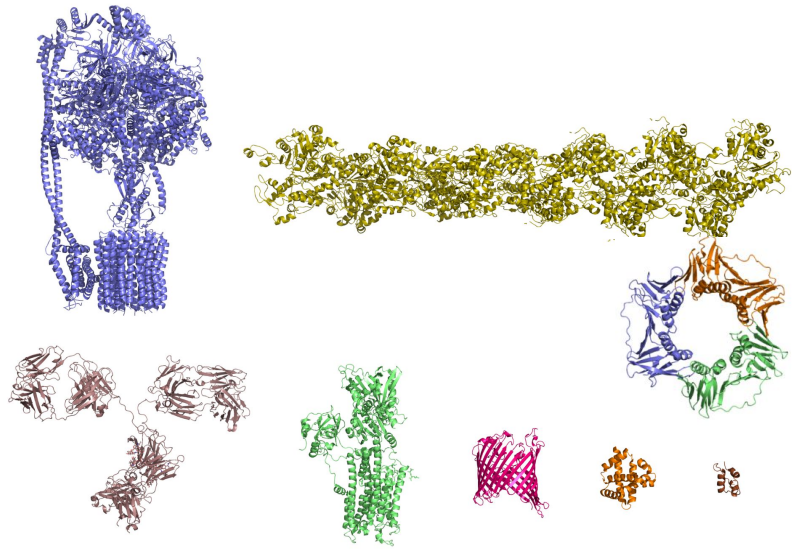


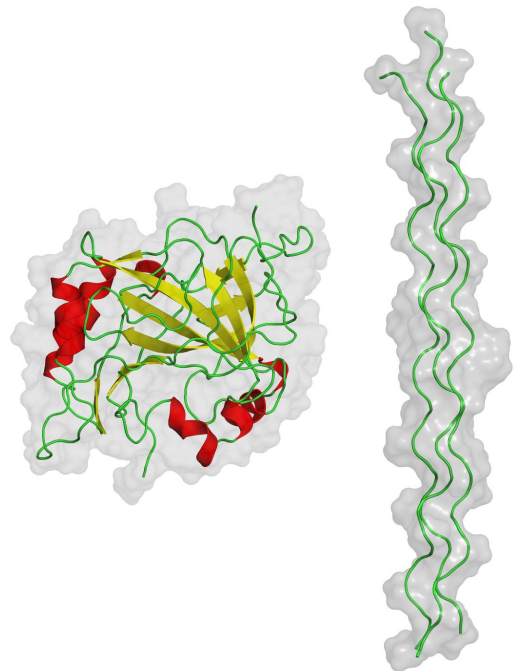
Różnorodność białek

- ATP synthase, 4814 aa
- Actin filament, 4512 aa
- Proliferating cell nuclear antigen, 754 aa
- Insulin, 21 aa
- Myoglobin, 153 aa
- Porin, 413 aa
- Ca^{2+} transporter, 1000 aa
- Antibody, 1316 aa



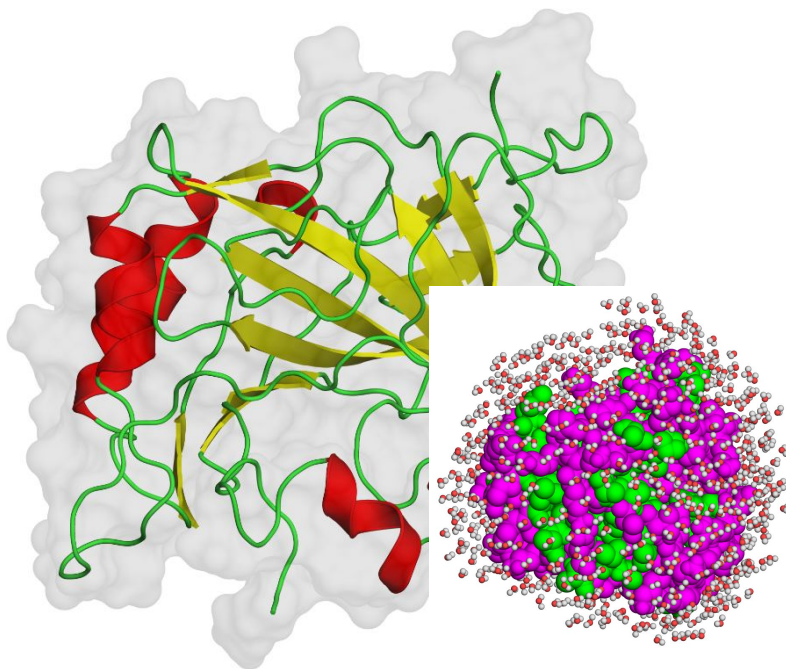
Strukturalne rodzaje białek

- Globularne
białko globularne, białko o kształcie kulistym lub sferoidalnym, zbudowane z gęsto połańdowanych lub pozwijanych łańcuchów peptydowych; wartość stosunku osiowego cząsteczki nie przekracza 3 : 1 lub 4 : 1; do b. g. należy ogromna większość białek, m.in. albuminy i globuliny oraz wszystkie enzymy.
- Fibylarne
białka proste o strukturze włóknkowej stanowiące podstawowy materiał budulcowy organizmów zwierzęcych. Są to typowe białka o budowie włóknistej, dzięki temu pełnią funkcje podporowe. Do tej grupy białek należy keratyna, kolagen, miozyna i fibroina.



Białka globularne

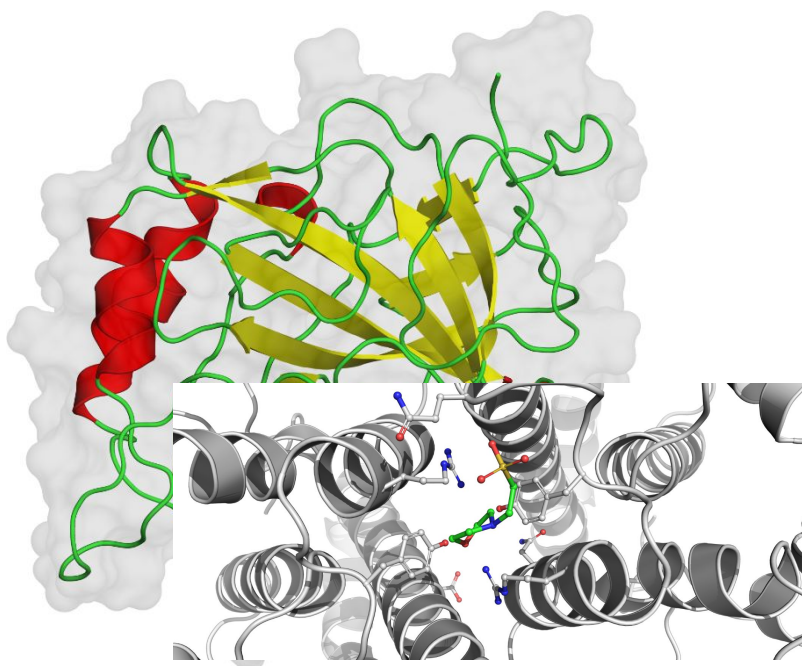
- Kompaktowe (lokalizacja cytoplazmatyczna)
- Rdzeń hydrofobowy (zapewnia stabilność)
- Powierzchnia hydrofilowa (zapewnia rozpuszczalność)



