

Proteinets struktur og funktion

Når vi analyserer celler, observerer vi egentlig proteiner. Membranen har også proteiner til at transportere stoffer ind og ud af cellen, nogle fungerer som messenger, afhængige G-proteiner, andre som hormoner eller receptor: De er med i forskellige reaktioner, i proteinsyntese, i DNA duplikation. De fungerer også som byggematerialet, dvs. proteinfibre i hud, sener og knoglernes bindevæv.

Et protein er en lang kæde af aminosyrerester, hver lænket sammen via kovalente bindinger. Disse kaldes derfor polypeptider, hvis kæder er over 50 aminosyrer, mens større molekyler kaldes proteiner. Dvs. et protein består af polypeptid backbone med sidekæde, ofte symboliserer med et R, som enten har en hydrophobisk eller hydrophilic side. Proteinet har en N-terminus, hvor der sidder en aminogruppe, og en C-terminus, hvor der sidder en carboxylsyre. Så man læser altid fra N til C. De foldede sider er sat sammen via nonkovalente bindinger. De nonkovalente bindinger involverer hydrogen, ion eller/og van der Waals bindinger. Jo flere nonkovalente bindinger, jo mere stabilt fold har proteinet, da nonkovalente bindinger er svage bindinger. De nonpolære folder vender indad, så de polære vender sig mod cytosol (vandig), dvs. mindre energi fra proteinets side, mindre uorden i vandet og dermed mindre entropi. Hvis det er polære grupper der vender indad, binder polære molekyler sammen via hydrogenbindinger. Hvert protein har en 3-dimensional struktur, der forårsager deres funktion. Proteinet folder altid i den side hvor der bliver brugt mindst den frie energi (G). Hvis proteinet har en forkert konformation (fold) kan det udvikle til forskellige



sygdomme eller ændre sin funktion, og vil for de fleste gange blive elimineret. F.eks. ved denaturering kan proteinet ikke fungere. Det sker ved store forandringer ved temperatur, pH eller sammensætningen.

Sygdomme som Alzheimer, Huntington, Prioner, Kogalskab og Creutzfeldt-jakob skyldes protein aggregater (ophobning), dvs. forkerte komformationer.

F.eks. Prion Protein kan sprede sig hurtigt fra celle til celle og medføre døden, hvis det er misfoldet. De korrekte folder er ellers assisteret af molekylære chaperones. De hjælper proteiner med at folde på en måde, så der bliver brugt mindst frie energi. Proteinets struktur er dog stadig afhængig af dets sekvens. Et andet protein er disulfid isomerase, der hjælper med korrekt foldning.

Man kan identificere proteiner via NMR-spektroskopi. Hver af de aminosyrer i proteinerne har et centralt kulstofatom, som har bundet en aminogruppe, en carboxylgruppe og et hydrogenatom. Den biologiske funktion af proteinet afhænger af de kemiske egenskaber på dets overflade og hvordan det binder til de andre molekyler.

Proteiner som er runde og kompakte kaldes for **globulær proteiner** (enzymer for det meste runde, hæmoglobin, immunglobuliner, serin proteaser (den tertiære struktur opretholdes vha. hydrophobe og elektrostatiske interaktioner mellem aminosyrerne og ved hydrogen bindinger mellem aminosyrene), og de proteiner der er kroppens byggemateriale og uopløselige i vand kaldes for **fibrøse proteiner** (lange fiberagtige, 3. dimensionalstruktur). De kan forme filamenter, alfa-keratin. Et af små proteiner er et lille transport protein, phosphorcarriere HPr, som transporterer sukker i bakterien. Det består af 88 aminosyrerester i længden. Det indeholder både alfa-helix og beta-sheets. Det har kun en domain. Havde

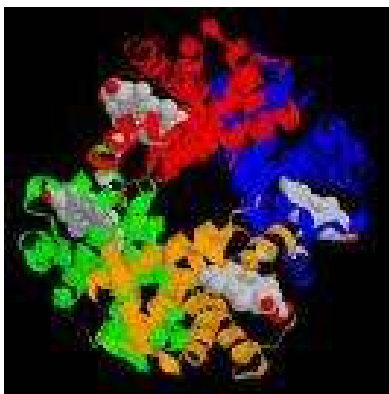
det været et stort protein, ville det indeholde flere domainer. Selv dette lille protein har en meget kompleks konformation.

De første foldede proteiner man fandt, var alfa-helix (fundet i alfa-keratin). Det er rigeligt af i hud, negle og hår. Det andet fundet var beta-sheet. Det er fundet i protein fibrion, findes i silk. Beta-sheet giver fibre en meget stærk overflade og hjælper insekternes skin, der forhindrer den i at fryse ind ved at danne en overflade med 10 hydroxyl grupper og binder til krystaller og forhindrer deres vækst. Der findes parallel sheet, hvor polypeptidens orientation går fra N-terminus til C-terminus og antiparallel sheet, hvor den går N til N-terminus eller fra C til C-terminus.

