

Czy białka zbudowane są tylko z 20 rodzajów aminokwasów?

mgr Adrian Jasiński

Seminarium Zakładu Biofizyki i Fizyki Medycznej

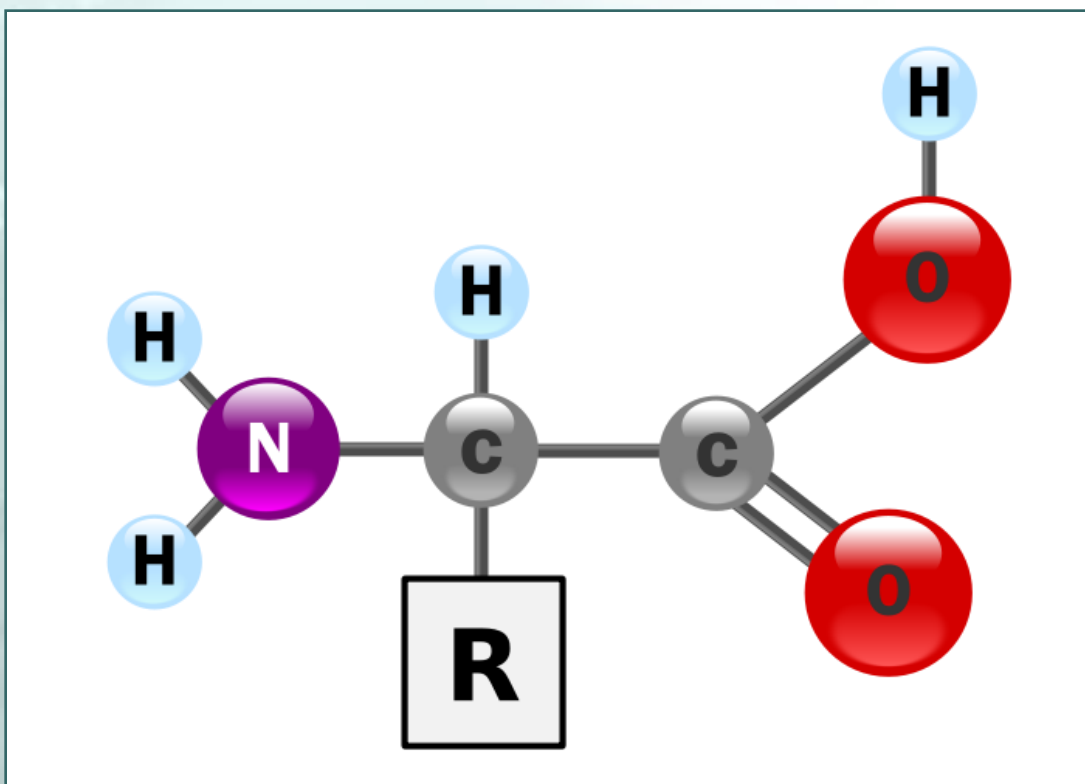
Plan prezentacji

- ❑ Wstęp
- ❑ Niestandardowe aminokwasy
 - ❑ Wariacje standardowego kodu genetycznego
 - ❑ Modyfikacje standardowego kodu gen.
 - ❑ PTM
- ❑ Podsumowanie

Wstęp

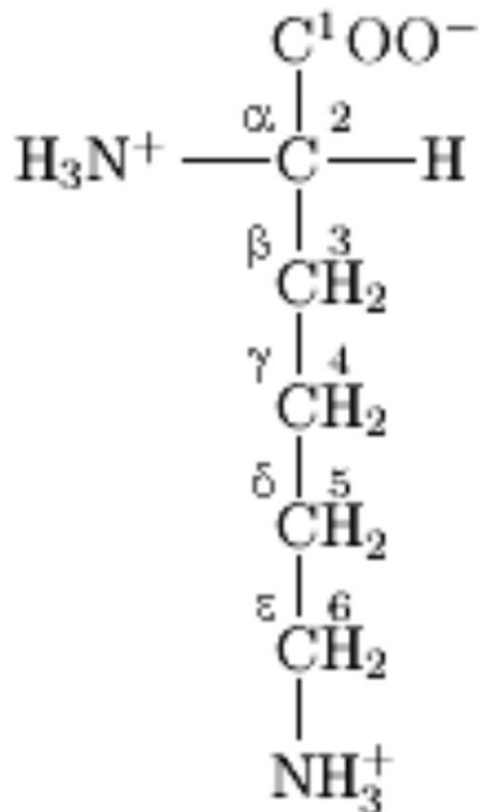
AMINOKWASY

organiczne związki chemiczne, zawierające grupę aminową -NH₂ (zasadową) oraz grupę karboksylową -COOH (kwasową) lub – w ujęciu ogólniejszym – dowolną grupę kwasową, np. sulfonową.



Wstęp

STRUKTURA AMINOKWASÓW



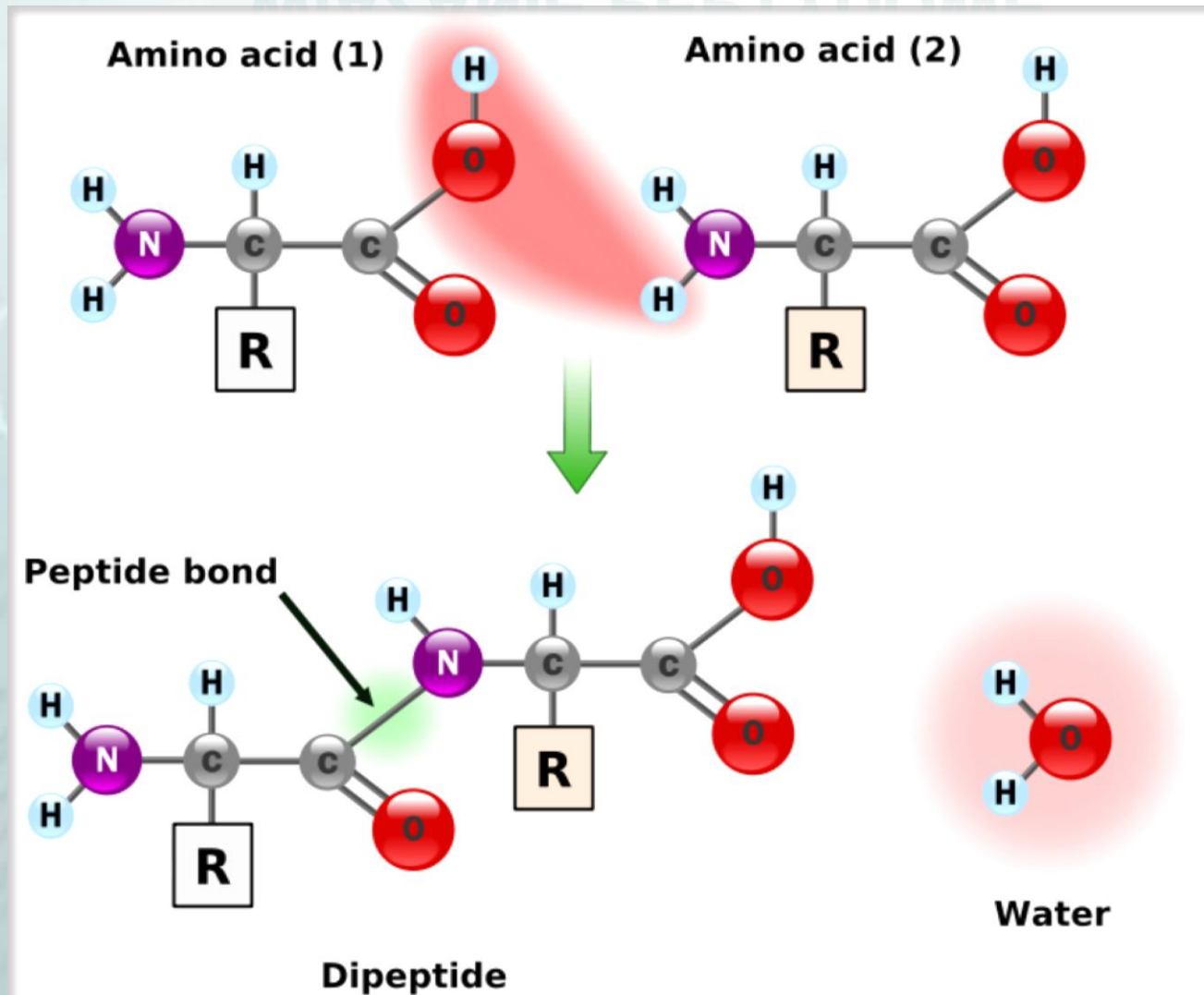
W zależności od położenia grupy aminowej, można wyróżnić α , β , γ , δ i ε -aminokwasy, gdzie litera grecka określa odległość pomiędzy grupą aminową, a karboksylową.

