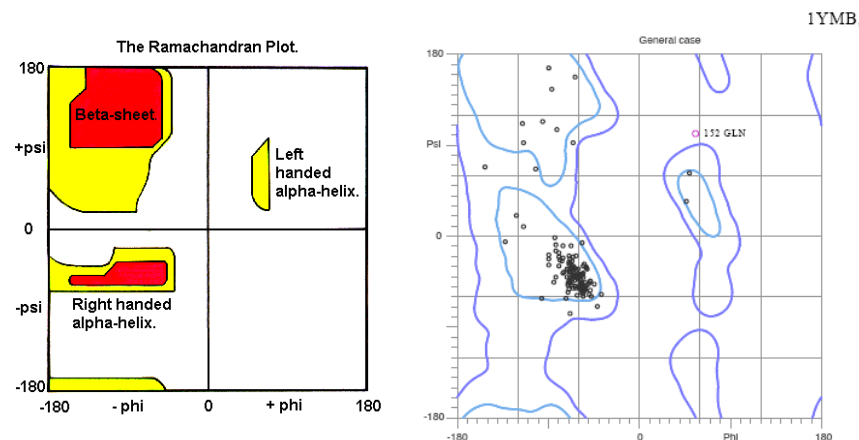
Van der Wals: 1-2 kJ/mol

termikus energia (RT):  
2.5 kJ/mol (T=300K)



Boltzmann faktor:  $e^{-\frac{\Delta E}{RT}} = 0.000335 = \frac{1}{2981}$   
( $\Delta E=20\text{kJ/mol}$ )

## Ramachandran plot



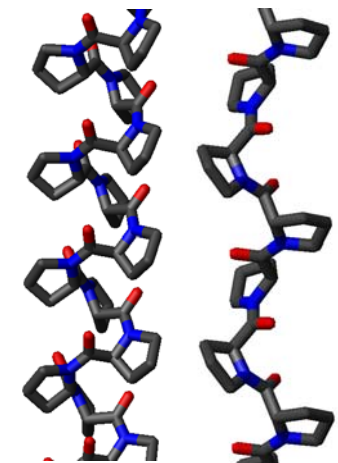
## Egyéb speciális helikális szerkezetek

$3_{10}$ -hélix\*  $i \rightarrow i+3$  (10 atom)

$\pi$ -hélix  $i \rightarrow i+5^*$

Polyprolin I helix cis

Polyprolin II helix\*\*\* trans



Polyprolin

I

II

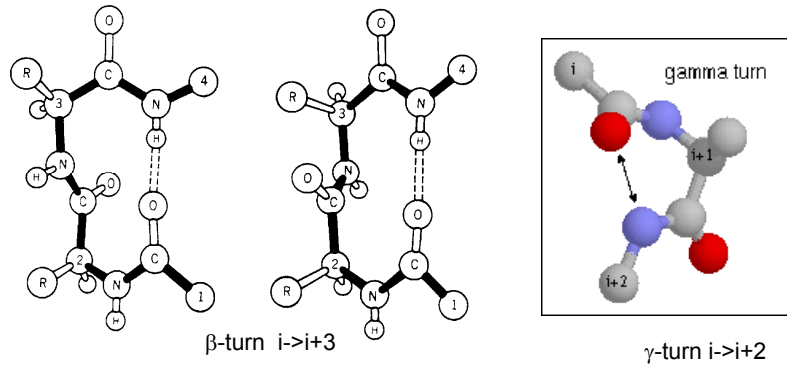
\*az  $\alpha$ -hélix:  $i \rightarrow i+4$   $3,6_{16}$  helix

