

Το Κύτταρο Μια Μοριακή Προσέγγιση
Έβδομη Έκδοση

Κεφάλαιο 9

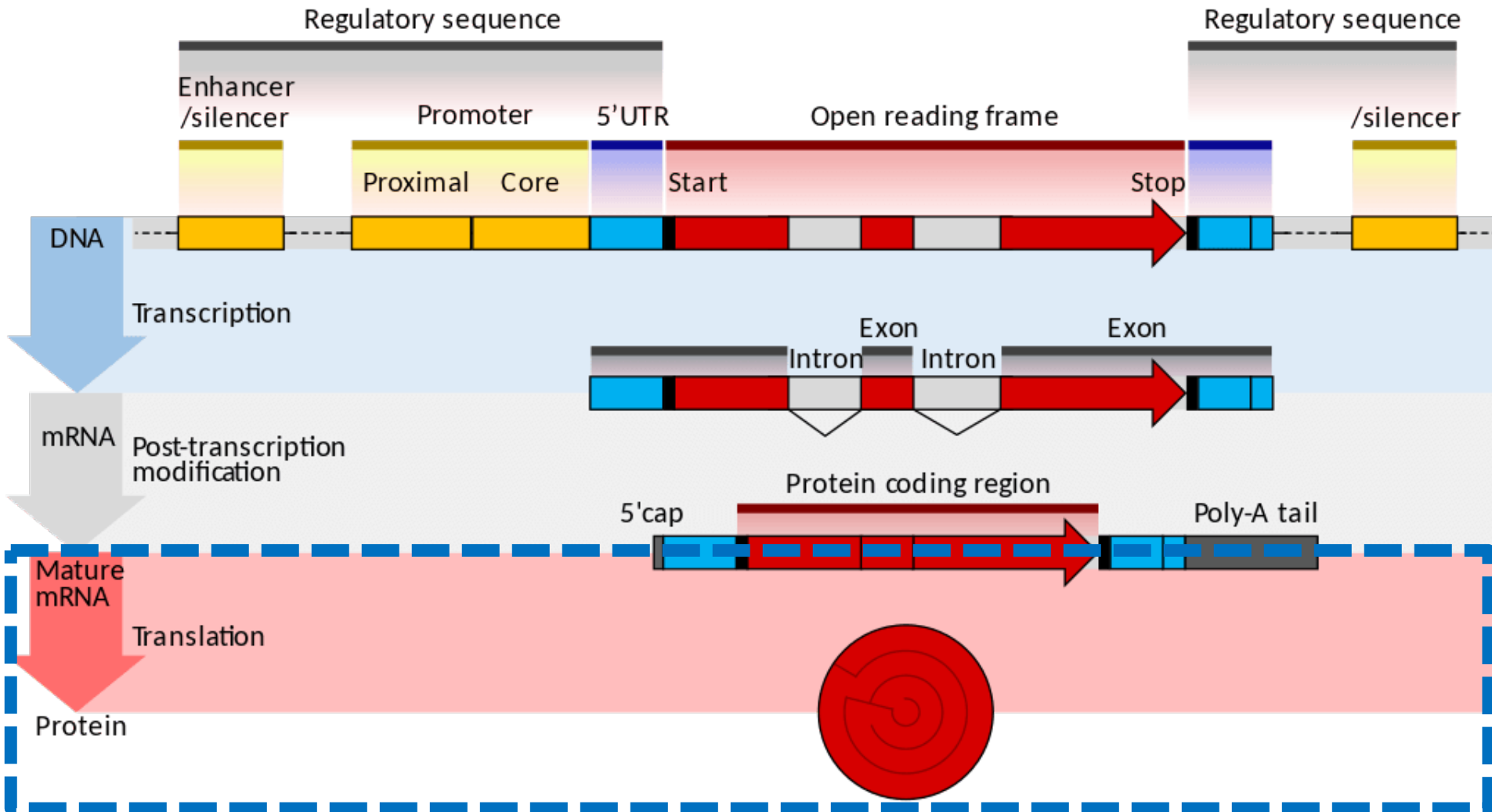
Σύνθεση πρωτεϊνών,
επεξεργασία και ρύθμιση
της λειτουργίας τους

Geoffrey M. Cooper • Robert E. Hausman

Ακαδημαϊκές
Εκδόσεις



Σύνθεση πρωτεϊνών, επεξεργασία και ρύθμιση της λειτουργίας τους



Εισαγωγή

Η πρωτεϊνοσύνθεση (μετάφραση) είναι το τελικό στάδιο της γονιδιακής έκφρασης.

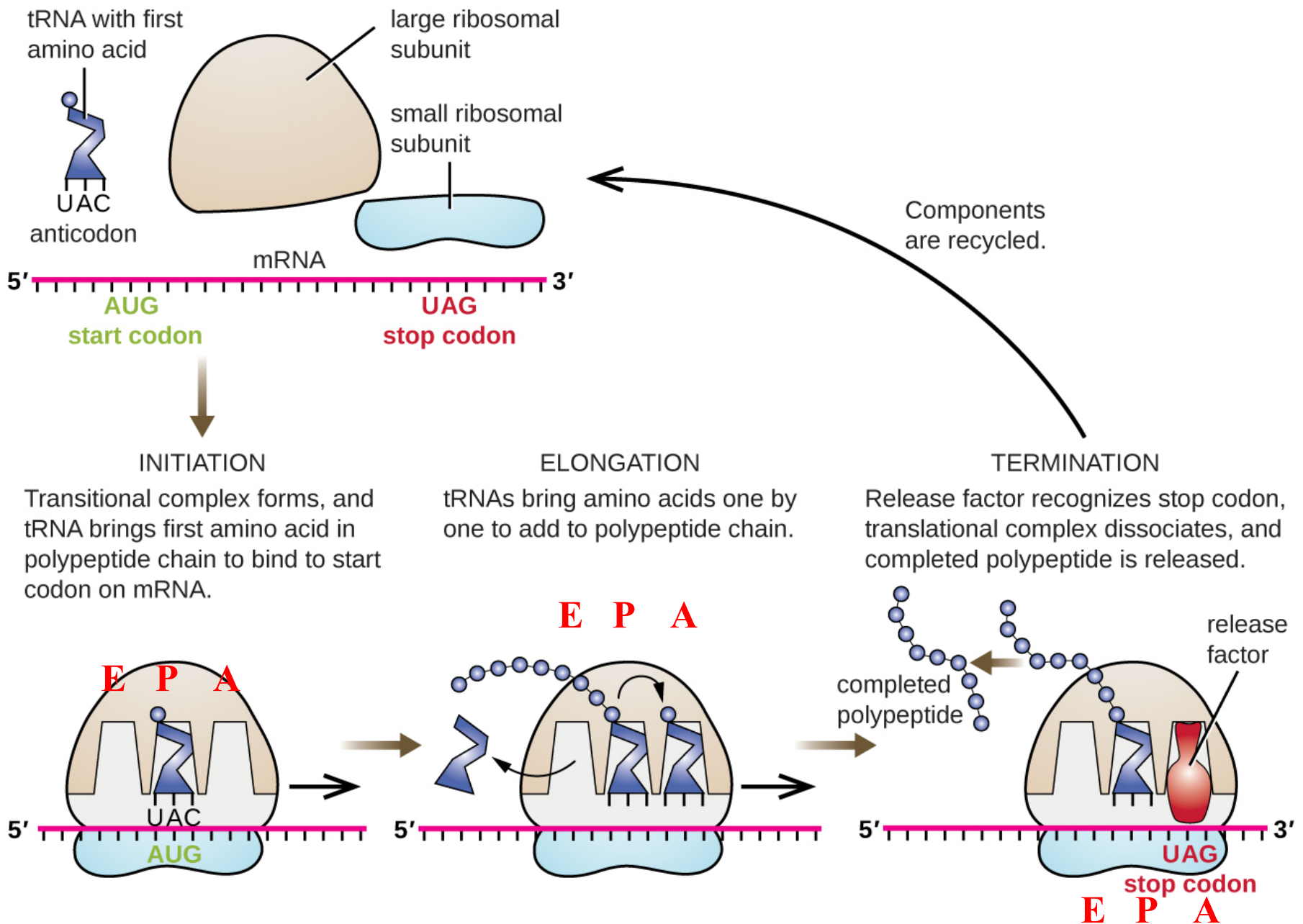
1. Η **μετάφραση** του mRNA είναι το πρώτο στάδιο σχηματισμού της πρωτεΐνης.
2. Ακολουθεί η **αναδίπλωση**, με τη βοήθεια των μοριακών συνοδών αναδίπλωσης.
3. Ειδικές **επεξεργασίες** μετά τη μετάφραση βοηθούν την πρωτεΐνη να φτάσει στην τελική **ενεργή** μορφή της.