Właściwości

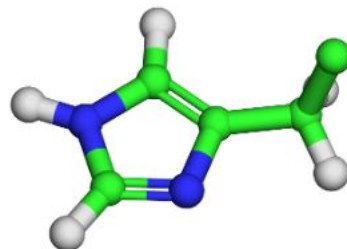
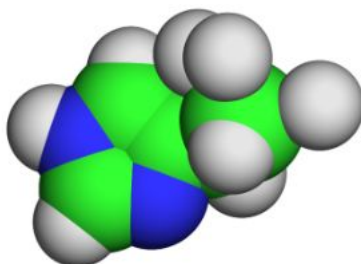
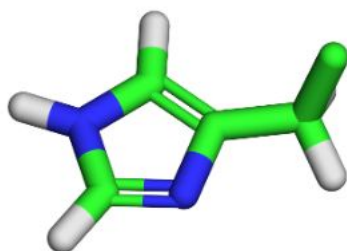
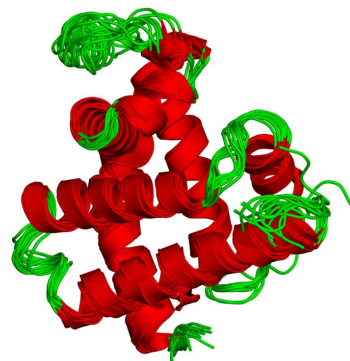
Fałdowanie białka jest niezbędne dla:

- formacji przestrzennych podstaw aktywności biologicznej:
 - miejsca wiązania
 - miejsca katalitycznego
 - miejsca regulacji/aktywacji
- wiąże się z:
 - zdolnością katalityczną
 - funkcjami transportowymi
 - 'odpornością'
 - regulacją aktywności

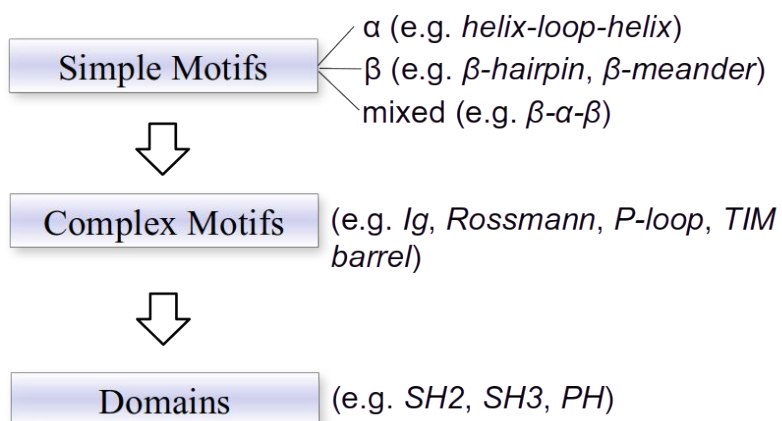


Stabilność

- Interakcje niekowalencyjne
- Kowalencyjne wiązania S-S (mostki disiarczkowe, cysteine)
- Elastyczność w obszarach aktywności biologicznej



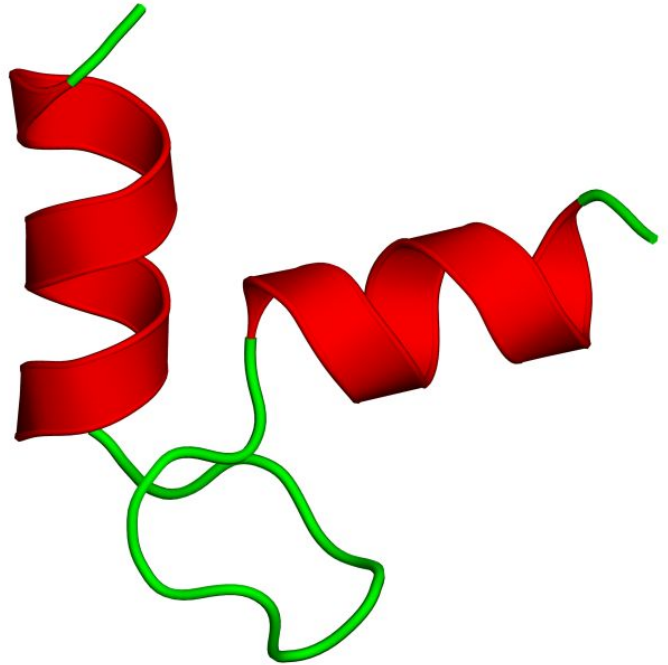
Architektura białek globularnych



HLH helix-loop-helix

EF-hand (wiązanie Ca^{2+})

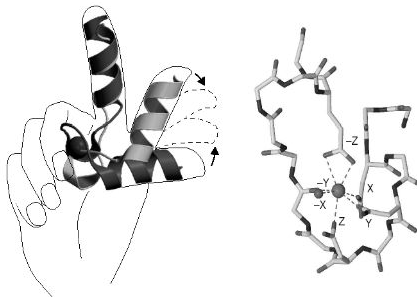
bHLH (wiązanie DNA)



EF-hand (wiązanie Ca^{2+})

- Ca^{2+} wiąże się do polarnych atomów w obszarze pętli i cząsteczek wody
- Wiązanie wymaga zmiany położenia helisy

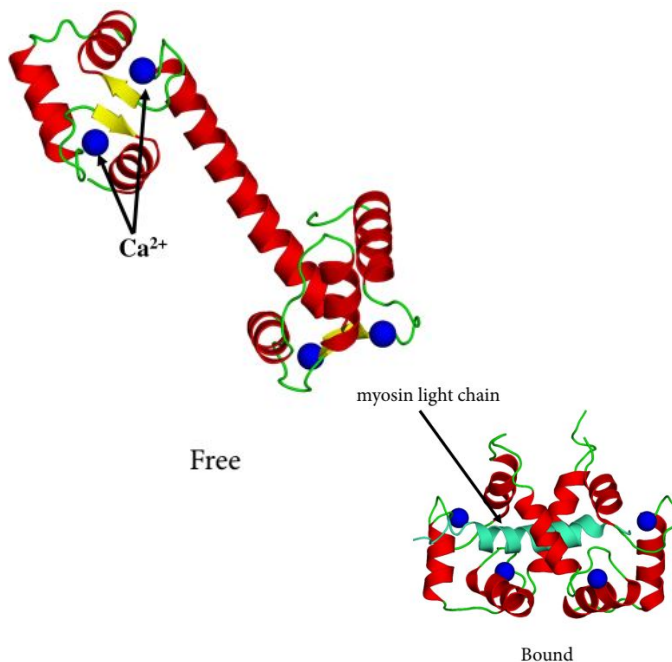
- X, Y: Asp/Gln
- Z: Asp/Gln/Ser
- -Y: Main-chain carbonyl
- -X: H_2O
- -Z: Asp/Glu



X, Y: Asp/Gln
Z: Asp/Gln/Ser
-Y: Main-chain carbonyl
-X: H_2O
-Z: Asp/Glu

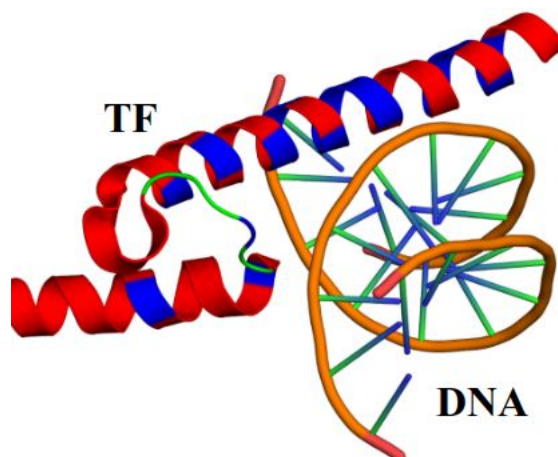
Kalmodulina

- Kalmodulina (ang. calcium-modulated protein, CaM, "białko modulowane przez wapń") – małe (16,7 kDa) białko modulatorowe, powszechnie występujące w organizmach eukariotycznych, o konserwatywnej ewolucyjnie strukturze: składa się z jednego łańcucha polipeptydowego o długości 148 reszt aminokwasowych.