\*\*nem fordul elő fehérjékben

\*\*\* vízben ez keletkezik

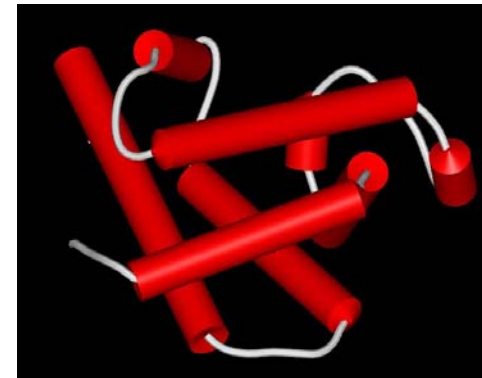
## Egyéb nem helikális szerkezetek

### Hurkok és kanyarok (loop) (turn)



## Harmadlagos szerkezet

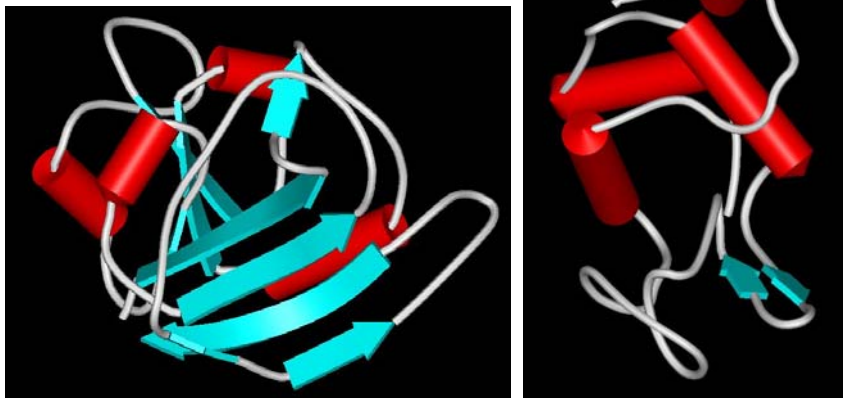
A másodlagos szerkezeti elemek térbeli elrendeződése (A teljes polipeptidlánc térbeli szerkezete)