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα αναδίπλωση κι επεξεργασία σχετίζονται με **ειδικά υποκυτταρικά διαμερίσματα**.

Μετά την σύνθεση και αναδίπλωση, μερικές πρωτεΐνες υφίστανται **ρύθμιση ενεργότητας** μέσω ομοιοπολικών τροποποιήσεων ή αλληλεπιδράσεων με άλλες πρωτεΐνες.

4. Η **συγκέντρωση** των ενεργών πρωτεϊνών ελέγχεται από μηχανισμούς **αποικοδόμησης**.

Οι ρυθμοί αποικοδόμησης και οι μηχανισμοί ρύθμισης της ενεργότητας καθορίζουν την ποσότητα και έτσι τη συμμετοχή μιας πρωτεΐνης στις κυτταρικές λειτουργίες.



1. Η μετάφραση του mRNA (πρωτεϊνοσύνθεση)

1. Μετάφραση του mRNA (πρωτεϊνοσύνθεση)

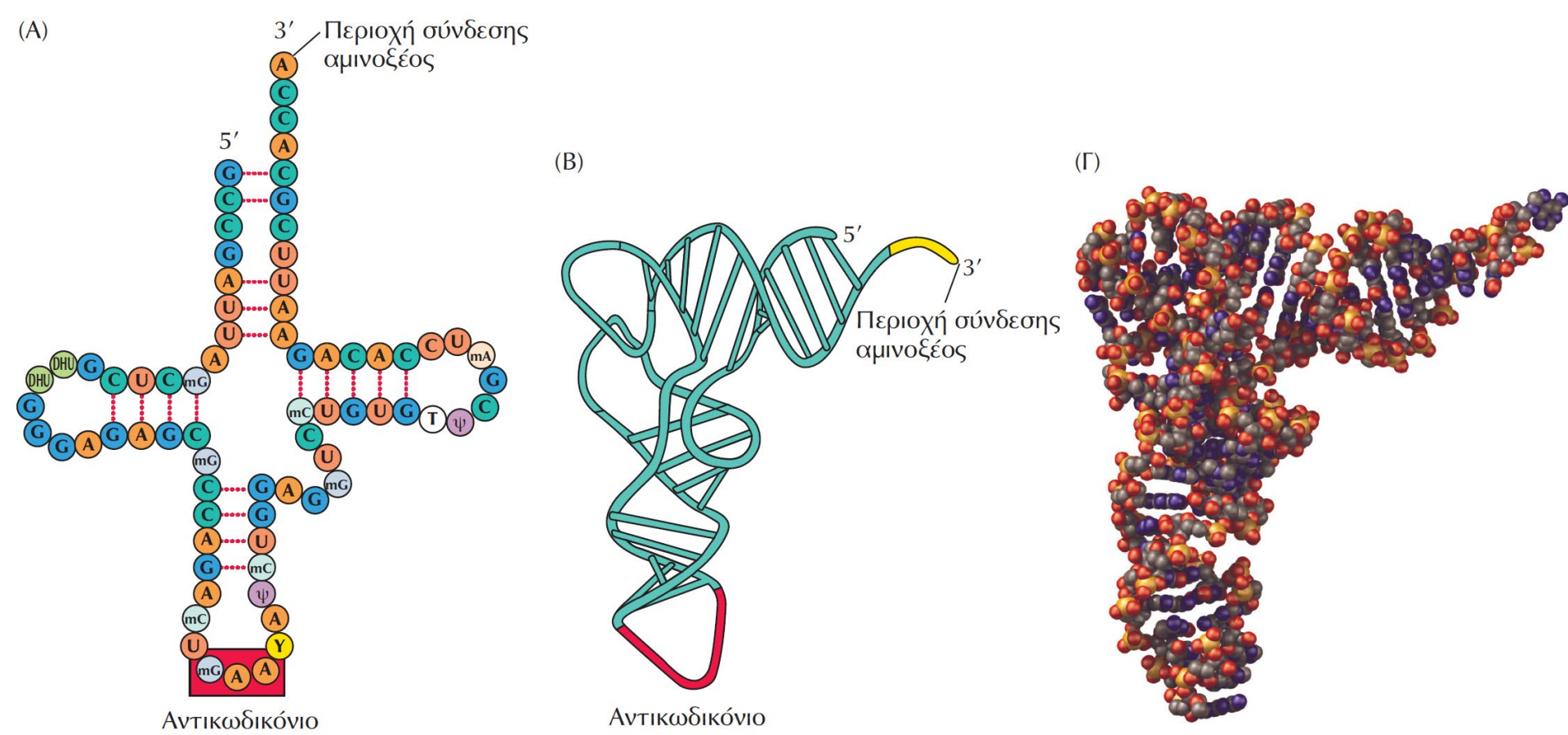
Γενικά χαρακτηριστικά

1. Η πρωτεϊνοσύνθεση είναι μια διατηρημένη εξελικτικά διαδικασία.
2. Όλα τα mRNA μεταφράζονται στη κατεύθυνση 5' προς 3'.
3. Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες συντίθενται από το αμινοτελικό προς το καρβοξυτελικό άκρο.
4. Κάθε αμινοξύ καθορίζεται από μια τριάδα βάσεων του mRNA (κωδικόνιο), ενώ
5. Ο γενετικός κώδικας είναι κοινός για όλα τα είδη.
6. Ο μηχανισμός της μετάφρασης είναι κοινός για όλα τα κύτταρα.
7. Η μετάφραση γίνεται στα ριβοσώματα όπου μόρια tRNA λειτουργούν ως προσαρμογείς ανάμεσα στο mRNA και τα αμινοξέα κατά την πρωτεϊνοσύνθεση.
8. Περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε τρεις τύπους RNA (mRNA, tRNA και rRNA) και διάφορες πρωτεΐνες απαραίτητες για τη διαδικασία της μετάφρασης.

1.1. Μεταφορικά RNA (tRNA)

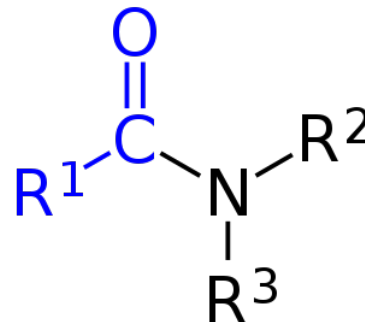
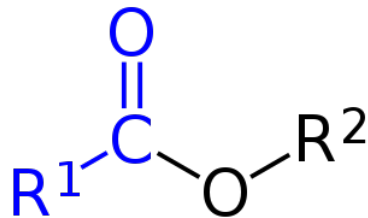
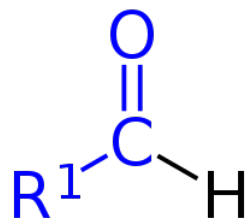
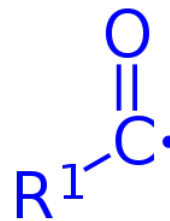
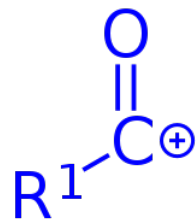
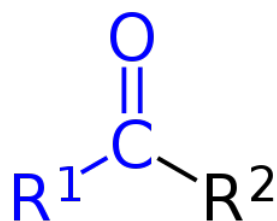
Γενικά χαρακτηριστικά

1. Υπάρχει ποικιλία tRNA που παρεμβάλλονται ανάμεσα στα κωδικόνια του mRNA και το αντίστοιχο αμινοξύ (μόριο προσαρμογέας).
2. Το κάθε tRNA αποτελείται από 70-80 νουκλεοτίδια.
3. Κοινή λειτουργία \Rightarrow παρόμοια δομή, χαρακτηριστική δευτεροταγή διαμόρφωση σε σχήμα τριφυλλιού, **τριτοταγή δομή σε σχήμα «Γ»** απαραίτητη για τη σωστή πρόσδεση πάνω στο ριβόσωμα.
4. Δύο διακριτές περιοχές, το **3' άκρο (CCA)** όπου δεσμεύεται ομοιοπολικά το αμινοξύ,
5. Ο **βρόχος του αντικωδικονίου** που είναι και η θέση αλληλεπίδρασης με το mRNA (κωδικόνιο).
6. Η πρόσδεση των αμινοξέων καταλύεται από τις **αμινοάκυλο tRNA συνθετάσες**, με εξειδίκευση για συγκεκριμένα αμινοξέα. Ένζυμα με υψηλή εξειδίκευση και υπάρχει και μηχανισμός ελέγχου.
7. Το ζευγάρωμα των βάσεων κωδικονίου-αντικωδικονίου είναι λιγότερο αυστηρό για την τρίτη βάση (ταλάντωση).
8. Πλεονασμός tRNA για αντικωδικόνια.
9. Παρουσία **τροποποιημένων βάσεων** σε συγκεκριμένες θέσεις στα tRNA.