bHLH

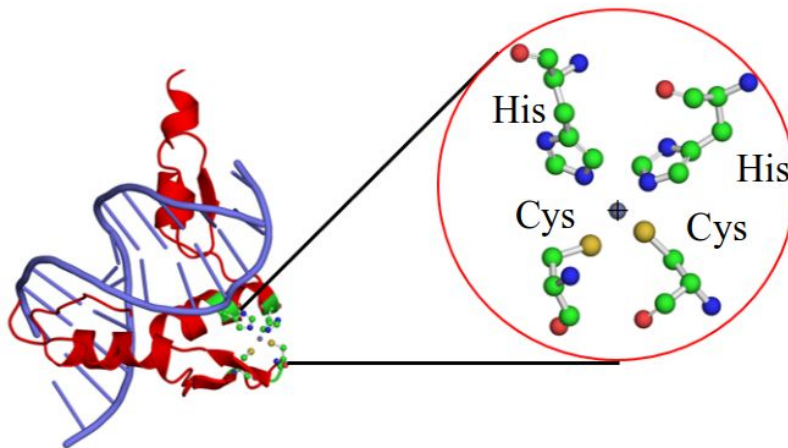
- Występuje w czynnikach transkrypcyjnych (transcription factors, TF)
- Rozpoznaje specyficzne sekwencje DNA
- Aminokwasy 'miejsca aktywnego': zasadowe



HLH

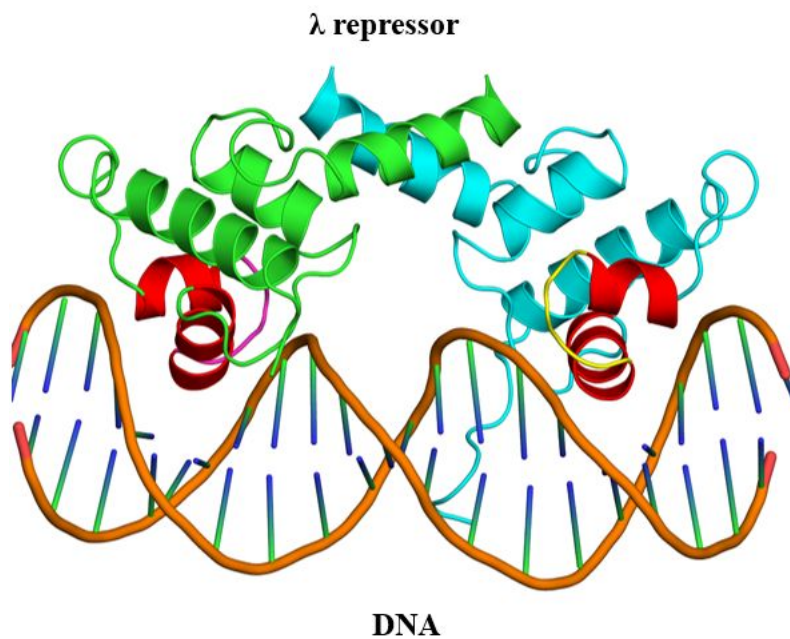
palec cynkowy

- Palec cynkowy, motyw palca cynkowego (ang. zinc finger domain) – rodzaj domeny białkowej występującej w białkach wiążących DNA i biorący bezpośredni udział w związaniu cząsteczki kwasu nukleinowego przez białko. Palec cynkowy składa się z dwóch antyrównoległych β -kartek i α -helisy. Obecność jonu cynku (Zn^{2+}) jest kluczowa dla stabilności domeny – w przypadku jego braku nie dochodzi do powstania wystarczająco dużej domeny posiadającej hydrofobowy rdzeń i przez to funkcjonalnej.



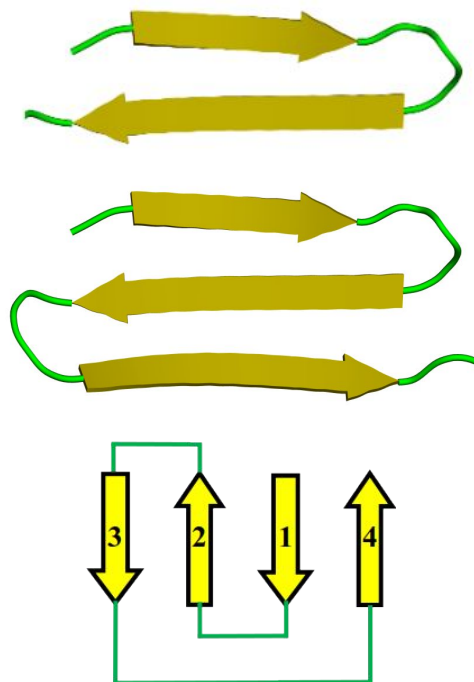
HTH

- Helisa-Zwrot-Helisa (HTH, ang. Helix-Turn-Helix) wiąże się do głównego rowka DNA



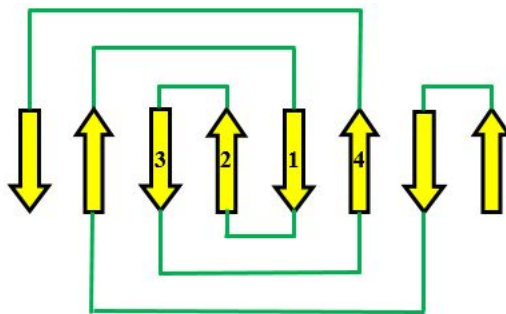
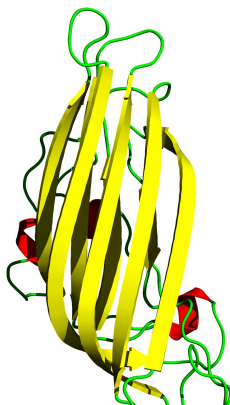
Motywy β

- β spinka
- β meander
- motyw klucza greckiego



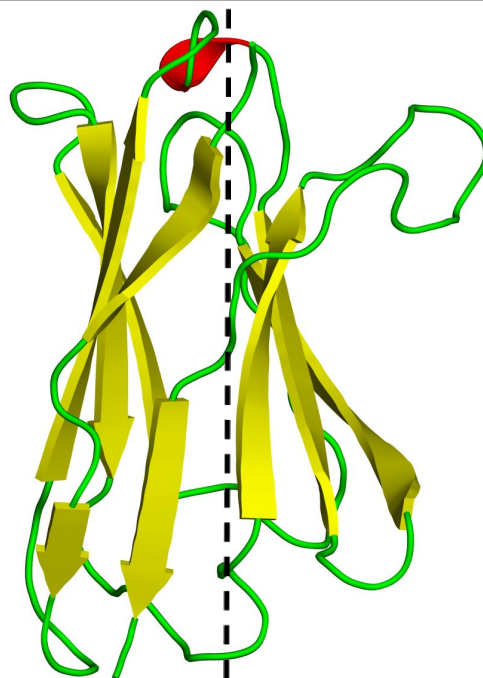
Motywy β

- Jelly roll
Jelly roll lub Swiss roll fold to układ białkowy składająca się z ośmiu nici beta ułożonych w dwa czteroniciowe arkusze. Nazwa tej struktury została wprowadzona przez Jane S. Richardson w 1981 roku, odzwierciedlając jej podobieństwo do galaretki lub szwajcarskiego ciasta. Fałd jest rozwinięciem greckiego motywu klucza i jest czasami uważany za formę beczki beta. Jest on bardzo powszechny w białkach wirusowych, w szczególności w białkach kapsydu wirusowego. Łącznie, struktury galaretki i klucza greckiego stanowią około 30% wszystkich białek beta z adnotacjami w bazie danych Structural Classification of Proteins (SCOP).