W α -aminokwasach obie te grupy funkcyjne przyłączone są do tego samego atomu węgla.

α -aminokwasy są najbardziej znaną formą występującą w naturze

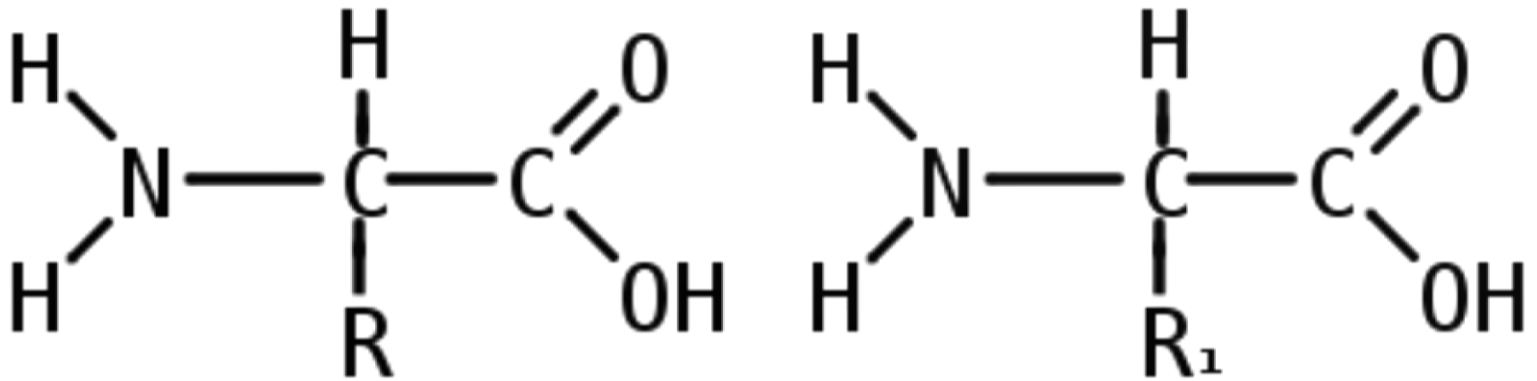
Wstęp

WIĄZANIE PEPTYDOWE



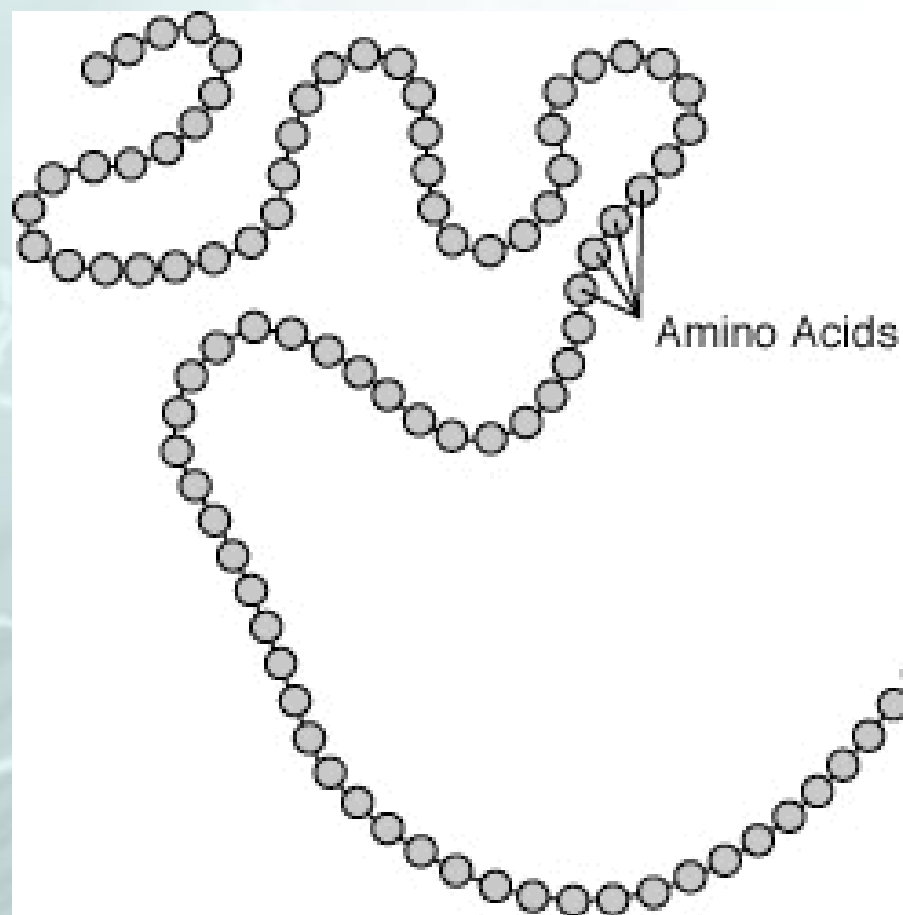
Wstep

Summary of the formation of a peptide bond.