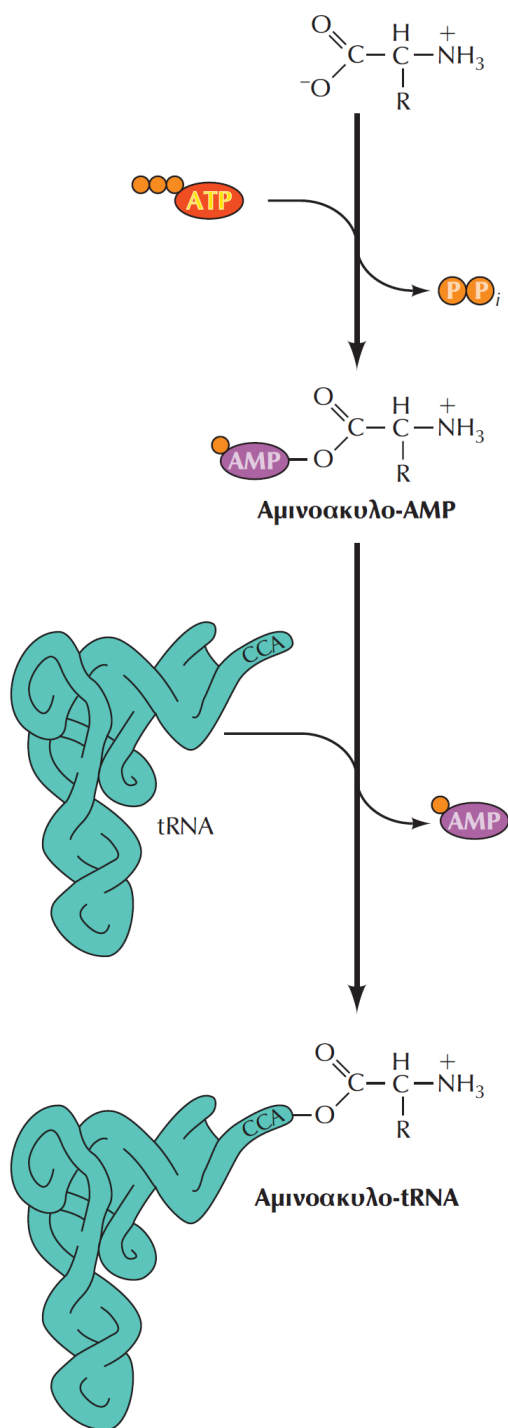


ΕΙΚΟΝΑ 8.1 Η δομή των tRNA.

Παρουσιάζεται η δομή του tRNA της φαινυλαλανίνης στον σακχαρομύκητα. (A) Το tRNA απεικονίζεται στη μορφή του «τριφυλλιού» και υποδεικνύονται οι βάσεις που ζευγαρώνουν μεταξύ τους. **Οι τροποποιημένες βάσεις** συμβολίζονται με mG (μεθυλογουανοσίνη), mC (μεθυλοκυτιδίνη), DHU (διυδροουριδίνη), T (ριβοθυμιδίνη), Y (μια τροποποιημένη πουρίνη, συνήθως αδενοσίνη) και ψ (ψευδοουριδίνη). (B) Το tRNA απεικονίζεται στην αναδιπλωμένη σε σχήμα Γ μορφή του. (Γ) Χωροπληρωτικό μοντέλο του tRNA.



Μια ομάδα **ακυλίου (μπλε)** σε μια κετόνη (πάνω αριστερά), ως κατιόν ακυλίου (πάνω στο κέντρο), ως ρίζα ακυλίου (πάνω δεξιά), ως αλδεΐδη (κάτω αριστερά), ως μέρος εστέρα (κάτω κέντρο) ή ως μέρος αμιδίου (κάτω δεξιά).



ΕΙΚΟΝΑ 8.2 Η πρόσδεση των αμινοξέων στα tRNA.

Αρχικά, συνδέεται στο αμινοξύ ένα AMP, ώστε να σχηματιστεί ένα ενδιάμεσο μόριο **αμινοακυλο-AMP**. Στο επόμενο βήμα, το αμινοξύ μεταφέρεται στο 3' άκρο CCA του αντίστοιχου tRNA με ταυτόχρονη απελευθέρωση του AMP. Και τα δύο βήματα της αντίδρασης καταλύονται από τη **συνθετάση του αμινοακυλο-tRNA**.

1.2. Αλληλεπίδραση αντικωδικονίων του tRNA, με τα κωδικόνια του mRNA

A. Προτίμηση κωδικονίων.

B. Το μη τυπικό ζευγάρωμα κωδικονίου και αντικωδικονίου.

A. Συνήθως υπάρχουν πολλά διαφορετικά κωδικόνια για το ίδιο αμινοξύ. Κατ επέκταση, το ίδιο αμινοξύ μπορεί να μεταφέρεται από διαφορετικά tRNA-αντικωδικόνια

Ένα κωδικόνιο είναι μια σειρά από τρία νουκλεοτίδια (μια τριπλέτα) που κωδικοποιεί ένα συγκεκριμένο αμινοξύ σε μια πολυπεπτιδική αλυσίδα. Υπάρχουν επίσης και κωδικόνια λήξης για τον τερματισμό της μετάφρασης.

Παρότι τα αμινοξέα είναι 20 (21 με τη σεληνιοκυστεΐνη), υπάρχουν 61 διαφορετικά κωδικόνια για αυτά και 3 κωδικόνια λήξης (σύνολο 64 κωδικόνια).

Η υπεραφθονία στον αριθμό των κωδικονίων επιτρέπει σε πολλά αμινοξέα να κωδικοποιούνται από περισσότερα του ενός κωδικονίων. Λόγω αυτού του πλεονασμού κωδικονίων για περιορισμένο αριθμό αμινοξέων, λέγεται ότι ο γενετικός κώδικας είναι «εκφυλισμένος».

Οι γενετικοί κώδικες διαφορετικών οργανισμών είναι συχνά προκατειλημμένοι στη χρήση ενός από τα κωδικόνια που κωδικοποιούν το ίδιο αμινοξύ σε σχέση με τα άλλα.

Ο όρος προτίμηση κωδικονίων (codon bias) αναφέρεται στη συχνότητα εμφάνισης διαφορετικών κωδικονίων για το ίδιο αμινοξύ (συνώνυμα κωδικόνια) στους διαφορετικούς οργανισμούς.

Προτίμηση κωδικονίων

Codon	Human	Drosophila	E. coli
Arginine:			
AGA	22 %	10 %	1 %
AGG	23 %	6 %	1 %
CGA	10 %	8 %	4 %
CGC	22 %	49 %	39 %
CGG	14 %	9 %	4 %
CGU	9 %	18 %	49 %
Total number of arginine codons	2403	506	149
Total number of genes	195	46	149

Προτίμηση χρήσης κωδικονίων για το αμινοξύ αργινίνη σε άνθρωπο, δροσόφιλα και *Escherichia coli*.

B. Το μη τυπικό ζευγάρωμα κωδικονίου και αντικωδικονίου.

Το ζευγάρωμα στην τρίτη θέση του κωδικονίου **είναι λιγότερο αυστηρό**. Έτσι, είναι δυνατόν μια γουανοσίνη του tRNA να ζευγαρώσει με μια ουριδίνη του mRNA.

Επίσης, μια ινοσίνη του αντικωδικονίου (tRNA) είναι δυνατόν να ζευγαρώσει με μια ουριδίνη, μια κυτιδίνη ή μια αδερίνη του κωδικονίου (mRNA).