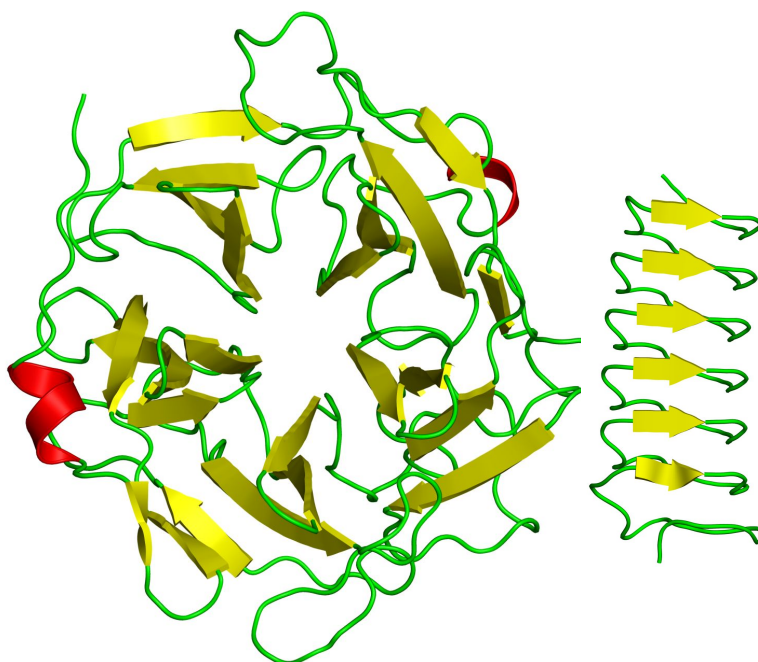
Motywy β

- Domeny beta-sandwich, β -sandwich składające się z 80 do 350 aminokwasów występują powszechnie w białkach. Charakteryzują się one dwoma przeciwnymi antyrównoległymi arkuszami beta (β -sheets). Liczba pasm występujących w takich domenach może się różnić w zależności od białka. Domeny β -sandwich są podzielone na wiele różnych układów. Typ immunoglobulinowy występujący w przeciwciałach składa się z kanapkowego układu 7 i 9 antyrównoległych pasm β ułożonych w dwóch arkuszach β o topologii klucza greckiego.



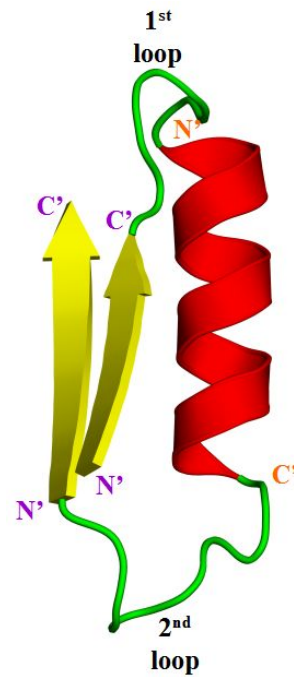
Motywy β

- śmigło β (beta-propeller) jest typem architektury białek all- β , charakteryzującym się 4 do 8 wysoko symetrycznymi arkuszami beta w kształcie ostrza, ułożonymi toroidalnie wokół centralnej osi. Razem arkusze beta tworzą lejkowate miejsce aktywne.
- β helisa to tandemowa struktura powtórzenia białka utworzona przez połączenie równoległych arkuszy beta w spiralny wzór z dwoma lub trzema ścianami. Helisa beta jest rodzajem solenoidowej domeny białkowej. Struktura ta jest stabilizowana przez międzywęzłowe wiązania wodorowe, interakcje białko-białko, a czasami związane jony metali. Zidentyfikowano zarówno lewo-, jak i prawoskrętne helisy beta.



Motywy mieszane

- β - α - β
 - niezwykle popularny(!)
 - pozwala ukrywać reszty aminokwasowe
 - charakterystyczne miejsce wiązania



Motywy złożone

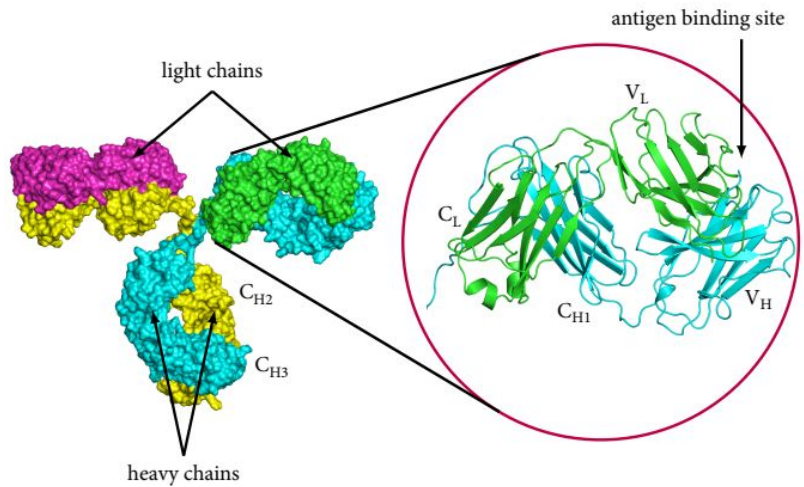


Domena immunoglobulinowa

Domena immunoglobulinowa, znana również jako motyw immunoglobulinowy, jest rodzajem domeny białkowej, która składa się z dwuwarstwowej kanapki 7-9 antyrównoległych pasm β ułożonych w dwa arkusze β o topologii klucza greckiego składającej się z około 125 aminokwasów.

Szkielet wielokrotnie przełącza się między dwoma arkuszami β . Zazwyczaj wzór jest następujący (N-końcowa β -spinka do włosów w arkuszu 1)-(β -spinka do włosów w arkuszu 2)-(β -nić w arkuszu 1)-(C-końcowa β -spinka do włosów w arkuszu 2). Przejścia między arkuszami tworzą "X", tak że N- i C-końcowe spinki do włosów są skierowane do siebie.

Członkowie nadrodziny immunoglobulin występują w setkach białek o różnych funkcjach. Przykłady obejmują przeciwciała, gigantyczną kinazę mięśniową titinę i receptorowe kinazy tyrozynowe. Domeny podobne do immunoglobulin mogą być zaangażowane w interakcje białko-białko i białko-ligand.

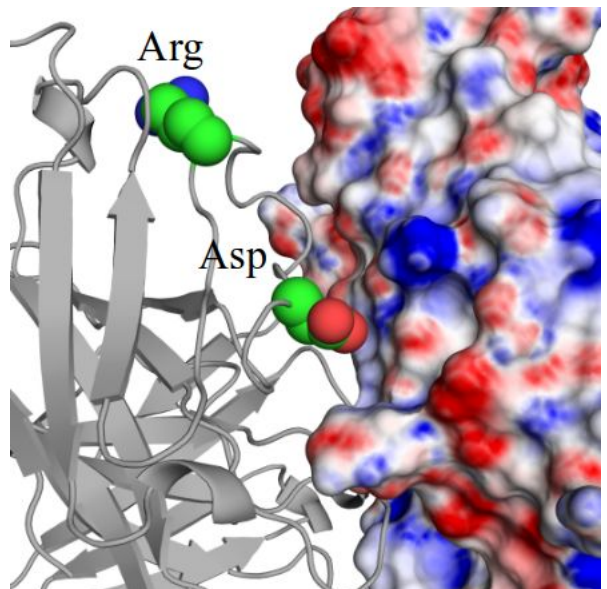


Fałd immunoglobulinowy

Splot immunoglobulinowy, fałd immunoglobulinowy lub domena immunoglobulinowa (domena Ig) – struktura białkowa charakterystyczna dla części z nadrodziny immunoglobulin, składająca się z dwóch równoległych harmonijk beta. Wyróżnia się 4 typy domen immunoglobulinowych:

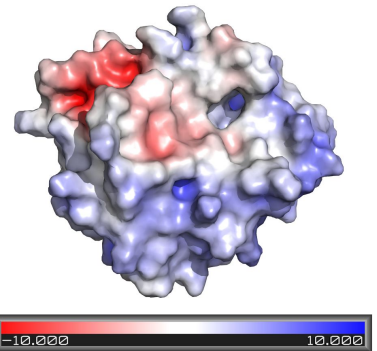
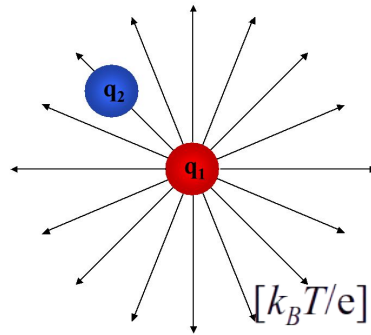
- domeny IgV (znane także jako domeny V lub domeny części zmiennych) – mają największe rozmiary, a typowym przykładem są domeny części zmiennych przeciwciał. Jedna z beta-harmonijek beta ma 4, a druga 5 pasm.
- domeny IgC (znane także jako domeny C lub domeny części stałych) – mają mniejsze rozmiary, niż domeny V i budowę charakterystyczną dla domen Ig znajdujących się w częściach stałych przeciwciał. W obydwu harmonijkach beta znajdują się po 4 pasma aminokwasowe. Takie klasyczne domeny IgC nazywa się domenami IgC1. Do domen IgC zalicza się też domeny o charakterze IgV, ale rozmiarach porównywalnych z klasycznymi domenami IgC1. Noszą one nazwę domen IgC2.
- domeny IgI (z ang. intermediate) – mają cechy nie pozwalające zaklasyfikować ich do żadnej z powyższych grup[3].

Całość, niezależnie od rodzaju domeny, jest stabilizowana przez mostki dwusiarczkowe, a w skład struktury wchodzi 60-100 aminokwasów.



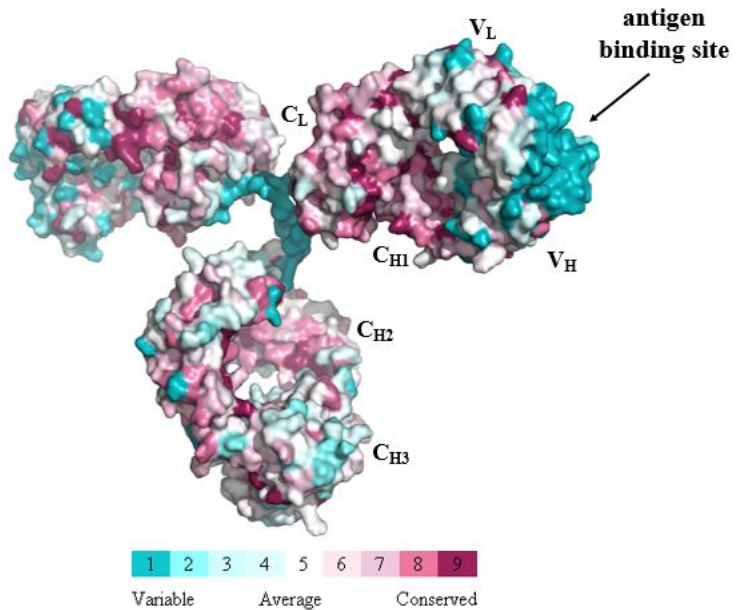
Potencjał elektrostatyczny

- Potencjał elektrostatyczny białek spowodowany naładowanymi łańcuchami bocznymi i związanymi jonami - odgrywa rolę np. w fałdowaniu i stabilności białek, katalizie enzymatycznej lub specyficznym rozpoznawaniu białek.



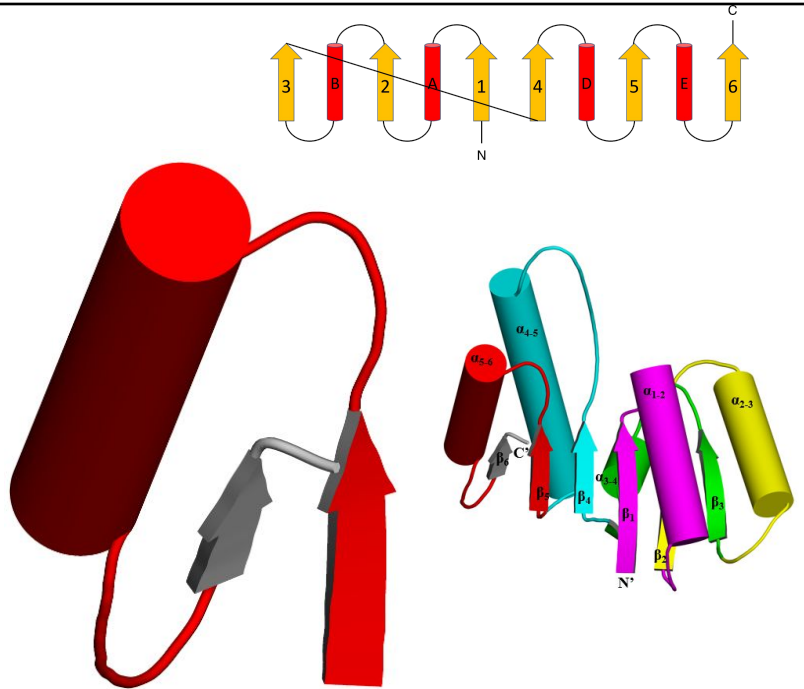
Zmienność ewolucyjna

- Motywy - TAK
- Miejsce wiązania - NIE



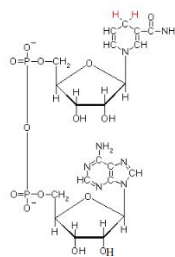
Motyw Rossmann

- Fałd Rossmanna to trzeciorzędowy fałd występujący w białkach wiążących nukleotydy, takich jak kofaktory enzymatyczne FAD, NAD⁺ i NADP⁺. Fałd ten składa się z naprzemiennych nici beta i segmentów helikalnych alfa, w których nici beta są ze sobą związane wodorem, tworząc wydłużony arkusz beta, a helisy alfa otaczają obie powierzchnie arkusza, tworząc trójwarstwową kanapkę.
- Klasyczny fałd Rossmanna zawiera sześć nici beta, podczas gdy fałdy podobne do fałdu Rossmanna, czasami określane jako fałdy Rossmanna, zawierają tylko pięć nici.
- Białka fałdowe Rossmanna i Rossmannoida są niezwykle powszechne. Stanowią one 20% białek o znanych strukturach w Protein Data Bank i występują w ponad 38% szlaków metabolicznych KEGG. Fałd ten jest niezwykle wszechstronny, ponieważ może pomieścić szeroki zakres ligandów.
- Mogą one funkcjonować jako enzymy metaboliczne, białka wiążące DNA/RNA i białka regulatorowe oprócz tradycyjnej roli.

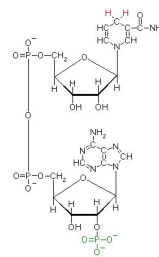


Motyw Rossmann

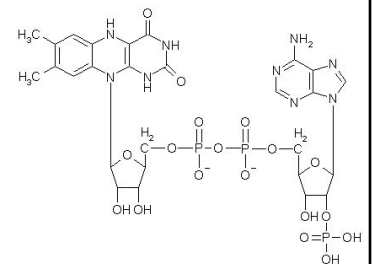
- Kofaktory



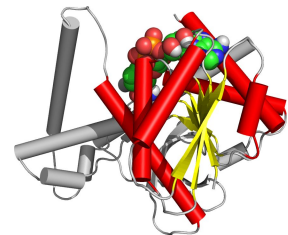
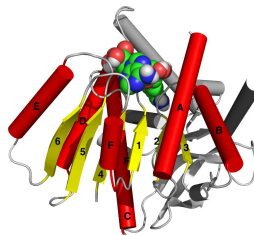
NADH