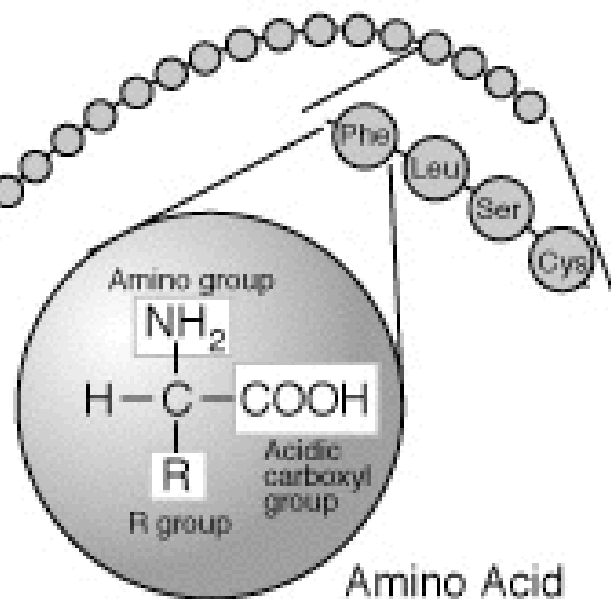


Wstęp

TWORZENIE POLIPEPTYDÓW I BIAŁEK

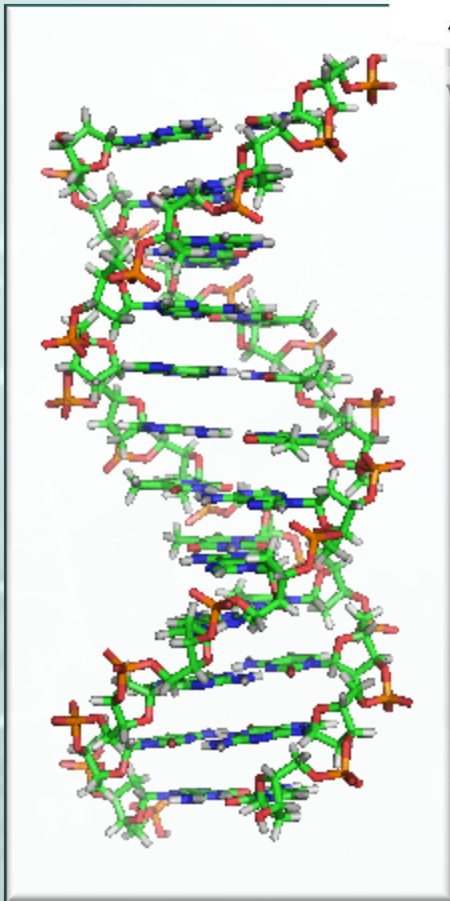


Primary protein structure
is sequence of a chain of amino acids



Wstęp

KOD GENETYCZNY

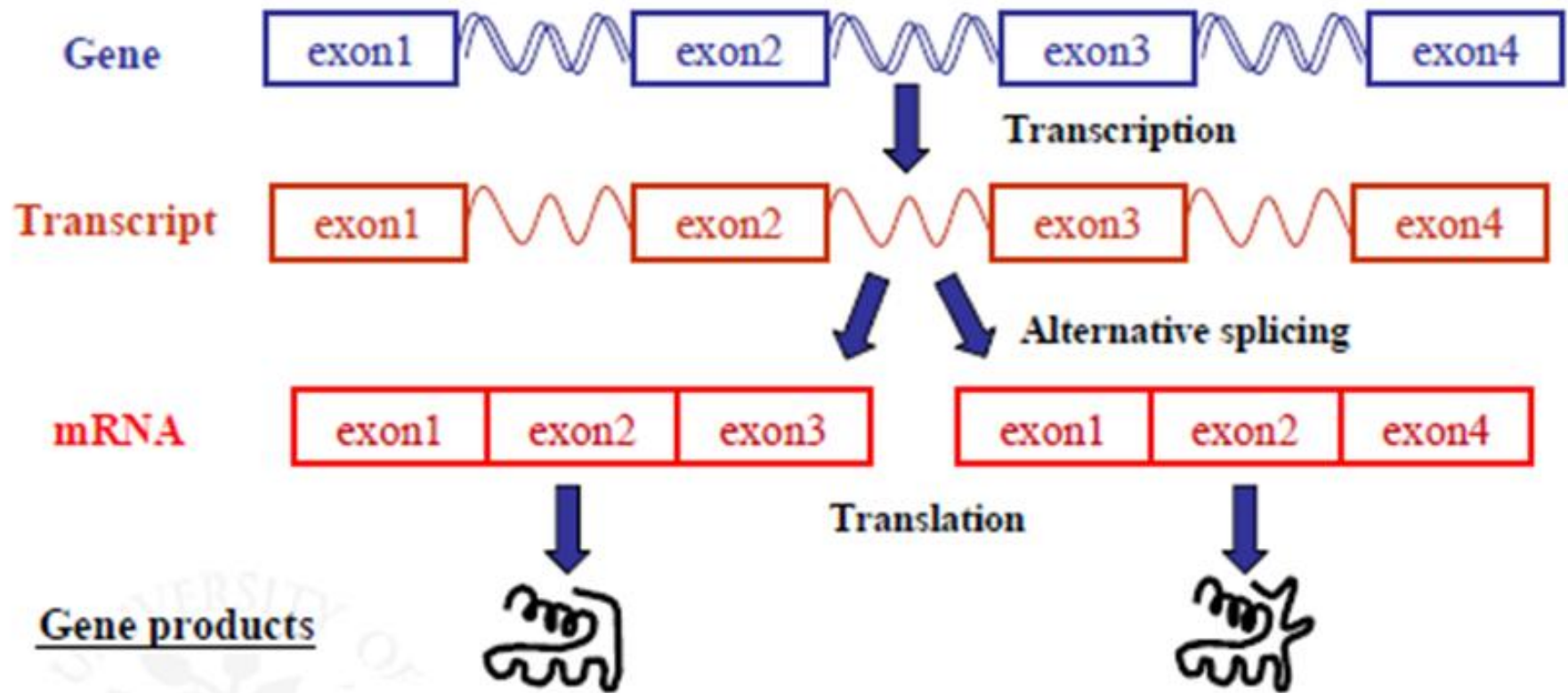


AUGGAAGAG UGG UCUUCCUCAUCGAGUAGC



Wstep

DNA → mRNA → Protein



Wstep

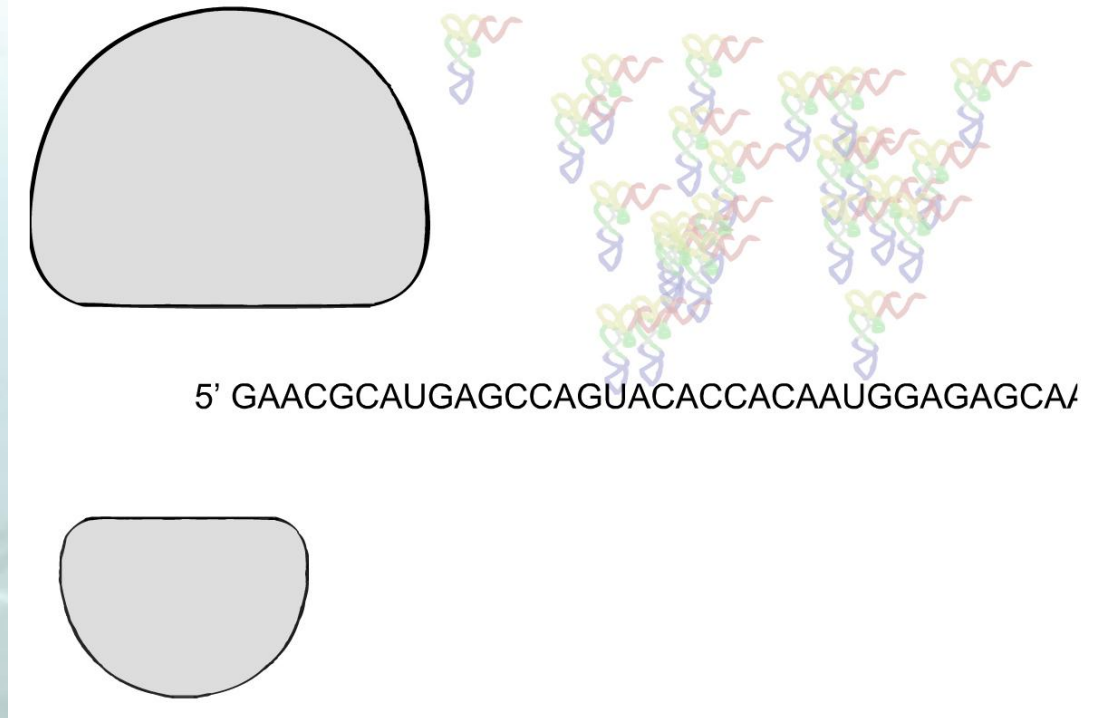
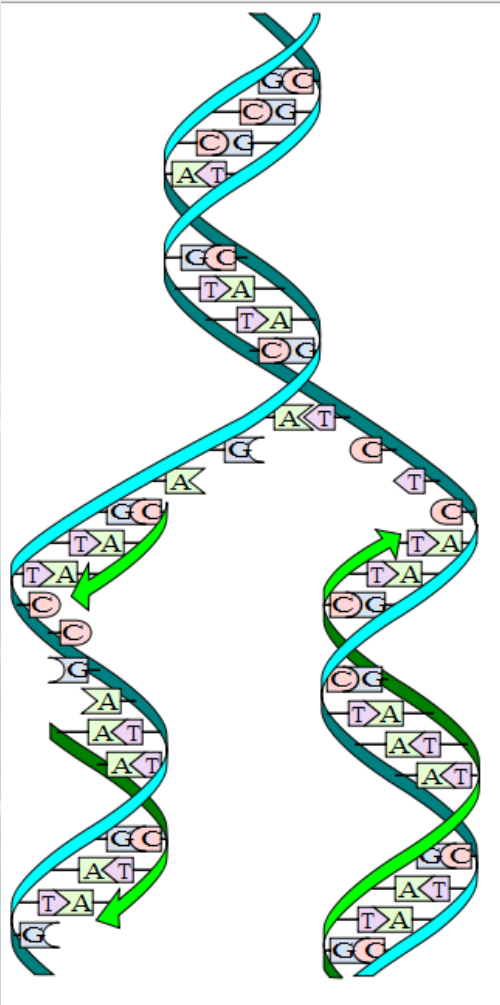
DNA