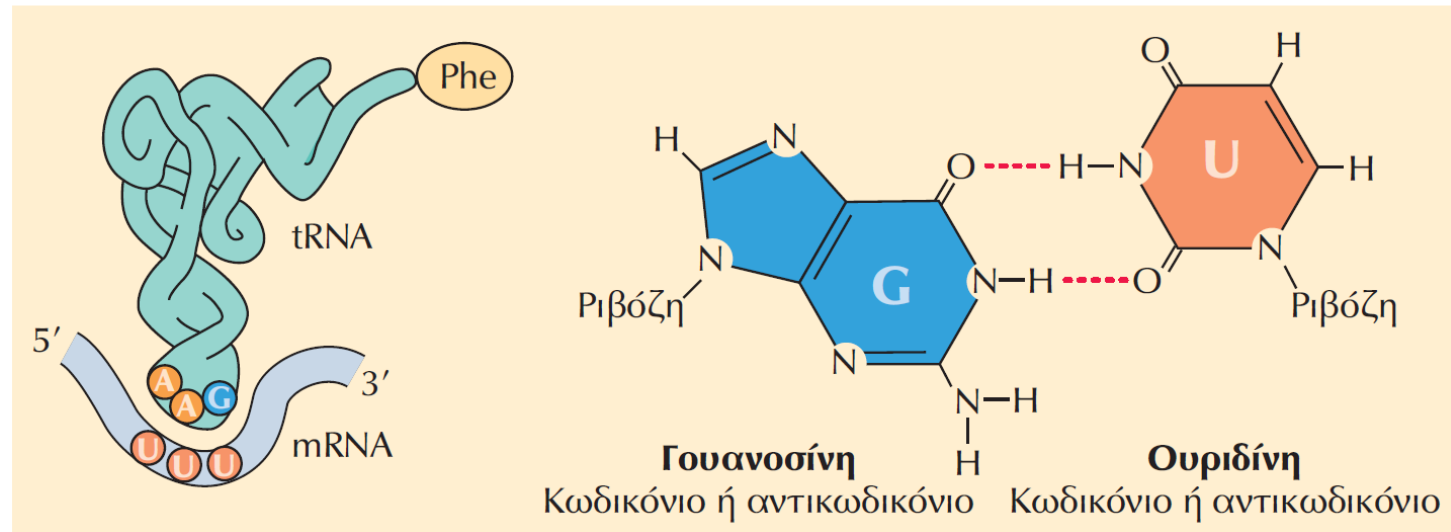
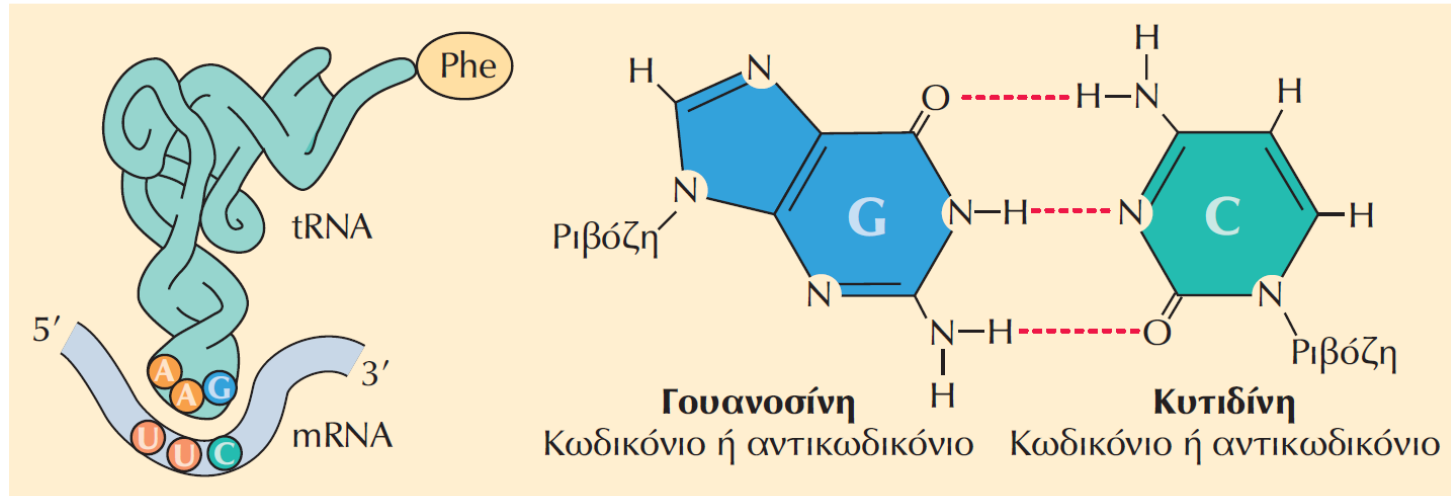
Στην εικόνα 8.3 παρουσιάζονται δύο σχετικά παραδείγματα ασυνήθιστου ζευγαρώματος βάσεων, χάρη στο οποίο

Το **tRNA της φαινυλαλανίνης** μπορεί να αναγνωρίσει τόσο το κωδικόνιο UUC όσο και το κωδικόνιο UUU, 8.3 (A),

ενώ

Το **tRNA της αλανίνης** μπορεί να αναγνωρίσει τρία κωδικόνια: το GCU, το GCC και το GCA, 8.3 (B).

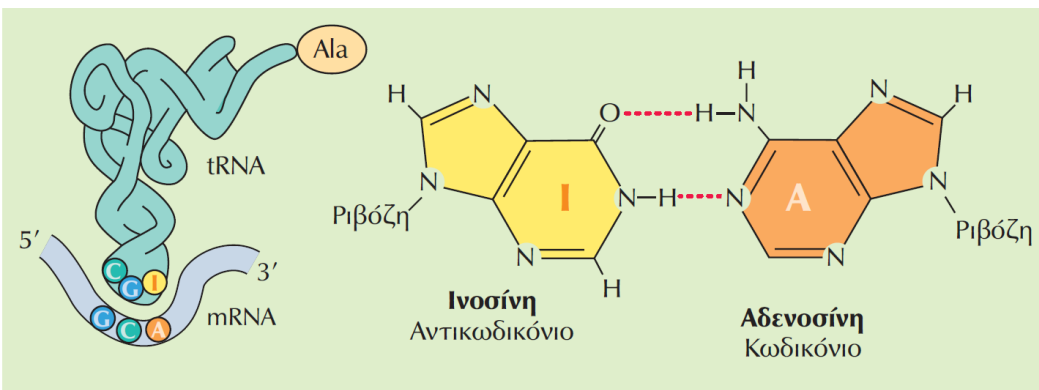
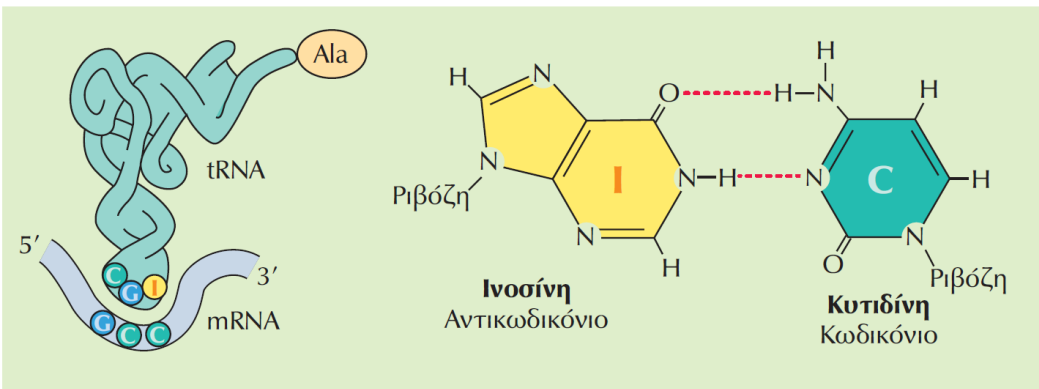
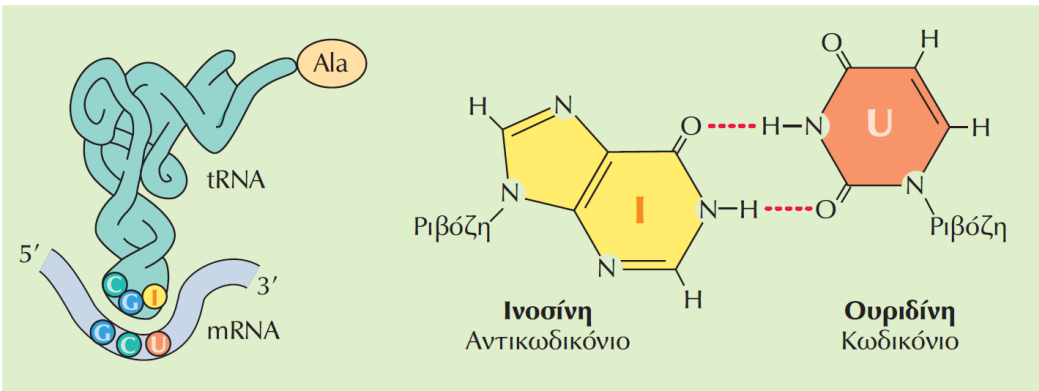
Ζευγάρισμα του tRNA της φαινυλαλανίνης



Εικόνα 8.3 (Α)

Το tRNA της **φαινυλαλανίνης** (AAG) μπορεί να αναγνωρίσει τόσο το κωδικόνιο UUC, όσο και το κωδικόνιο UUU.