Myoglobin

## További példák

Lizozim (HEW)  
Dihidrofóliát reduktáz



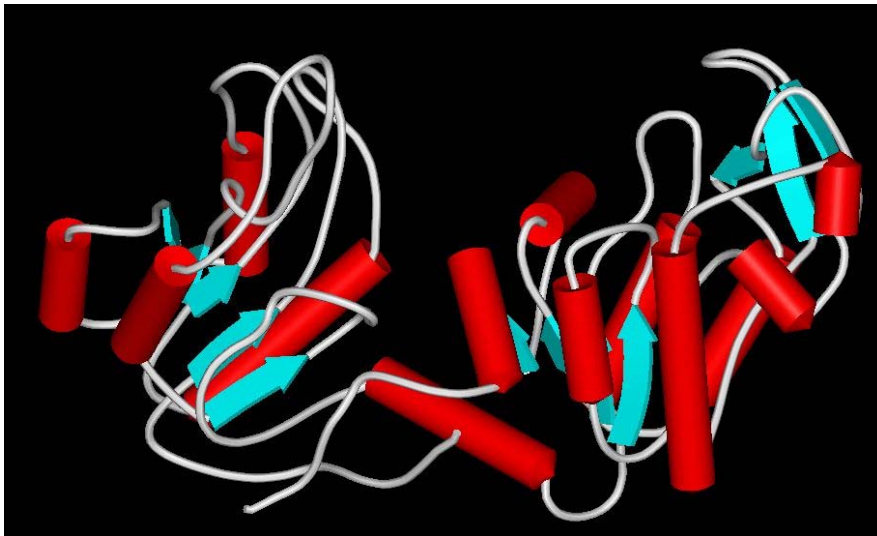
## További példák

Lipoxigenáz

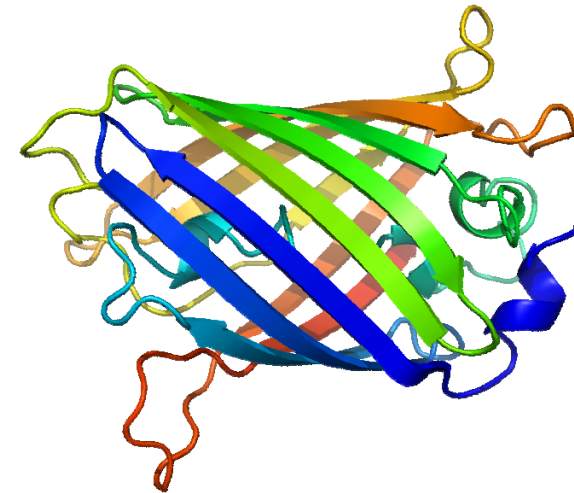




## Példák: Foszfoglicerát-kináz



## Példák: GFP



## A harmadlagos szerkezetet stabilizáló kötések

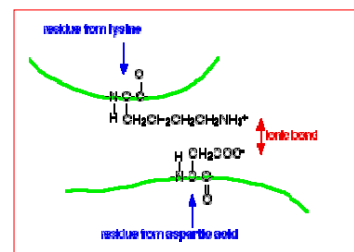
Oldalláncok között:

diszulfid híd

ionos

hidrogénhíd

Van der Waals



## A harmadlagos szerkezetet stabilizáló kötések

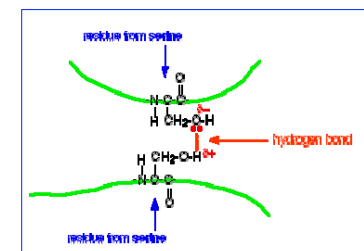
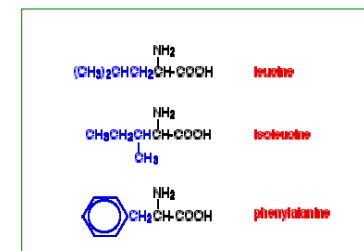
Oldalláncok között:

diszulfid híd

ionos

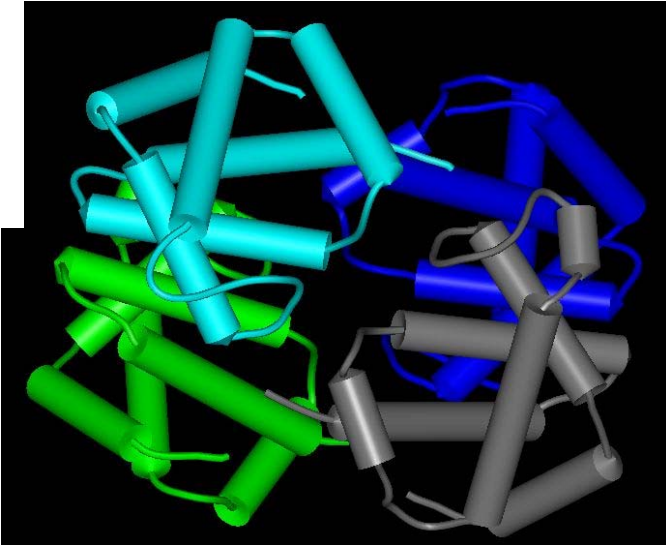
hidrogénhíd

Van der Waals

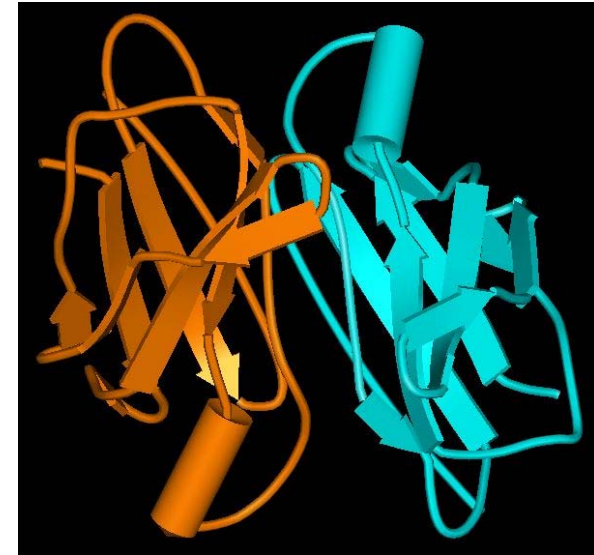


## Negyedleges szerkezet

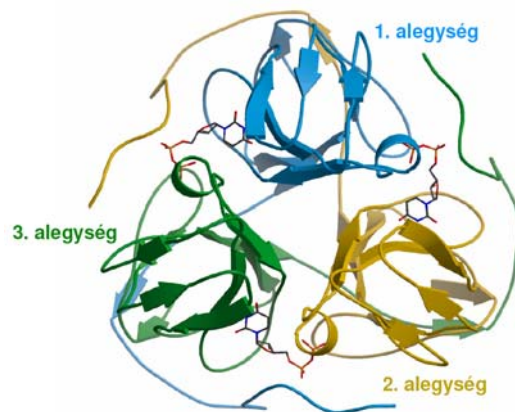
Csak több  
láncból álló  
fehérjéknél.  
Pl:  
Hemoglobin  
tetramer



## További példa: Transztiretin



## További példa: DUTPáz



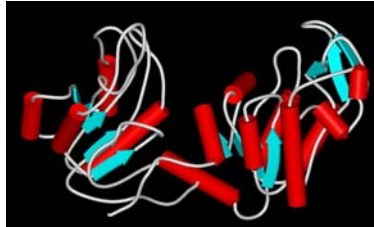
Ábra forrása: [http://www.enzim.hu/~vertessy/kovari\\_phd.pdf](http://www.enzim.hu/~vertessy/kovari_phd.pdf)

## A fehérjeszerkezettel kapcsolatos további fontos fogalmak

- Domének
- Prosztetikus csoportok
- Poszttranszlációs módosulások
- Active site
- Zseb

## Domének

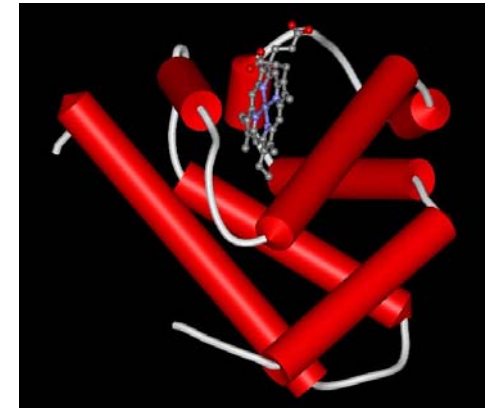
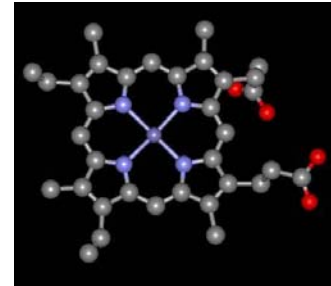
A domén a fehérjeszerkezet egy része, ami önállóan feltekeredik, a fehérje többi része nélkül is stabil és működőképes. Gyakran az egyes domének eltérő funkcióval bírnak. pl. ATP-kötő domén, stb.



## További alkotóelemek: prosztetikus csoportok

Nem fehérje természetű molekulák amelyek a fehérjéhez erősen kapcsolódnak.

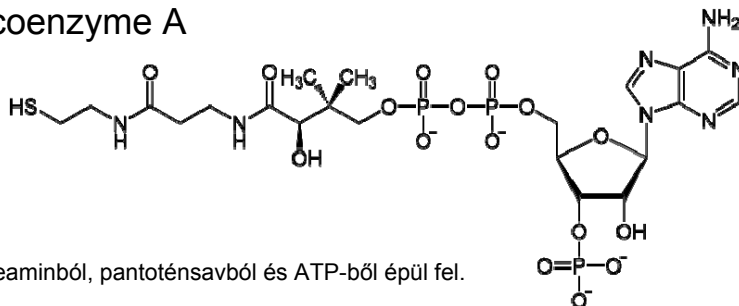
Pl: hem



## További alkotóelemek: koenzimek

Az enzimek aktiválásához szükséges, gyengén, reverzibilisen kapcsolódó, nem fehérje-természetű molekula