Fælles for dem er, at de laver hydrogen bindingen mellem C=O til N-H molekylerne i polypeptid backbone. I alfa-helix er der hydrogen binding hver 4. polypeptid, lænker C=O til N-H, dvs. den drejer hver 3.6 aminosyre. Den eneste aminosyre der ikke kan lave hydrogen bindinger, er polin, da den mangler en H. Når to alfa-helixer snører rundt om hinanden, danner de en coiled-coil, hvor de begge har hydrophobe sider den ene side, så de kan komme i kontakt med hinanden på den måde, de hydrophobe sider vender indad væk fra cytosol. Denne struktur blandt andet findes i alfa-keratin i huden og hår m.m.. Denne struktur er bestemt med X-ray crystallografi.

Fibrøse proteiner findes især meget udenfor cellen, hvor de former ekstracellulær matrix, der hjælper cellerne at binde til hinanden for at danne væv. Collagen består af 3 polypeptider, hver indeholder en upolær aminosyre glycine på tredje plads. Den får hinanden til at snøre rundt og danner en lang regulær triple helix. Elastin består af ustrukturerede polypeptider, der er kovalent cross-linket med hinanden, findes i hud, lunger, arterier og vener, så de ikke revner ved stræk.

Det er rækkefølgen af aminosyrer i polypeptidkæden som bestemmer proteinernes 3-dimensionale struktur og aktivitet. Denne rækkefølge kaldes for proteinernes primærstruktur. De fleste proteiner har områder, hvor polypeptidkæden enten danner spiraler (alfa-helixer) eller ligger i parallelle folder (beta-foldede plader). Disse mønstre skyldes at polypeptidkæden holdes i en bestemt position på grund af hydrogenbindinger mellem atomgrupperne i rygraden. Den proteinstruktur, som skyldes hydrogenbindinger mellem atomer i rygraden, kaldes for proteinernes sekundærstruktur. Proteinkæden med sekundærstruktur kan foldes og formes yderligere til globulære enheder og er uafhængig af resten af polypeptidkæden, der kaldes et domain. Det er sidekæderne i polypeptidkæden, som afgør proteinernes tertiærstruktur. Mange af proteiner i



legemet har en endnu mere kompliceret form, idet de er sammensat af flere polypeptidkæder, subunits, som har hver sin tertiærstruktur. Den 3-dimensionale sammenhæng mellem subunits bestemmer proteinets kvartærstruktur.

Hæmoglobin indeholder to alfa-globin og beta-globin subunits. Nonkovalent bundet til proteinet primært vha. af hydrophobe interaktioner. Hver af de 4 polypeptider indeholder en hæm gruppe, og kan derfor bærer 4 molekyler af oxygen.

Proteinets andre egenskaber er at binde sig til andre molekyler, dvs.

proteinet har en ligand til at danne nonkovalente bindinger til andre molekyler. Det er det andet proteins binding site, som ligand associerer med. Den skal passe præcis til den binding site, ligesom hånd i hanske og ændre proteinets form.

Immunglobuliner er også proteiner, antistoffer, som er en del af immunforsvaret, og er med til at bekæmpe infektioner ved at genkende antigener (proteiner/kulhydrater) på fremmede indtrængende stoffer og inaktiverer antigener og sætte mærke på dem til at blive destrueret af andre antistoffer. Ved bindingen inaktiveres bakterien bl.a. ved aktivering af komplement. De består af to tunge polypeptidkæder og to lette polypeptidkæder, der sat sammen via disulfid bindinger. Hver kæde består flere forskellige domainer. De danner en Y-form, og kan således binde to antigener (antigener binder sig til den variable del). Antistoffer produceres af B-celler. Der er 5 klasser:

1. **IgG**: hyppigt antistof; findes i blod og andre vævsvæske; kan passere placenta; kan aktivere komplement. Der er 4 underklasser: IgG1-4)
2. **IgM**: første antistof, der udskilles ved en immunrespons; har 10 antigen-bindingssteder, der medfører effektiv binding til multivalente antigener.
3. **IgA**: findes i blod, men primært i mucus (slim), mælk og andre sekreter som dimer. Aktivere ikke komplement.
4. **IgD**: funktion ukendt
5. **IgE**: vigtigt mod parasitter; medvirkende til allergiske reaktioner; aktiverer ikke komplement.

Enzymer er også proteiner, som er med at fremme reaktioner hurtigere mellem stoffer, dvs. hastigheden øges og activerings energien mindskes. De fungerer som katalysatorer. De stoffer der påvirkes ved enzym, kaldes enzymets substrat, og kan omdannes til produkt eller være med til at bryde kovalente bindinger. Enzymerne har stor grad af specificitet, dvs. at hvert enzym kan genkende sit substrat og et enzym katalyserer ofte kun en bestemt reaktion. Dette skyldes enzymets specielle form, som bevirker at molekylet har et område, det aktiv site, som passer lige præcis til substratets form.

Mange enzymer er allosteric, dvs. de kan adoptere to eller mere konformationer og dermed deres aktivitet kan blive reguleret ved at skifte fra den ene konformation til den anden. Det gælder også for proteiner og receptor. Forskerne har fundet ud af det, at enzymet kan have to forskellige binding site. Der er også nogle reaktionshæmmere der bindes til enzymet i et område uden for det aktiv site, som forandrer enzymets form, så substratmolekylerne ikke kan længere bindes til det aktiv site. Det er negativ regulering. Positiv regulering betyder at enzymets aktivitet er reguleret en anden vej end hæmmet. F.eks. reaktionen hvor der bliver syntetiseret mere ATP fra ADP.