Ζευγάρισμα του tRNA της αλανίνης



ΕΙΚΟΝΑ 8.3 (B) Το μη τυπικό ζευγάρισμα κωδικονίου και αντικωδικονίου.

Το tRNA της αλανίνης μπορεί να αναγνωρίσει τρία κωδικόνια: το GCU, το GCC και το GCA.

Συμπληρωματικότητα αντικωδικονίου (tRNA)-κωδικονίου (mRNA) για την **τρίτη** βάση

tRNA 5' βάση αντικωδικονίου	mRNA 3' αντίστοιχη βάση κωδικονίου
A	U , C, G, or (A)
C	G
G	C or U
U	A , G, U, or (C)
I	A, C, or U
$\kappa^2\text{C}$	A
$\chi\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$, $\chi\text{m}^5\text{Um}$, Um, $\chi\text{m}^5\text{U}$	A or (G)
$\chi\text{o}^5\text{U}$	U, A, or G

Τα ζεύγη βάσεων Watson-Crick εμφανίζονται με **έντονη** γραφή. Οι παρενθέσεις υποδηλώνουν δεσμεύσεις που λειτουργούν, αλλά ευνοούνται λιγότερο. Ένα αρχικό χ υποδηλώνει παράγωγα (γενικά) της βάσης που ακολουθεί.

https://en.wikipedia.org/wiki/Wobble_base_pair

Συμπέρασμα από την:

A. Πολλαπλότητα αντικωδικονίων (tRNA) για αμινοξέα.

B. Το μη τυπικό ζευγάρωμα κωδικονίου και αντικωδικονίου.

Η μεγάλη περίσσεια αντικωδικονίων στο tRNA για κάθε κωδικόνιο του mRNA ενισχύεται παραπάνω από το μη τυπικό ζευγάρωμα κωδικονίου και αντικωδικονίου.

1.3. Το ριβόσωμα

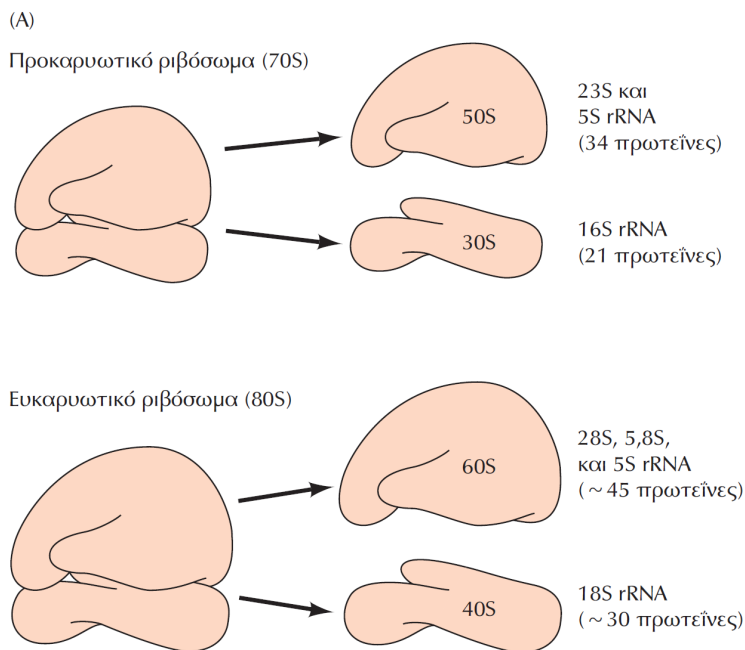
Γενικά χαρακτηριστικά

1. Το οργανίδιο-σωμάτιο στο οποίο εκτελείται η πρωτεϊνοσύνθεση.
2. *E. coli*: 20.000, 25 % ξηρού βάρους του κυττάρου, θηλαστικά έως και 10^7 .
3. Προκαρυωτικά (70S, υπομονάδες 50S και 30S) και ευκαρυωτικά (80S, υπομονάδες 60S και 40S), παρόμοια δομή.
4. *E. coli*, υπομονάδα 50S: 2 μόρια rRNA (23S και 5S) και 34 πρωτεΐνες. Η υπομονάδα 30S αποτελείται από το 16S rRNA και 21 πρωτεΐνες.
5. Ευκαρυωτικά κύτταρα, υπομονάδα 60S: 3 μόρια rRNA (28S, 5,8S και 5S) και 45 πρωτεΐνες. Η υπομονάδα 40S αποτελείται από το 18S rRNA και 30 πρωτεΐνες.
6. Ικανότητα για ανασύσταση ριβοσωμάτων *in vitro* από τα σχετικά rRNA και πρωτεΐνες.
7. Τα rRNA έχουν χαρακτηριστικές δευτεροταγείς δομές και τρισδιάστατες δομές σε σύμπλοκα με τις ριβοσωμικές πρωτεΐνες.
8. Τα rRNA καταλύουν το σχηματισμό του πεπτιδικού δεσμού, η μεγάλη ριβοσωμική μονάδα δρα ως ριβόζυμο (πεπτιδυλοτρανσφεράση).

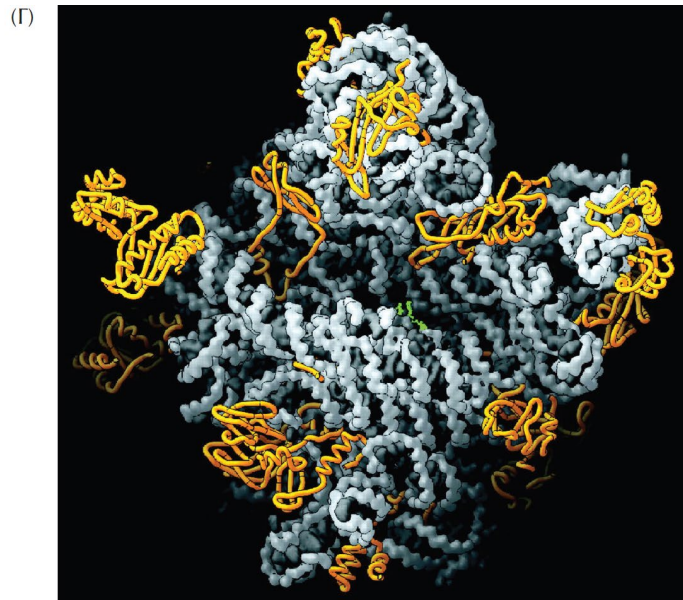
Εξέλιξη: (i) Η RNάση P (ριβόζυμο) καταλύει την υδρόλυση RNA. (ii) Η μεγάλη ριβοσωμική υπομονάδα δρα ως ριβόζυμο (πεπτιδυλοτρανσφεράση). (iii) Το ριβόζυμο της *Tetrahymena* καταλύει την πρόσδεση tRNA σε αμινοξέα ⇒