mRNA

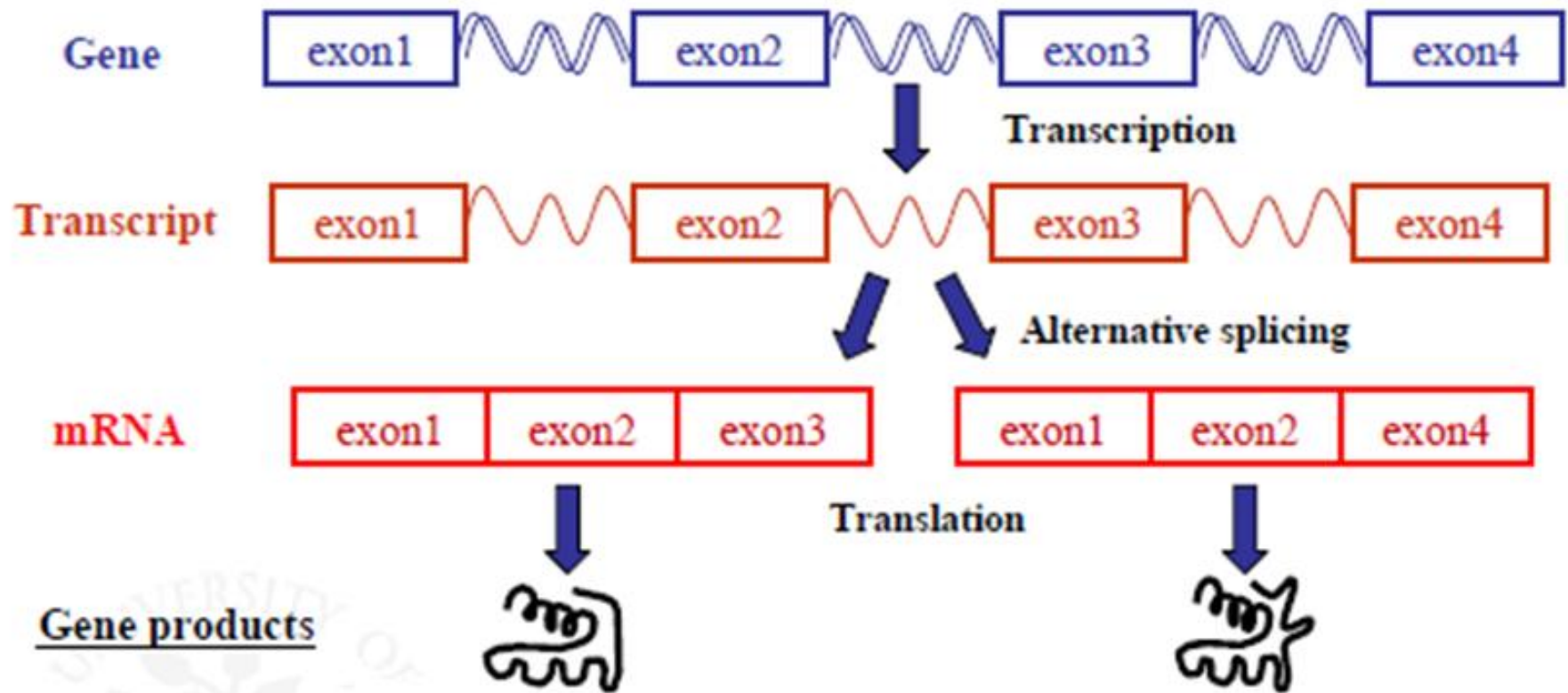


Protein



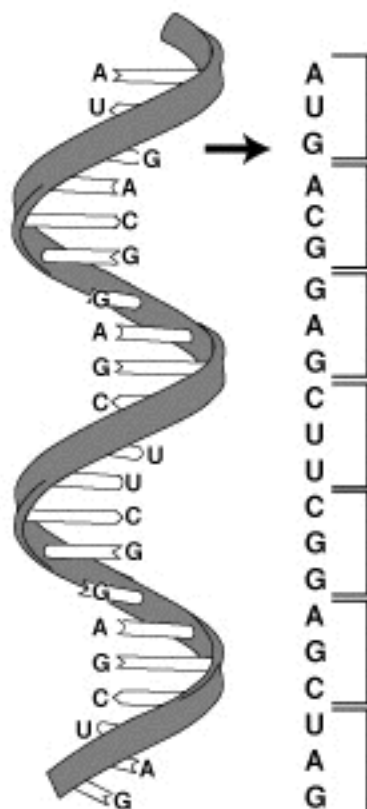
Wstep

DNA → mRNA → Protein



Wstęp

PODSTAWOWE AMINOKWASY



RNA

Ribonucleic acid

nonpolar polar basic acidic

Codon 1

Codon 2

Codon 3

Codon 4

Codon 5

Codon 6

Codon 7

The table shows the 64 codons and the amino acid for each. The **direction** of the mRNA is 5' to 3'.

		2nd base			
		U	C	A	G
1st base	U	UUU (Phe/F) Phenylalanine	UCU (Ser/S) Serine	UAU (Tyr/Y) Tyrosine	UGU (Cys/C) Cysteine
		UUC (Phe/F) Phenylalanine	UCC (Ser/S) Serine	UAC (Tyr/Y) Tyrosine	UGC (Cys/C) Cysteine
		UUA (Leu/L) Leucine	UCA (Ser/S) Serine	UAA Ochre (Stop)	UGA Opal (Stop)
		UUG (Leu/L) Leucine	UCG (Ser/S) Serine	UAG Amber (Stop)	UGG (Trp/W) Tryptophan
	C	CUU (Leu/L) Leucine	CCU (Pro/P) Proline	CAU (His/H) Histidine	CGU (Arg/R) Arginine
		CUC (Leu/L) Leucine	CCC (Pro/P) Proline	CAC (His/H) Histidine	CGC (Arg/R) Arginine
		CUA (Leu/L) Leucine	CCA (Pro/P) Proline	CAA (Gln/Q) Glutamine	CGA (Arg/R) Arginine
		CUG (Leu/L) Leucine	CCG (Pro/P) Proline	CAG (Gln/Q) Glutamine	CGG (Arg/R) Arginine
	A	AUU (Ile/I) Isoleucine	ACU (Thr/T) Threonine	AAU (Asn/N) Asparagine	AGU (Ser/S) Serine
		AUC (Ile/I) Isoleucine	ACC (Thr/T) Threonine	AAC (Asn/N) Asparagine	AGC (Ser/S) Serine
		AUA (Ile/I) Isoleucine	ACA (Thr/T) Threonine	AAA (Lys/K) Lysine	AGA (Arg/R) Arginine
		AUG (Met/M) Methionine, Start ^[A]	ACG (Thr/T) Threonine	AAG (Lys/K) Lysine	AGG (Arg/R) Arginine
	G	GUU (Val/V) Valine	GCU (Ala/A) Alanine	GAU (Asp/D) Aspartic acid	GGU (Gly/G) Glycine
		GUC (Val/V) Valine	GCC (Ala/A) Alanine	GAC (Asp/D) Aspartic acid	GGC (Gly/G) Glycine
		GUA (Val/V) Valine	GCA (Ala/A) Alanine	GAA (Glu/E) Glutamic acid	GGA (Gly/G) Glycine
		GUG (Val/V) Valine	GCG (Ala/A) Alanine	GAG (Glu/E) Glutamic acid	GGG (Gly/G) Glycine