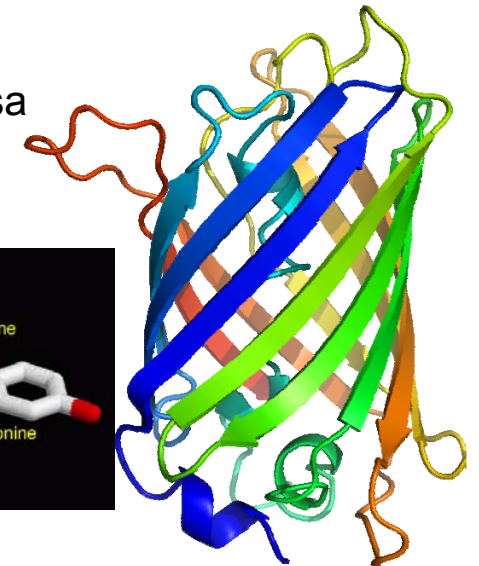
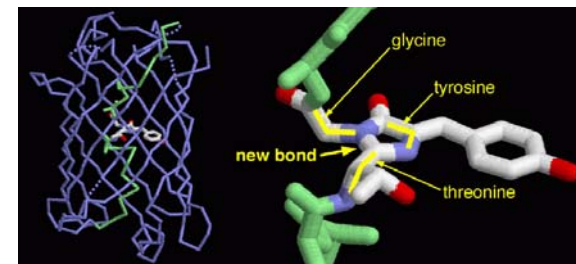
Pl: coenzyme A



Ciszteaminból, pantoténsavból és ATP-ből épül fel.

## Poszttranszlációs módosulások

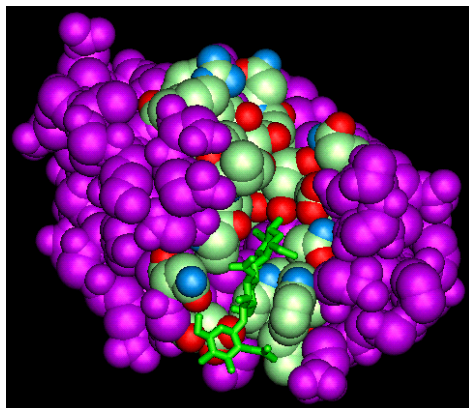
pl: kromofor kialakulása a GFP-ben



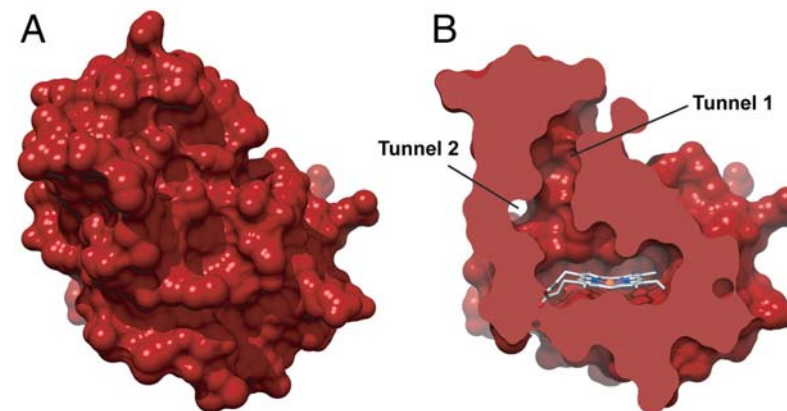


## Aktív centrum

Aktív centrum (active site): az enzimnek az a része, ahol a katalizált reakció végbemegy.