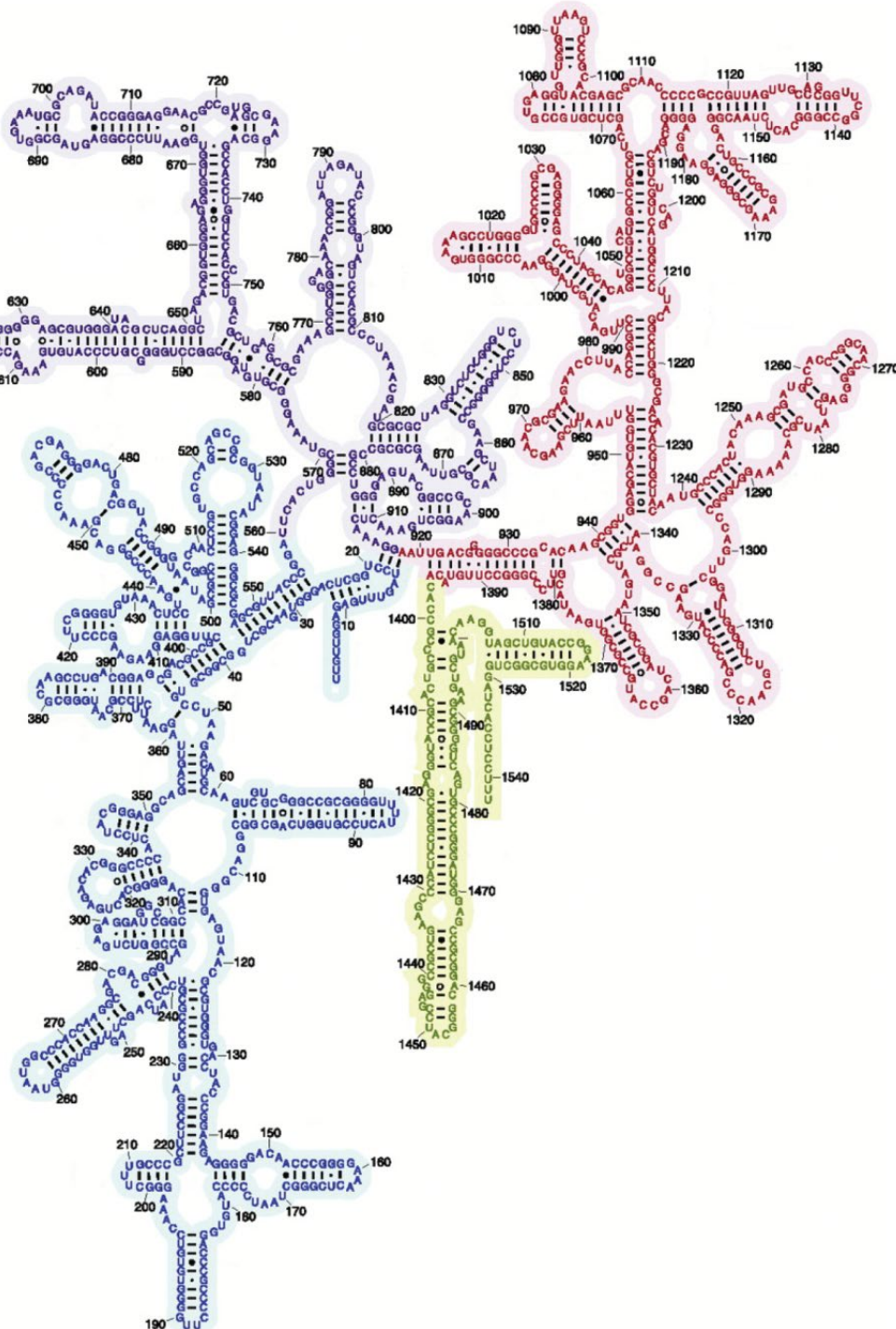
ενδείξεις για έναν προγενέστερο κόσμο RNA.

ΕΙΚΟΝΑ 8.4 Η δομή του ριβοσώματος.



(A) Τα συστατικά των προκαρυωτικών και των ευκαρυωτικών ριβοσωμάτων. Τα πλήρη προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά ριβοσώματα αναφέρονται ως 70S και 80S αντίστοιχα, με βάση τον συντελεστή καθίζησής τους κατά την υπερφυγοκέντρωση. Αποτελούνται από μία μεγάλη και μία μικρή υπομονάδα, οι οποίες συνίστανται από ριβοσωμικές πρωτεΐνες και ριβοσωμικά RNA. (B-Γ) Κρυσταλλικές δομές υψηλής ανάλυσης με ακτίνες X της ριβοσωμικής υπομονάδας 30S (B) και της ριβοσωμικής υπομονάδας 50S (Γ). (B, από τη δημοσίευση των B. T. Wimberly, D. E. Brodersen, W. M. Clemons, R. J. Morgan-Warren, A. P. Carter, C. Vornrhein, T. Hartusch και V. Ramakrishnan, 2000. *Nature* 407: 327. Γ, από τη δημοσίευση των N. Ban, P. Nissen, J. Hansen, P. B. Moore και T. A. Steitz, 2000. *Science* 289: 905.)



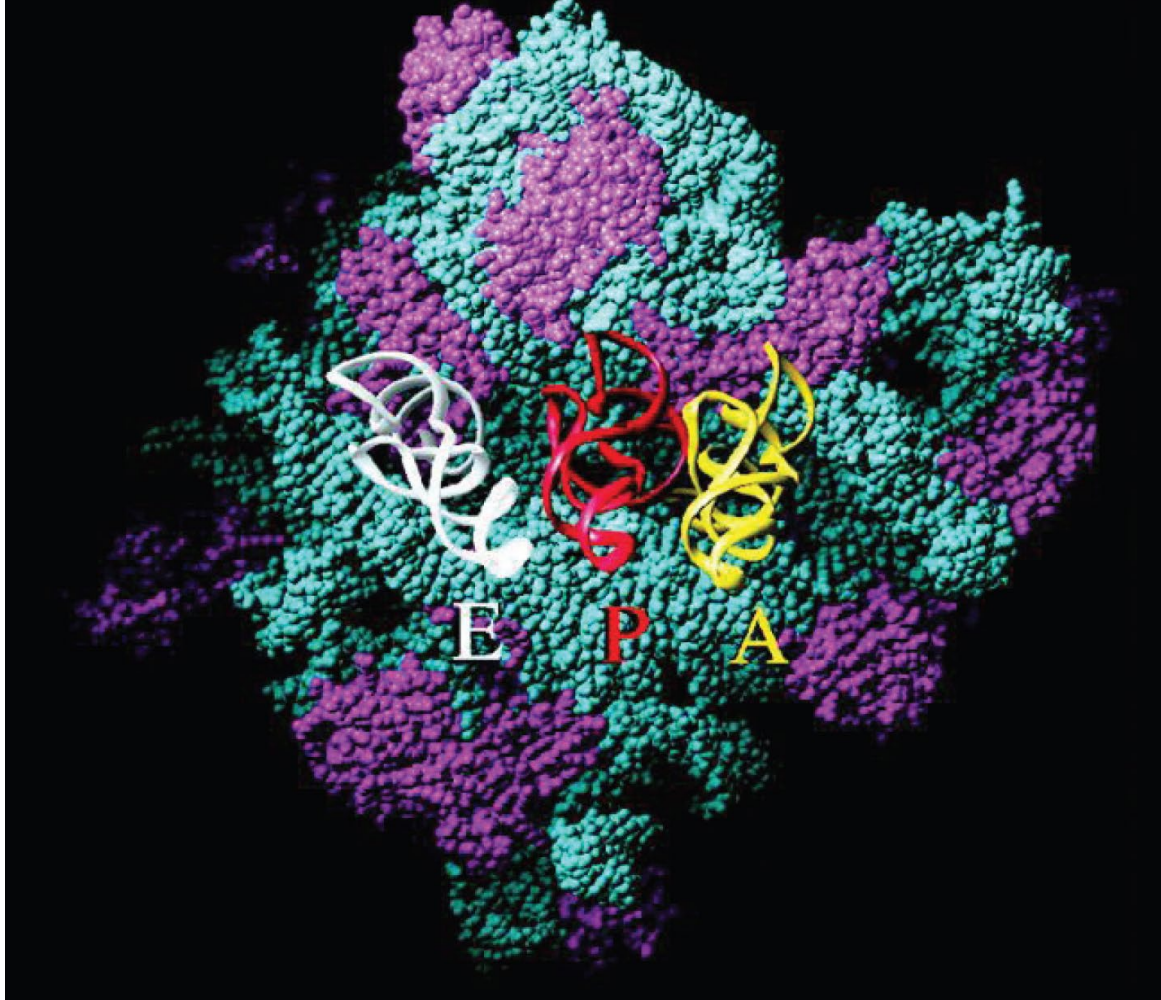


ΕΙΚΟΝΑ 8.5 Η δομή του 16S rRNA.

Εξαιτίας του ζευγαρώματος των βάσεων διαφορετικών περιοχών του, το 16S rRNA αποκτά μια χαρακτηριστική δευτεροταγή δομή. (Από τη δημοσίευση των Μ. Μ. Yusupov, G. Z. Yusupova, A. Baucom, K. Lieberman, T. N. H. Earnest, J. H. D. Cate και H. F. Noller, 2001. *Science* 292: 883.)

RSD = Reference Structure Diagram; CD = Conservation Diagram; #S = Number of Sequences.* denotes older conservation diagrams that use 95% to define the top conservation level and/or do not include insertions relative to reference sequence.