Wstep

Inverse table

Ala/A	GCU, GCC, GCA, GCG	Leu/L	UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG
Arg/R	CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG	Lys/K	AAA, AAG
Asn/N	AAU, AAC	Met/M	AUG
Asp/D	GAU, GAC	Phe/F	UUU, UUC
Cys/C	UGU, UGC	Pro/P	CCU, CCC, CCA, CCG
Gln/Q	CAA, CAG	Ser/S	UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC
Glu/E	GAA, GAG	Thr/T	ACU, ACC, ACA, ACG
Gly/G	GGU, GGC, GGA, GGG	Trp/W	UGG
His/H	CAU, CAC	Tyr/Y	UAU, UAC
Ile/I	AUU, AUC, AUA	Val/V	GUU, GUC, GUA, GUG
START	AUG	STOP	UAG, UGA, UAA

Wstęp

AMINOKWASY „NIEZBĘDNE”

8 z 20 aminokwasów stanowi grupę aminokwasów, które nie mogą być syntetyzowane w organizmie zwierzęcym i muszą być dostarczane w pożywieniu

Aminokwasy egzogenne : fenyloalanina, izoleucyna, leucyna, lizyna, metionina, treonina, tryptofan, walina

(U dziecka należy jeszcze wymienić dwa aminokwasy: histydyna, arginina)

Wstęp

Czy życie zatrzymało się na 20 aminokwasach?



Niestandardowe aminokwasy

- Wariacje standardowego kodu genetycznego (selenocysteine and pyrrolysine)
- Modyfikacje standardowego kodu genetycznego (O-methyl-L-tyrosine and L-homoglutamine)
- PTM (modyfikacje posttranslacyjne aminokwasów)

Niestandardowe aminokwasy

WARIACJE STANDARDOWEGO KODU GEN.

kod genetyczny jest uniwersalny, jakkolwiek zdarzają się niewielkie odstępstwa od tej prawidłowości wśród wirusów, bakterii, pierwotniaków, grzybów i w mitochondriach.

W Mikoplazmie kodon UGA koduje tryptophan.

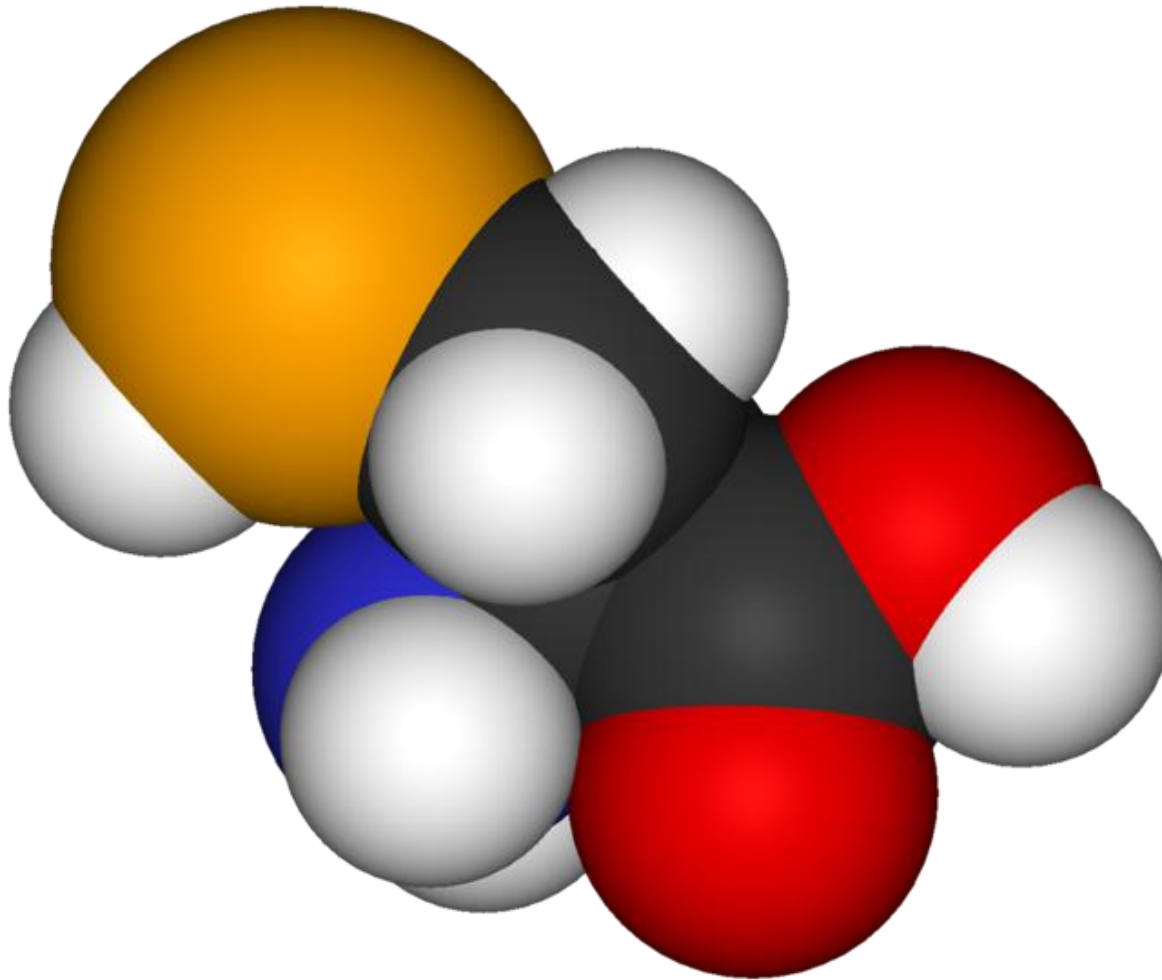
U niektórych bakterii i archeowców, GUG oraz UUG są równorzędnymi kodonami startu.

Szczegółowy opis dotyczący wariacji kodu genetycznego można znaleźć na stronie NCBI.