NADPH

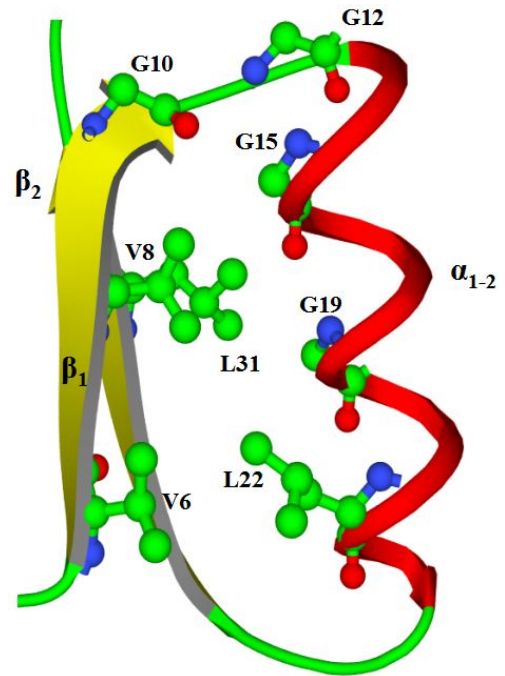


FADH₂



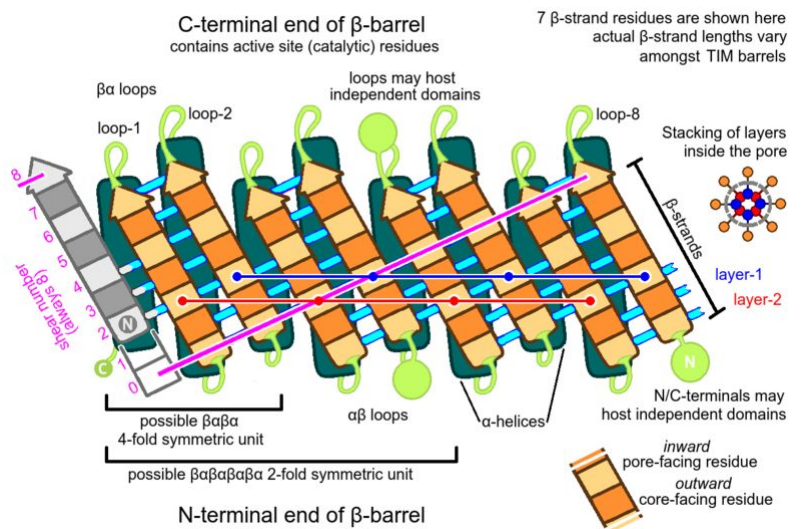
Stabilność

- Interakcje helisa-harmonijka efektywnie 'pakują' łańcuch boczne

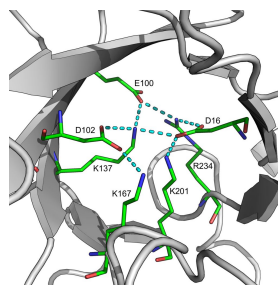
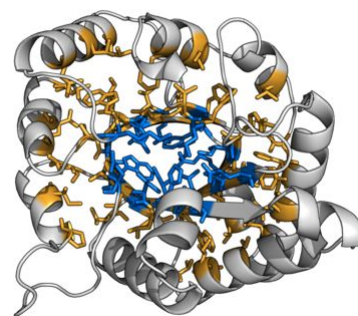
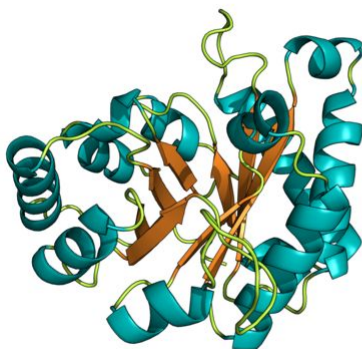
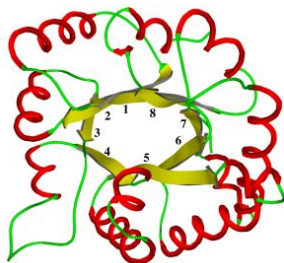


TIM barrel

- Beczka TIM (triose-phosphate isomerase, izomeraza triozowo-fosforanowa), znana również jako baryłka alfa/beta to konserwatywny fałd białkowy składający się z ośmiu helis alfa (helis α) i ośmiu równoległych pasm beta (pasm β), które występują naprzemiennie wzdłuż szkieletu peptydowego.
- Beczki TIM są wszechobecne, a około 10% wszystkich enzymów przyjmuje ten fałd.
- Ponadto pięć z siedmiu klas enzymów komisji enzymatycznej (EC) obejmuje białka baryłkowe TIM.
- Fałd baryłkowy TIM jest ewolucyjnie starożytny, a wielu jego członków ma dziś niewielkie podobieństwo sekwencji.