Phylogeny	5S			16S			23S				
	RSD	CD	#S	RSD	CD	#S	RSD		CD		
* root (3DOM+2ORG)	5S	5S	686	16S	16S	6389	23S-5	23S-3	23S-5	23S-3	9
* root	5S	5S	678	16S	16S	5591	23S-5	23S-3	23S-5	23S-3	5
* Archaea	5S	5S	53	16S	16S	171	23S-5	23S-3	23S-5	23S-3	
* Bacteria	5S	5S	323	16S	16S	4213	23S-5	23S-3	23S-5	23S-3	4
* Firmicutes	5S	5S	125	--	--	--	--	--	--	--	
* Actinobacteria	5S	5S	55	--	--	--	--	--	--	--	
* Bacillus/Clostridium group	5S	5S	71	--	--	--	--	--	--	--	
* Proteobacteria	5S	5S*	165	16S	16S*	1594	23S-5	23S-3	23S-5*	23S-3*	1
* Alphaproteobacteria	5S	5S*	47	--	--	--	--	--	--	--	
* Betaproteobacteria	5S	5S*	28	--	--	--	--	--	--	--	
* Gammaproteobacteria	5S	5S*	82	16S	16S*	784	23S-5	23S-3	23S-5*	23S-3*	
* Eukaryota	5S	5S	299	16S	16S	1937	23S-5	23S-3	23S-5	23S-3	1
* Acanthamoebidae	--	--	--	16S	16S	132	--	--	--	--	
* Coccidia	--	--	--	16S	16S	125	--	--	--	--	
* Entamoebidae	--	--	--	16S	16S	17	--	--	--	--	
* Giardiinae	--	--	--	16S	16S	18	--	--	--	--	
* Haemosporida	--	--	--	16S	16S	24	--	--	--	--	
* Haplosporida	--	--	--	16S	16S	10	--	--	--	--	
* Heterolobosea	--	--	--	16S	16S	29	--	--	--	--	
* Litostomatea (Ciliophora)	--	--	--	16S	16S	28	--	--	--	--	
* Lobosea	--	--	--	16S	16S	58	--	--	--	--	
* Microsporidia	--	--	--	16S	16S	200	--	--	--	--	
* Parabasalidea	--	--	--	16S	16S	68	--	--	--	--	
* Perkinsea	--	--	--	16S	16S	10	--	--	--	--	
* Piroplasmida	--	--	--	16S	16S	106	--	--	--	--	



ΕΙΚΟΝΑ 8.6 Δομή της ριβοσωμικής υπομονάδας 50S.

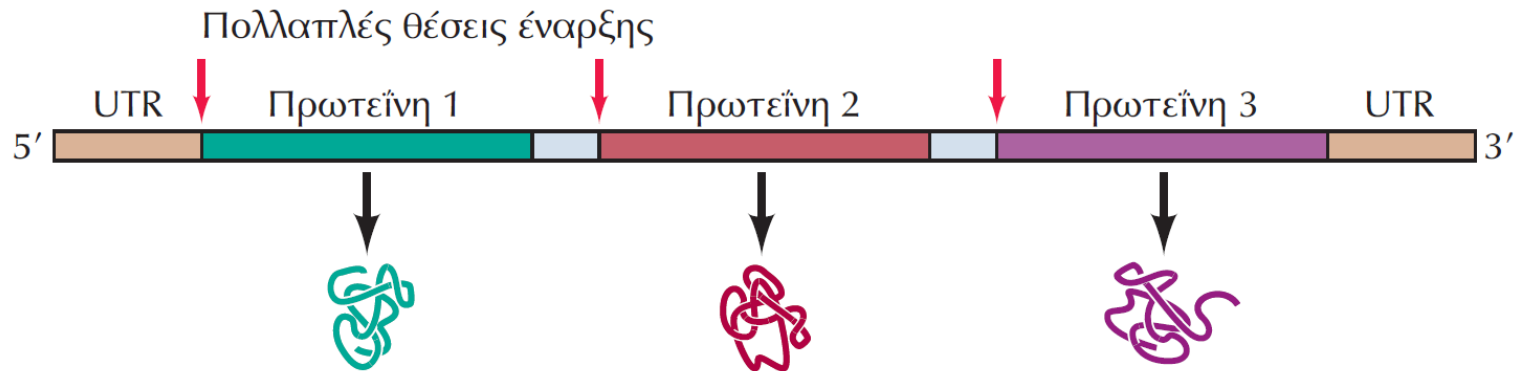
Απεικονίζεται ένα μοντέλο υψηλής ανάλυσης της ριβοσωμικής υπομονάδας 50S με τρία μόρια tRNA συνδεδεμένα στις θέσεις A, P και E του ριβοσώματος (βλ. Εικόνα 8.12). Οι ριβοσωμικές πρωτεΐνες απεικονίζονται με μωβ χρώμα ενώ το rRNA με γαλάζιο. (Από τη δημοσίευση των P. Nissen, J. Hansen, N. Ban, P. B. Moore και T. A. Steitz, 2000. *Science* 289: 920.)

1.5. Η οργάνωση των mRNA και η έναρξη της μετάφρασης

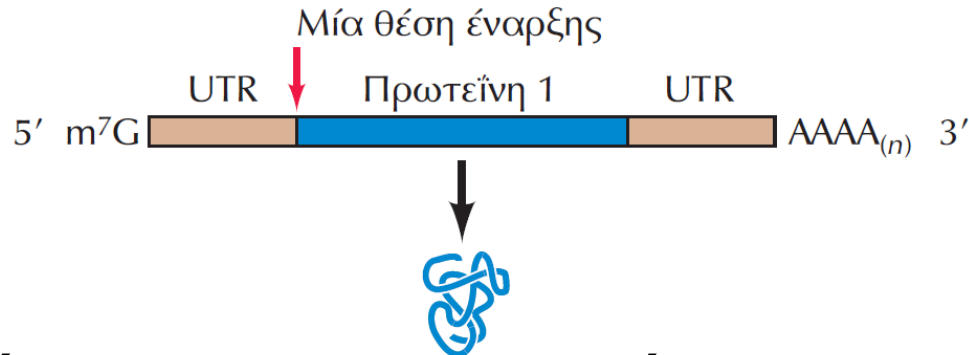
Γενικά χαρακτηριστικά

1. Υπάρχουν μη μεταφραζόμενες περιοχές στο 5' (5' UTR) και στο 3' άκρο (3' UTR).
2. (A). Τα ευκαρυωτικά mRNA κωδικοποιούν συνήθως μία πολυπεπτιδική αλυσίδα (μονοσιστρονικά). (B). Τα προκαρυωτικά mRNA μπορούν να κωδικοποιούν πολλές πρωτεΐνες στο ίδιο mRNA (πολυσιστρονικά mRNA). Οι πρωτεΐνες συντίθενται ανεξάρτητα ή και ταυτόχρονα η μία της άλλης.
3. Η μετάφραση ξεκινά από το αμινοξύ Met (fMet στα προκαρυωτικά) το οποίο κωδικοποιείται από το AUG (ή σπάνια από Val: GUG).
4. Υπάρχει διαφορά στη θέση και τα σήματα έναρξης της πρωτεϊνοσύνθεσης (μετάφρασης) στο 5' άκρο, μεταξύ προ- και ευκαρυωτικών. (A). Στα προκαρυωτικά mRNA υπάρχει η αλληλουχία αλληλεπίδρασης με το rRNA 16S της μικρής υπομονάδας, που βρίσκεται και εσωτερικά των πολυσιστρονικών mRNA. (B). Στα ευκαρυωτικά μονοσιστρονικά mRNA υπάρχει η αλληλουχία «καλύπτρα 7 μέθυλο γουανοσίνης» στο 5' άκρο, **στην οποία προσδένονται τα ριβοσώματα**. Κινούνται κατόπιν καθοδικά έως ότου συναντήσουν ένα κωδικόνιο έναρξης AUG το οποίο, για να ξεκινήσει η μετάφραση, πρέπει να περιβάλλεται από κατάλληλες αλληλουχίες.
5. Υπό συνθήκες στρες έχει παρατηρηθεί μετάφραση από το εσωτερικό ιικών και κύτταρικών mRNA. Ο μηχανισμός παραμένει άγνωστος.