## Hem-zseb (heme pocket)



heme nitric oxide/oxygen binding (H-NOX) domain

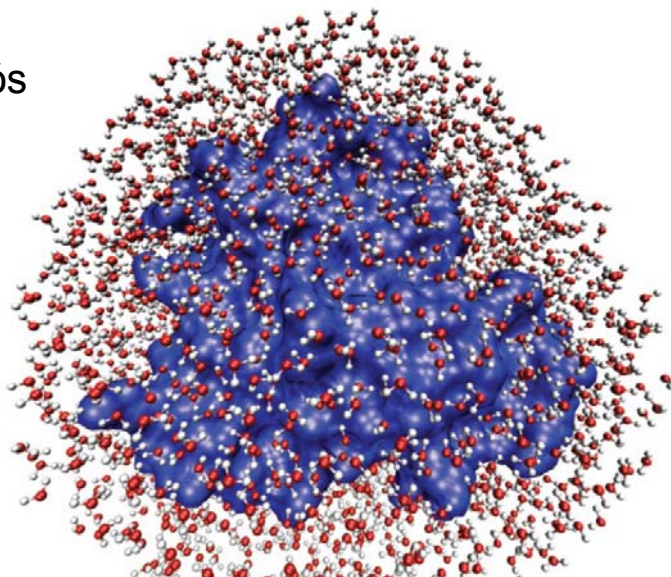
Winter M B et al. PNAS 2011;108:E881-E889

©2011 by National Academy of Sciences

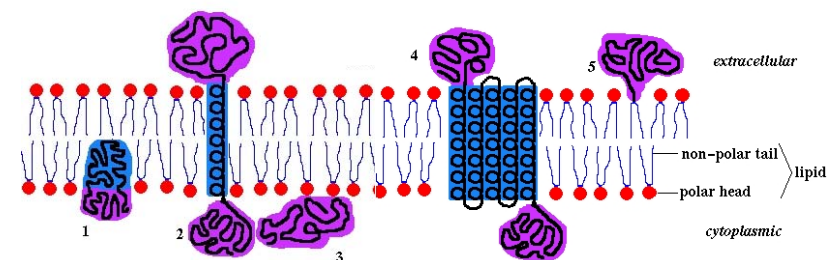
PNAS

## A víz szerepe

hidrációs  
réteg  
2-3  
víz-  
réteg



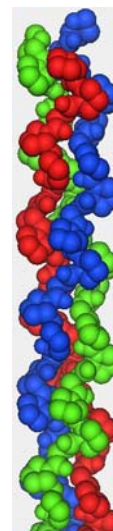
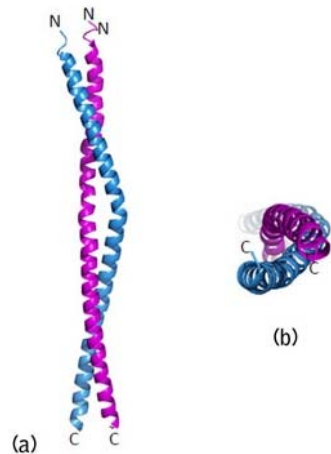
## Membránfehérjék