National Center for Biotechnology Information

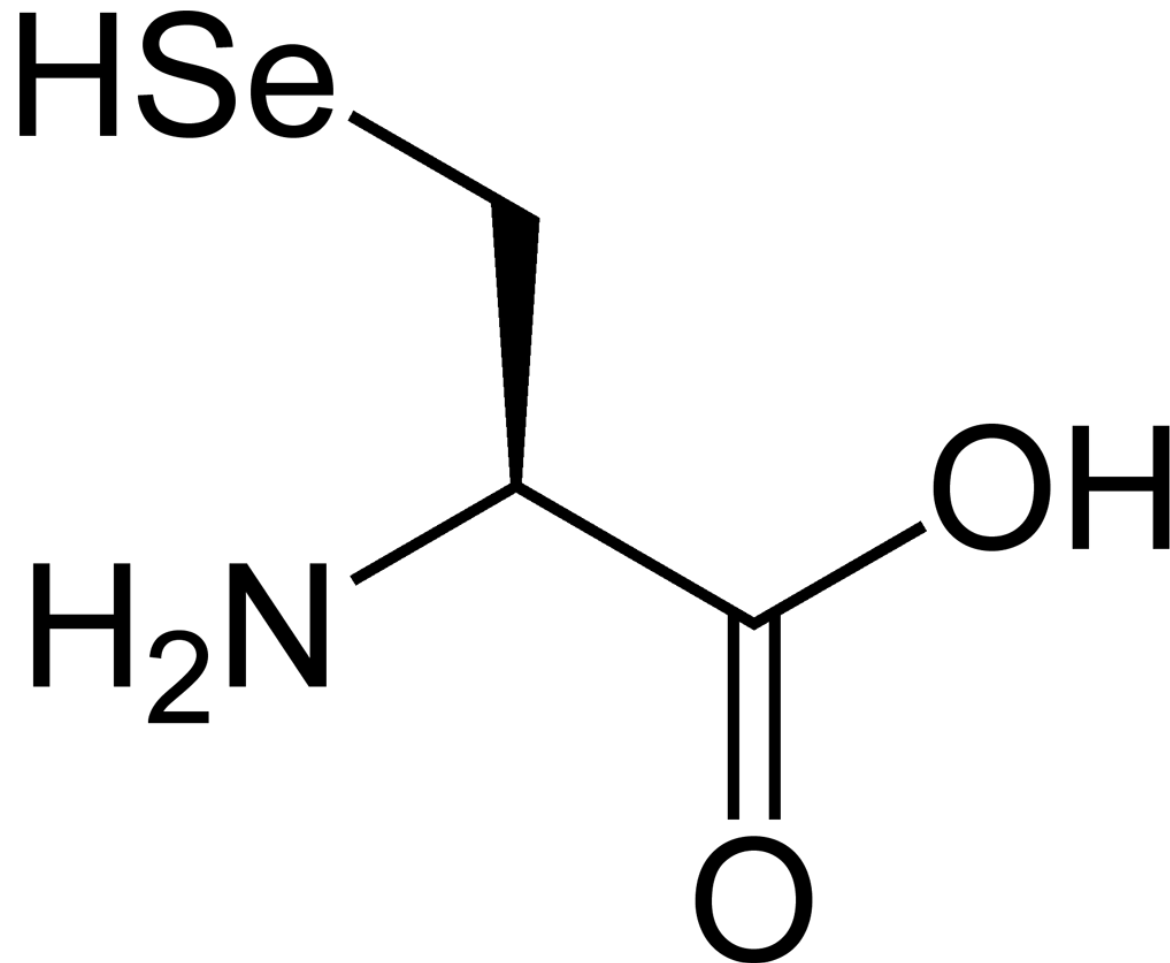
Niestandardowe aminokwasy

SELENOCYSTEINA



Niestandardowe aminokwasy

SELENOCYSTEINA



Niestandardowe aminokwasy

SELENOCYSTEINA

Kodowana przez kodon UGA (normalnie kodon stopu)

Selenocysteina obecnie nazywana 21 aminokwasem

Selenocysteina (Sec) - organiczny związek chemiczny, aminokwas obecny w licznych białkach enzymatycznych

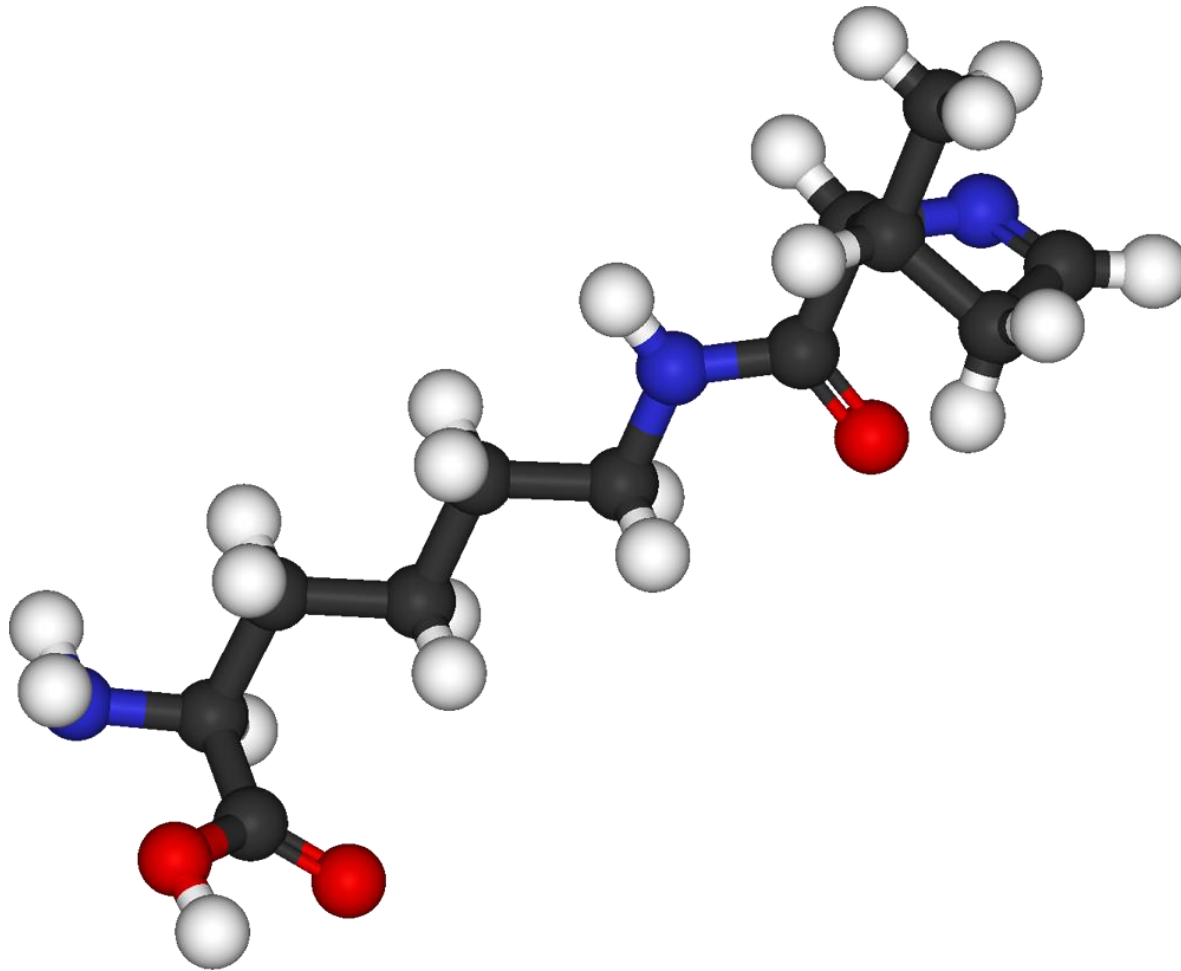
Białka zawierające przynajmniej jedną resztę selenocysteinową określa się jako selenoproteiny.

SECIS element (SElenoCysteine Insertion Sequence)