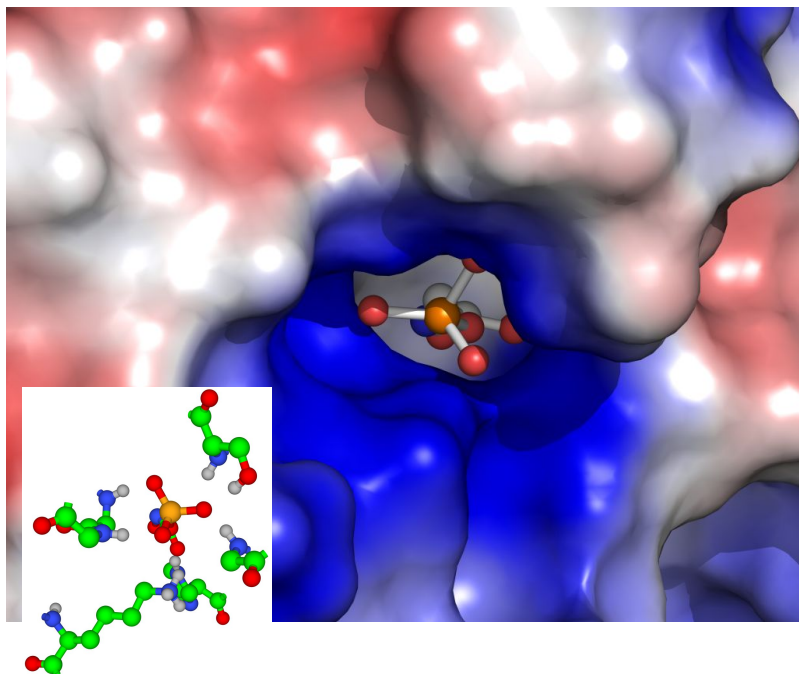


Beczka TIM



Beczka TIM

Miejsce aktywne

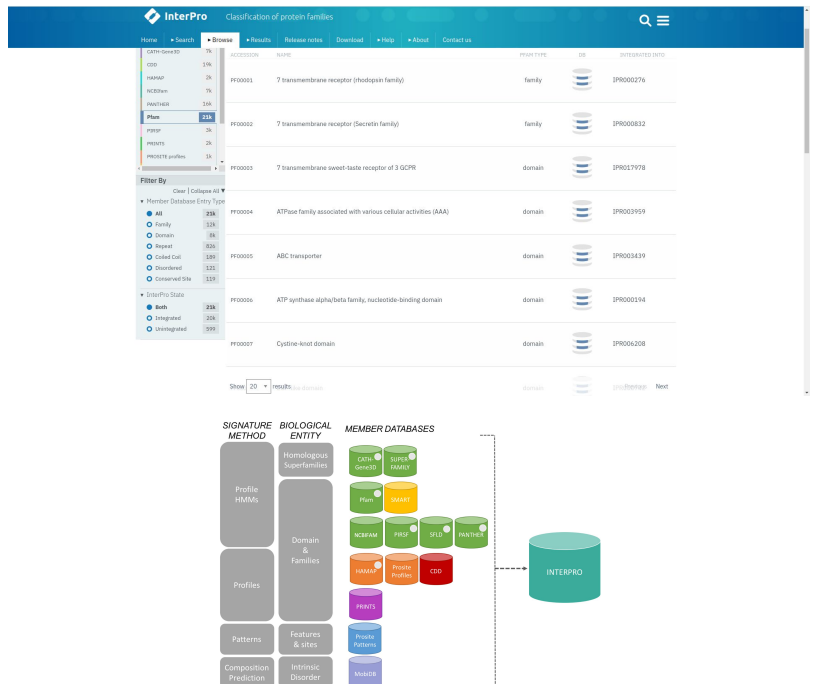


Domena

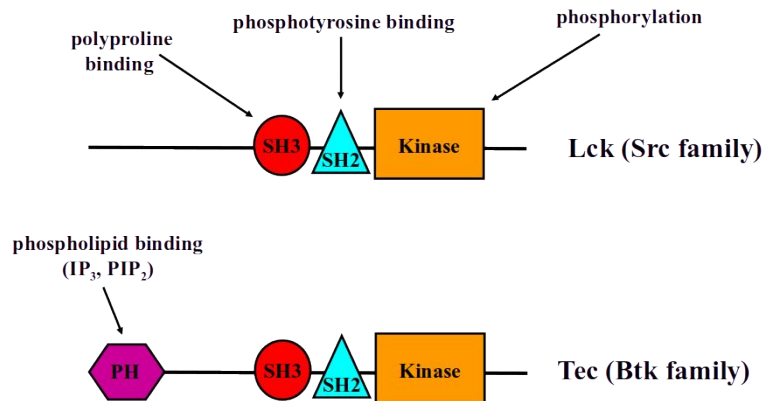
- Motyw strukturalny (lub funkcjonalny) białek.
- Powtarzalny układ (motyw) aminokwasów zachowany w strukturze lub sekwencji.
- Funkcja... często nieznana.
- Występowanie... zazwyczaj 2-5 na białko.

InterPro/Pfam

- InterPro to baza danych rodzin białek, domen białkowych i miejsc funkcjonalnych, w której możliwe do zidentyfikowania cechy znalezione w znanych białkach można zastosować do nowych sekwencji białkowych w celu ich funkcjonalnego scharakteryzowania.
- Pfam to baza danych rodzin białek, która zawiera ich adnotacje i wielokrotne wyrównania sekwencji wygenerowane przy użyciu ukrytych modeli Markowa. Wersja Pfam 36.0, została wydana we wrześniu 2023 roku i zawiera 20 795 rodzin.



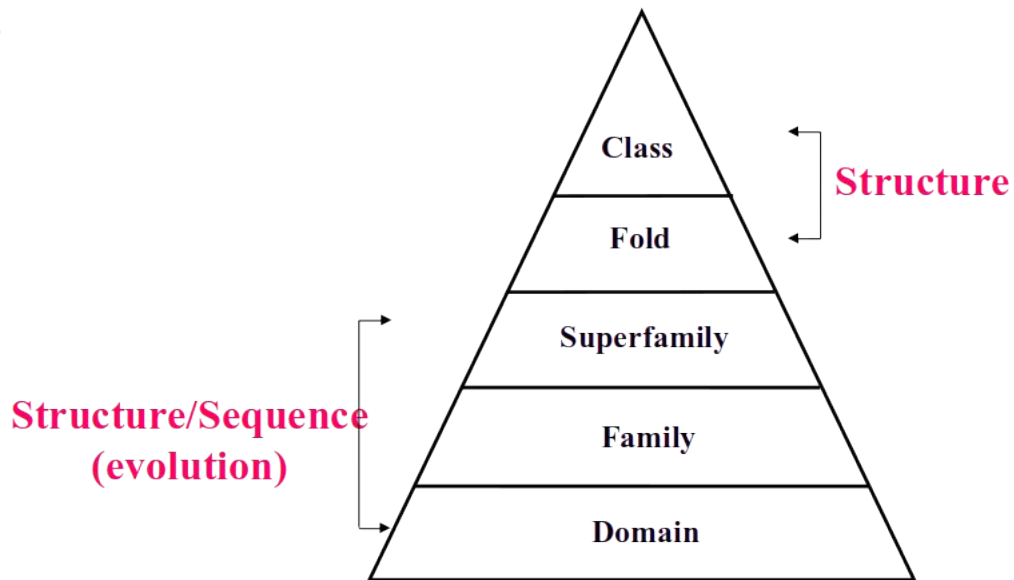
Modularność białek



Klasyfikacja pokrewieństwa

- **Rodzina**
 - $\geq 40\%$ zgodności sekwencji
 - bardzo podobna struktura, pokrewieństwo ewolucyjne
- **Super-rodzina**
 - $\sim 20\text{-}30\%$ zgodności sekwencji
 - podobna struktura, dalekie pokrewieństwo ewolucyjne
- **Klasa**
 - podobna organizacja na poziomie sekwencji (domeny)

SCOP



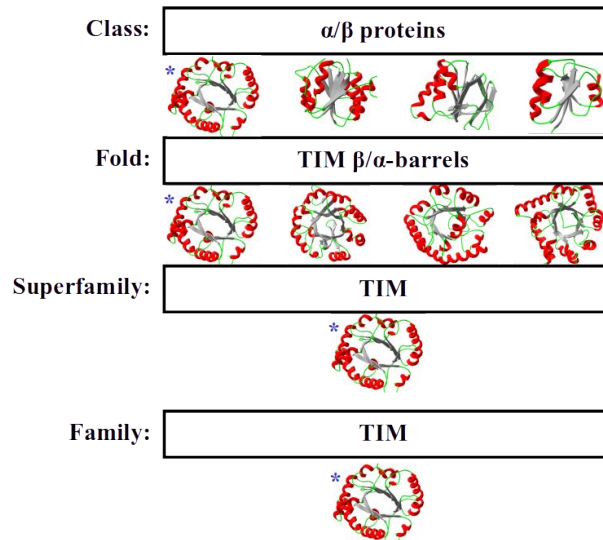
Klasyfikacja



Classes:

1. [All alpha proteins](#) [46456] (226)
2. [All beta proteins](#) [48724] (149)
3. [Alpha and beta proteins \(a/b\)](#) [51349] (134)
4. [Alpha and beta proteins \(a+b\)](#) [53931] (286)
Mainly antiparallel beta sheets (segregated alpha and beta regions)
5. [Multi-domain proteins \(alpha and beta\)](#) [56572] (48)
Folds consisting of two or more domains belonging to different classes
6. [Membrane and cell surface proteins and peptides](#) [56835] (49)
Does not include proteins in the immune system
7. [Small proteins](#) [56992] (79)
Usually dominated by metal ligand, heme, and/or disulfide bridges
8. [Coiled coil proteins](#) [57942] (7)
Not a true class
9. [Low resolution protein structures](#) [58117] (24)
Not a true class
10. [Peptides](#) [58231] (116)
Peptides and fragments. Not a true class
11. [Designed proteins](#) [58788] (42)
Experimental structures of proteins with essentially non-natural sequences

Kalsyfikacja

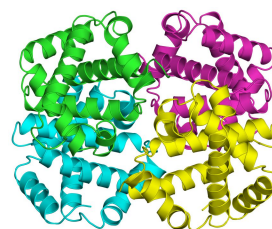
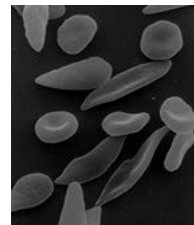
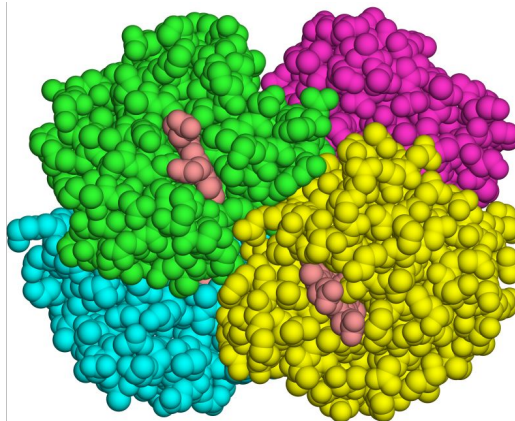