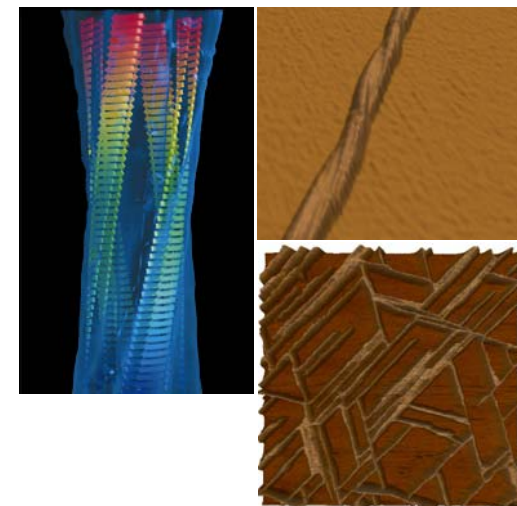
hidrofób  
hidrofil felületű domének

## Szupramolekuláris szerveződések

- Coiled coil
- Kollagén
- Fibrillumok



kollagén



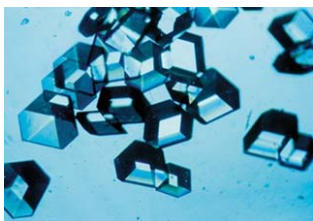
fibrillumok

## A fehérjeszerkezet meghatározásra használható módszerek

Röntgen kristallográfia

NMR

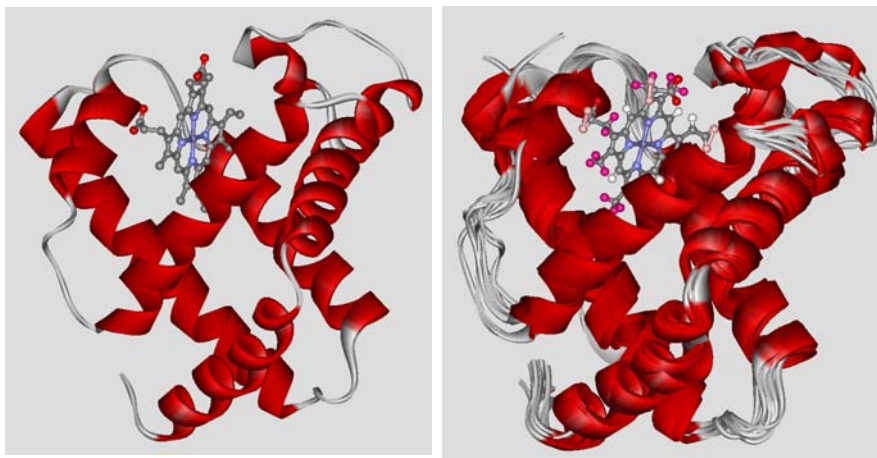
Predikációs módszerek (homológia modellezés)



## A fehérjeszerkezet változásaira érzékeny spektroszkópai módszerek

- Cirkuláris dikroizmus (CD)
- Infravörös spektroszkópia (IR, FTIR)
- Lumineszcencia spektroszkópia
- UV abszorpciós spektroszkópia
- ...

## Krisztallográfia <-> NMR



mioglobin

## Fehérje adatbázisok

- PDB
  - Protein Data Bank
  - 3D szerkezetek (>100 ezer)
  - Röntgenkrisztallográfiai ill. NMR mérésekből
- Swiss-prot
  - Szekvenciák
  - Proteomikai segédprogramok,
  - Szerkezet becslés (homológia modellezés)
  - Kémiai paraméterek becslése (pl. izoelektromos pont...)
  - Szekvenciák hasonlósága...

## PDB adatbázis: fehérje 3D szerkezetek Rtg és NMR alapján

## Irodalom

- <http://www.molecularmodels.ca/molecule/modelfiles/jb16alan.html>
- <http://www.chemguide.co.uk/organicprops/aminoacids/background.html#top>
- <http://www.chemguide.co.uk/organicprops/aminoacids/proteinstruct.html>
- [http://www.enzim.hu/~vertessy/kovari\\_phd.pdf](http://www.enzim.hu/~vertessy/kovari_phd.pdf)
- <http://www.pdb.org/>
- T. E Chreighton: Proteins, Freeman and Company, New York
- Orvosi Biofizika Szerk: Damjanovich, Fidy, Szöllősi
- Tarján Imre: A biofizika alapjai
- Elődi Pál: Biokémia
- <http://www.pnas.org/content/108/43/E881.full>
- <http://imtech.res.in/raghava/>
- <http://www.cryst.bbk.ac.uk/PPS2/course/>
- <http://www.cryst.bbk.ac.uk/PPS95/course/>
- [http://mkk.szie.hu/dep/aeet/tanweb/Fogalomtar/index\\_fogalom.htm](http://mkk.szie.hu/dep/aeet/tanweb/Fogalomtar/index_fogalom.htm)
- <http://www.med.upenn.edu/shorterlab/research.html>