specjalne tRNA

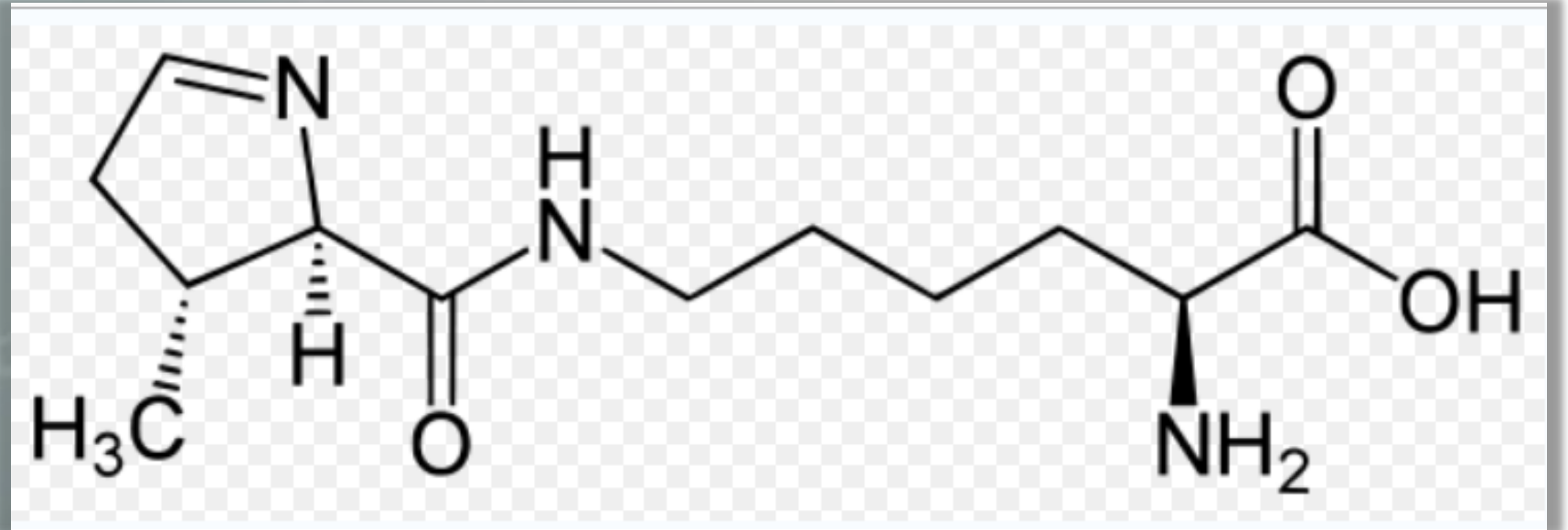
Niestandardowe aminokwasy

PIROLIZYNA



Niestandardowe aminokwasy

PIROLIZYNA



Pyrrolysine is a lysine in an amide linkage to (4R,5R)-4-substituted-pyrroline-5-carboxylate

Niestandardowe aminokwasy

PIROLIZYNA

Kodowana przez kodon UGA
(normalnie kodon stopu „amber”)

Pirolizyna występuje naturalnie u niektórych archeowców i jest częścią ich metabolizmu produkującego metan.

Pirolizyna nazwana jest 22 aminokwasem.

Niestandardowe aminokwasy

MODYFIKACJE STANDARDOWEGO KODU GEN.

An expanded genetic code with a functional quadruplet codon

J. Christopher Anderson^{*,†}, Ning Wu^{*,†,‡}, Stephen W. Santoro^{*,§}, Vishva Lakshman^{*}, David S. King[¶], and Peter G. Schultz^{*,||}

*

Department of Chemistry, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037; and

[†]*Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley, CA 94720*

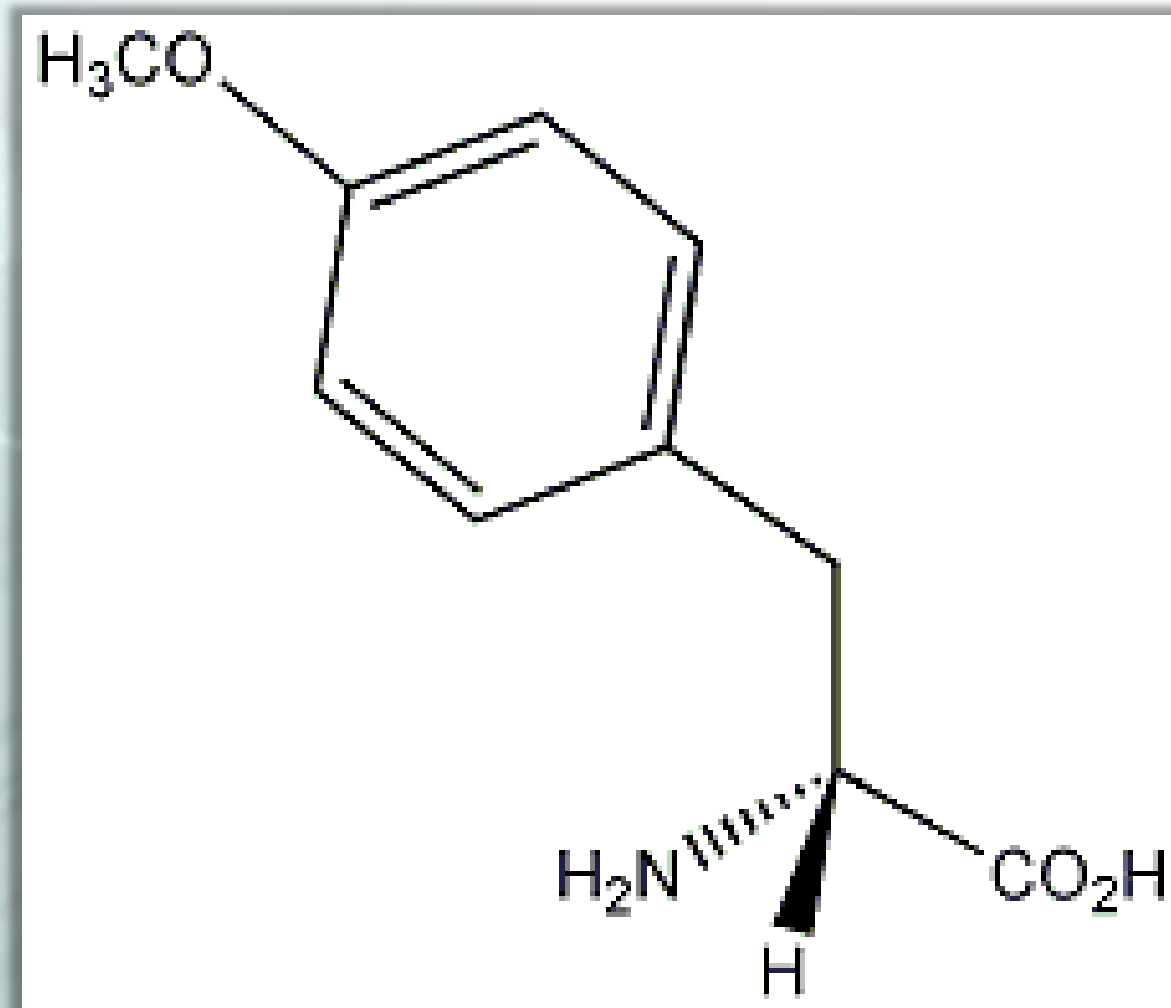
Contributed by Peter G. Schultz, March 18, 2004

<http://www.pnas.org/content/101/20/7566.full>

Schultz i jego zespół znaleźli sposób na włączenie nowych aminokwasów do białek poprzez ekspresję ich u *Escherichia coli*