Aspekty inżynieryjne

- Mutacja
 - miejsce aktywne:
zmiana aktywności +/-
 - miejsce wiązania:
zmiana powinowactwa +/-
 - struktura:
zmian właściwości makroskopowych +/-

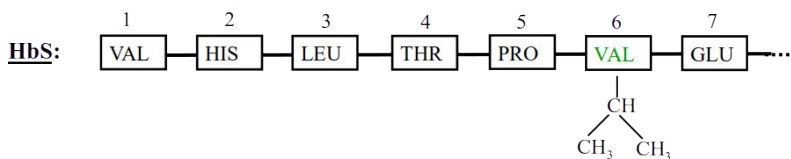
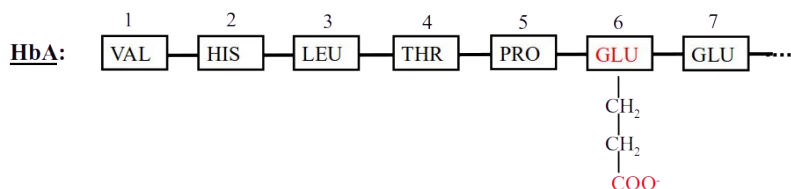
Niedokrwistość sierpowata

- Niedokrwistość sierpowata, anemia sierpowata (łac. anaemia drepanocytica, ang. sickle cell anemia) rodzaj wrodzonej niedokrwistości spowodowanej nieprawidłową budową hemoglobiny.

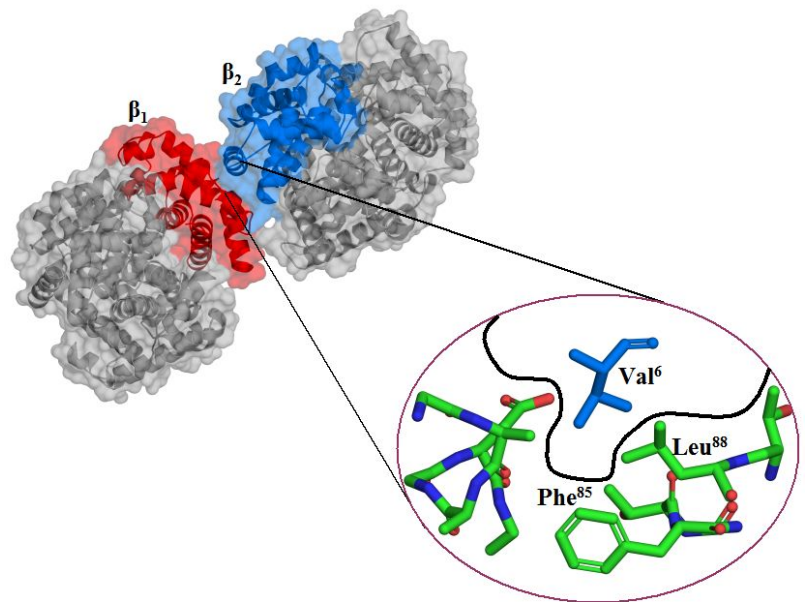


Niedokrwistość sierpowata

- Mutacja punktowa w genie łańcucha β (HBB) hemoglobiny powoduje zmianę pojedynczego aminokwasu w sekwencji białka (z kwasu glutaminowego na walinę, w pozycji 6 od końca NH₂).
- Hemoglobinę z tak zmienioną, nieprawidłową strukturą I-rzędową określa się jako hemoglobinę S (HbS) w przeciwieństwie do normalnej, występującej u dorosłych hemoglobiny A (HbA). Hemoglobina S charakteryzuje się zmienionymi w porównaniu z hemoglobiną A własnościami fizykochemicznymi.



Niedokrwistość sierpowata



Aspekty inżynieryjne

Co zachować?

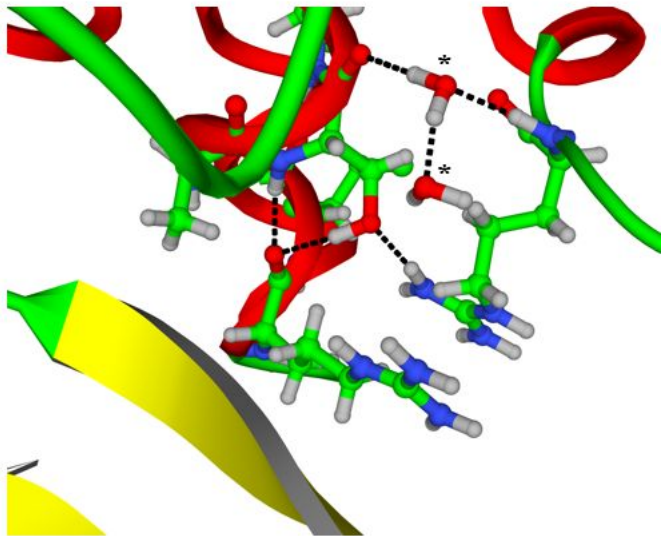
- Obszary funkcjonalne (centrum aktywne, etc.)
- Rdzeń białka
- Integralność struktury drugorzędowej

Jak mutować?

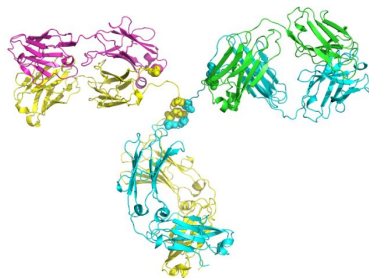
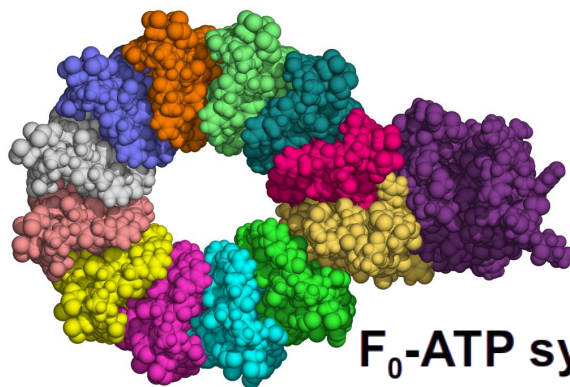
- Konserwatywnie wykorzystując pokrewieństwo aminokwasów.
- Liberalnie kompensując wprowadzane zmiany.

Woda

- Maskuje grupy polarne
- Pomaga w wiązaniu związków małowczątkowych
- Pomaga w katalizie (kwas/zasada, polaryzacja wiązań)
- Pomaga w transporcie

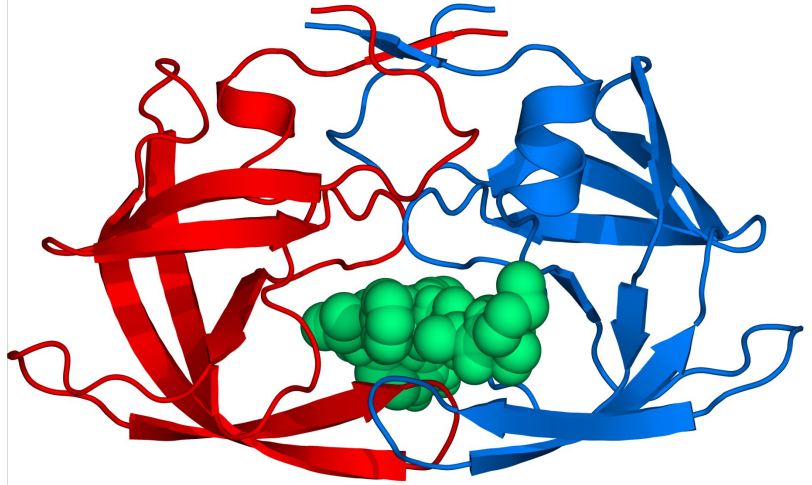


Struktura czwartorzędowa



Znaczenie struktury czwartorzędowej

- Formacja miejsca aktywnego
- Poprawa stabilności (np. insulina)



The HIV-1 aspartyl protease

Insulina