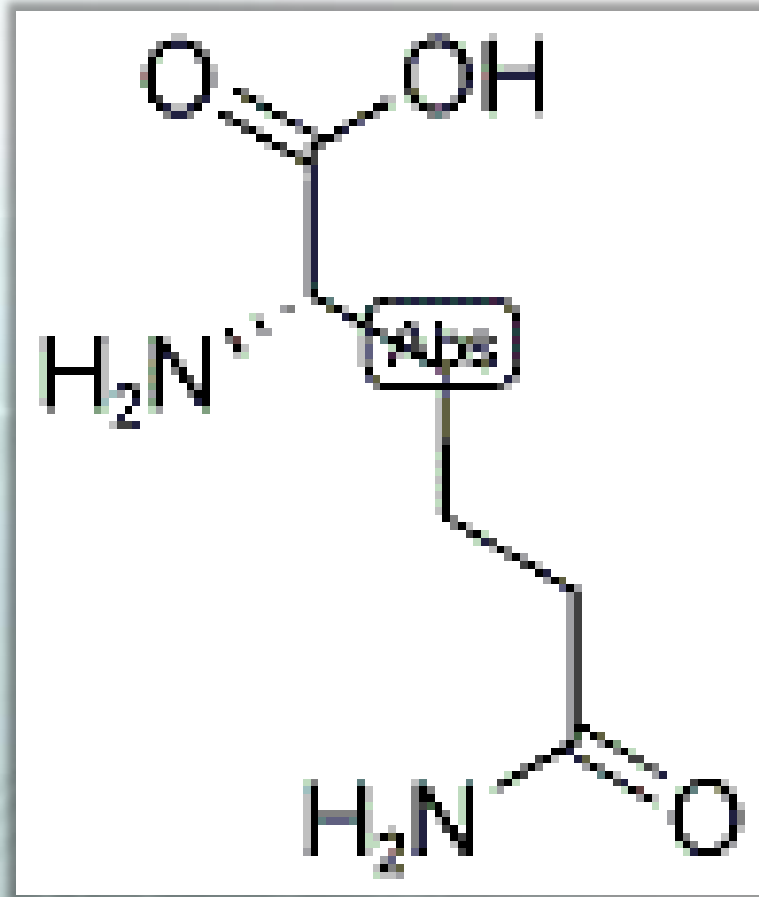
Niestandardowe aminokwasy

O-METHYL-L-TYROSINE



Niestandardowe aminokwasy

L-HOMOGLUTAMINE



Cztery nukleotydy AGGA kodują aminokwas

Non-standard amino acids

L-HOMOGLUTAMINE

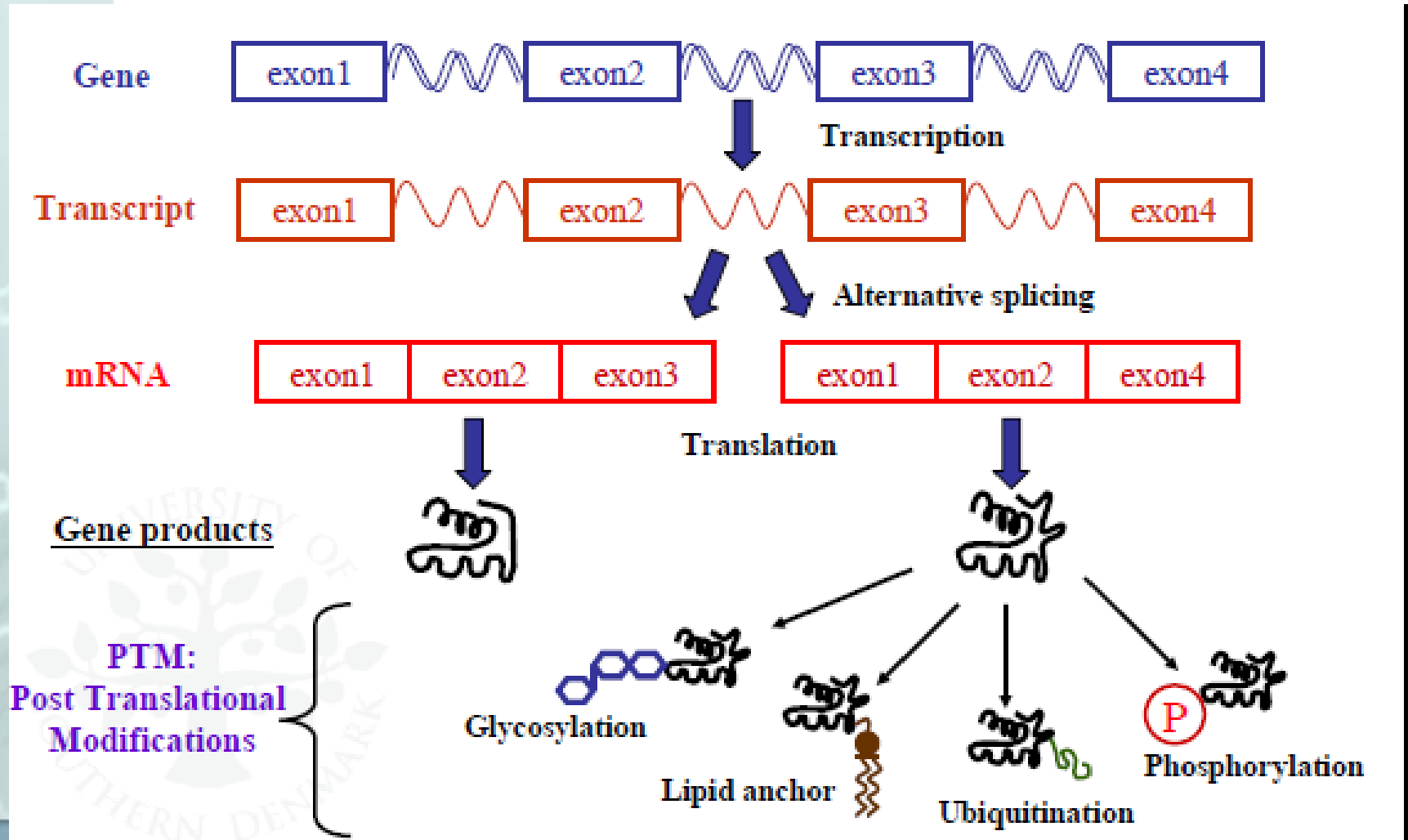
Schultz oraz jego zespół stworzyli specjalne tRNA wykorzystując archeowe *Pyrococcus horikoshii*.

Takie tRNA posiada 4 bazowe „anticodon loop”. Podczas odczytu w rybosomach z mRNA napotkana czwórka AGGA, powoduje umieszczenie nienaturalnego aminokwasu L-homoglutamine w komórkach *E. coli*.

Niestandardowe aminokwasy

PTM (MODYFIKACJE POSTTRANSLACYJNE)

DNA → mRNA → Protein



Niestandardowe aminokwasy

PTM (MODYFIKACJE POSTTRANSLACYJNE)

Modyfikacje, które następują po procesie translacji.

Chemiczne modyfikacje reszt aminokwasowych w białkach polegają na reakcjach:

fosforylacji, γ -karboksylacji, acetylacji, metylacji, hydroksylacji, acylacji: mirystylacji i palmitylacji, prenylacji: farnezylacji i geranylogeranylacji, tworzenia glikozylofosfatydyloinozytolowych (GIP)-pochodnych, racemizacji, ADP-rybozylacji, adenylacji, ubikwitynacji, sieciowania białek z udziałem poliamin, tworzenia allizyny i poprzecznych wiązań między łańcuchami polipeptydowymi, glikozylacji oraz glikacji nieenzymatycznej.

Niestandardowe aminokwasy

FOSFORYLACJA

Reakcje fosforylacji polegają na przeniesieniu końcowej grupy fosforanowej (czyli γ) z ATP na atom tlenu grupy hydroksylowej specyficznej reszty aminokwasowej, mianowicie: Ser, Thr lub Tyr.

Wiele enzymów działa na zasadzie switched "on" albo "off" poprzez reakcje fosforylacji/defosforylacji

Niestandardowe aminokwasy

GLIKOZYLACJA

Glikozylacja białek polega na przyłączaniu wiązaniem glikozydowym cukrowców do określonych reszt aminokwasowych polipeptydu.

Wynikiem tych reakcji jest „dobudowanie” składnika węglowodanowego do białka i przekształcenie go w glikoproteinę.

Reakcje glikozylacji polipeptydów odpowiedzialne są za nadanie polipeptydom specyficznego cukrowego piętna, które pełni rolę drogowskazu, kierującego białko do właściwego mu miejsca przeznaczenia na terenie komórki lub poza komórkę.

Niestandardowe aminokwasy

KARBOKSYLACJA

Karboksylacja reszt glutaminianu do γ -karboksyglutaminianu w białkach uczestniczących w krzepnięciu krwi dostarcza miejsc wiążących jony Ca^{+2} , przekształcając je ze słabych chelatorów wapnia w silne.

Reakcja katalizowana jest przez system enzymatyczny zależny od witaminy K.

Wytworzone γ -karboksyglutaminiany w protrombinie wiążą jony wapnia, dzięki czemu protrombina wiąże się z fosfolipidami błonowymi płytek krwi.

Podsumowanie

ZNACZENIE NIESTANDARDOWYCH AMINOKWASÓW

Pełnią kluczową rolę w funkcjonowaniu białek.

Regulacja procesów fizjologicznych.

Zmiana funkcji białek, nowe enzymy.

Narzędzie do kontroli procesów biologicznych (transdukcji sygnałów, przemieszczania białek, zwijania białek, oddziaływań białko – białko, białko - komórka.

Zastosowania biomedyczne (zastosowanie w terapii, produkcja substratów leków)

THE END

Dziękuję za uwagę