Προκαρυωτικό mRNA

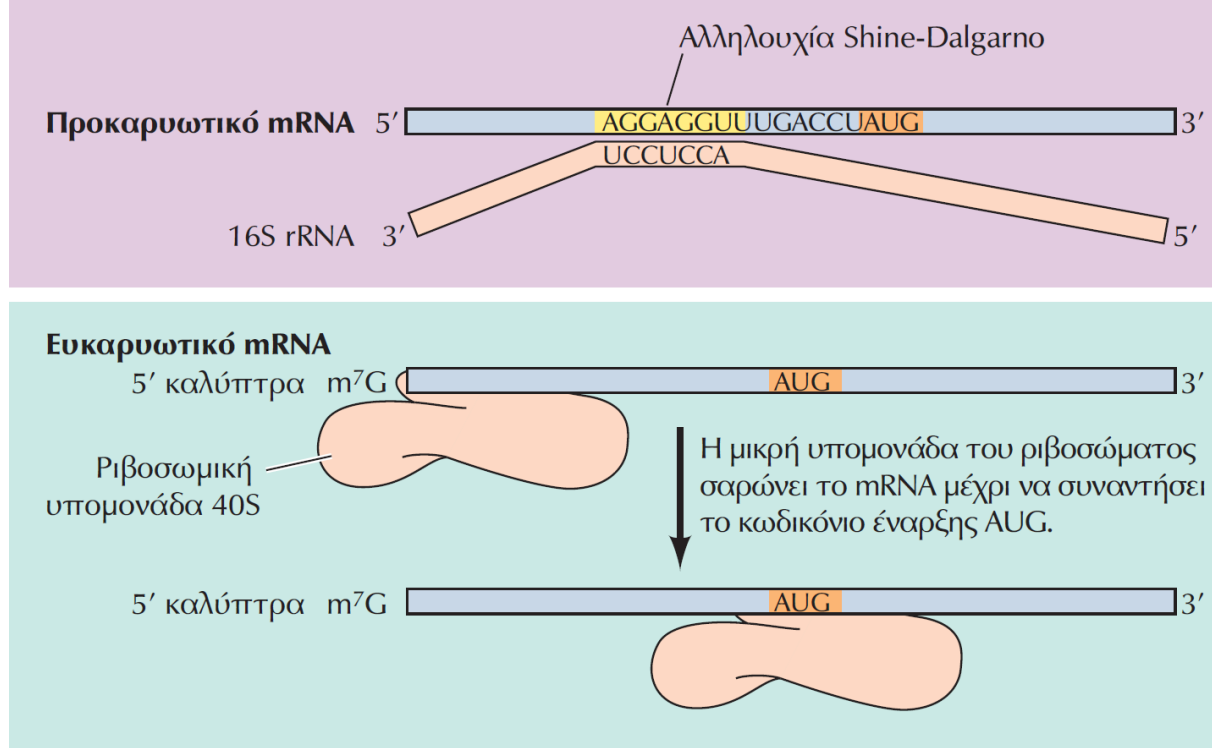


Ευκαρυωτικό mRNA

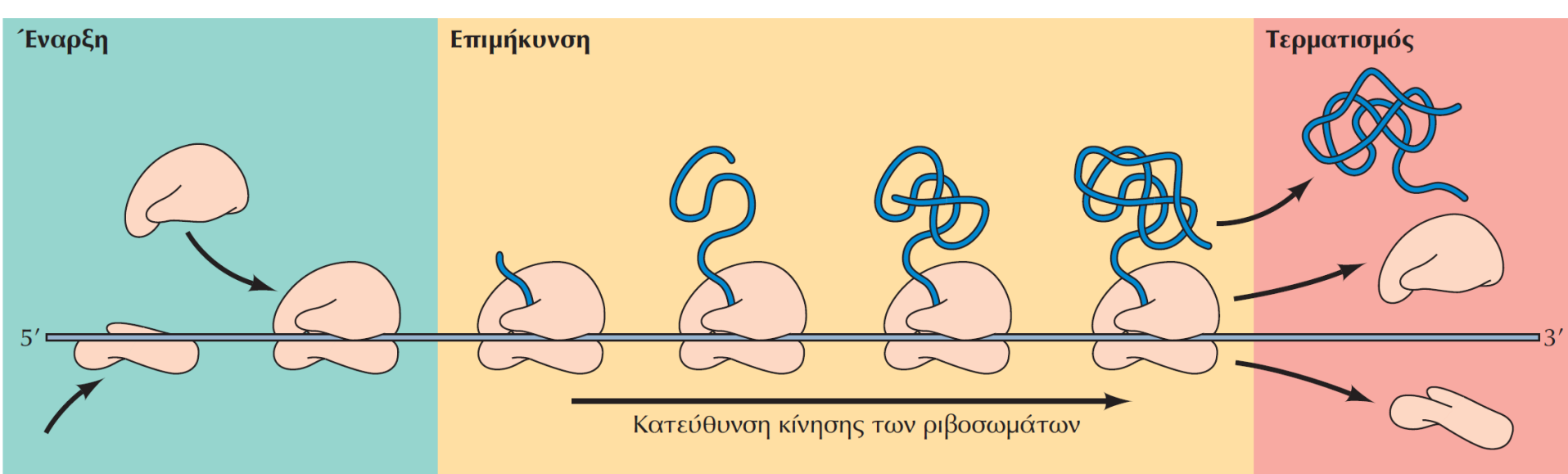


Η οργάνωση των προκαρυωτικών και των ευκαρυωτικών mRNA.

Τόσο τα προκαρυωτικά, όσο και τα ευκαρυωτικά mRNA φέρουν μη μεταφραζόμενες περιοχές (UTR) στο 5' και στο 3' άκρο τους. Τα ευκαρυωτικά mRNA φέρουν επίσης μία καλύπτρα 7-μεθυλογουανωσίνης (m⁷G) στο 5' άκρο τους και μία ουρά πολυ(A) στο 3' άκρο τους. Τα προκαρυωτικά mRNA είναι συχνά πολυσιτρονικά, κωδικοποιούν δηλαδή πολλαπλές πρωτεΐνες, καθεμία από τις οποίες μεταφράζεται από ένα ανεξάρτητο ανοικτό αναγνωστικό πλαίσιο. Με ελάχιστες εξαιρέσεις, τα ευκαρυωτικά mRNA είναι **μονοσιτρονικά**, κωδικοποιούν δηλαδή ένα μόνο πολυπεπτίδιο.



ΕΙΚΟΝΑ 8.8 Τα σήματα έναρξης της μετάφρασης. Οι θέσεις έναρξης της μετάφρασης στους **προκαρυωτικούς** οργανισμούς χαρακτηρίζονται από την παρουσία της αλληλουχίας Shine-Dalgarno, η οποία **προηγείται** του κωδικονίου έναρξης AUG. Μέσω δεσμών υδρογόνου που αναπτύσσονται ανάμεσα στις βάσεις της αλληλουχίας Shine-Dalgarno και τις συμπληρωματικές προς αυτές βάσεις μιας αλληλουχίας κοντά στο 3' άκρο του 16S rRNA, επιτυγχάνεται η σωστή διεύθυνση του mRNA σε σχέση με το ριβόσωμα, προκειμένου να ξεκινήσει η πρωτεϊνοσύνθεση. Στα **ευκαρυωτικά** κύτταρα, η πρόσδεση της ριβοσωμικής υπομονάδας 40S στο mRNA επιτυγχάνεται **μέσω αλληλεπιδράσεων που αναπτύσσει με την καλύπτρα 7-μεθυλογουανωσίνης του 5' άκρου**. Ακολούθως, η μικρή ριβοσωμική υπομονάδα σαρώνει το mRNA μέχρι να συναντήσει το κωδικόνιο έναρξης AUG.



Το ριβόσωμα προσδέεται στο κωδικόνιο έναρξης του mRNA.

Η πολυπεπτιδική αλυσίδα επιμηκύνεται με την προσθήκη αμινοξέων.

Όταν το ριβόσωμα συναντήσει ένα κωδικόνιο τερματισμού, το ολοκληρωμένο πολυπεπτίδιο απελευθερώνεται και οι δύο υπομονάδες του ριβοσώματος αποσπώνται από το mRNA.

ΕΙΚΟΝΑ 8.9 Σχηματική αναπαράσταση των τριών σταδίων της διαδικασίας της μετάφρασης.

Περισσότερα για την πρωτεϊνοσύνθεση στο μάθημα της Βιοχημείας στο μέλλον...

2. Η αναδίπλωση των πρωτεϊνών με μοριακούς συνοδούς αναδίπλωσης

2. Αναδίπλωση των πρωτεϊνών

Παρατηρήσεις:

Η σύνθεση μια πολυπεπτιδικής αλυσίδας δεν συνεπάγεται την παραγωγή μιας λειτουργικής πρωτεΐνης.

1. Η πρωτεΐνη πρέπει να αναδιπλωθεί στην επιθυμητή στερεοδιαμόρφωση.
2. Στην περίπτωση τεταρτοταγούς δομής, πρέπει να δημιουργηθεί το κατάλληλο σύμπλοκο.
3. Πιθανόν να χρειαστούν και περαιτέρω τροποποιήσεις σε μια υπάρχουσα δομή για την επίτευξη ενός λειτουργικού μορίου.

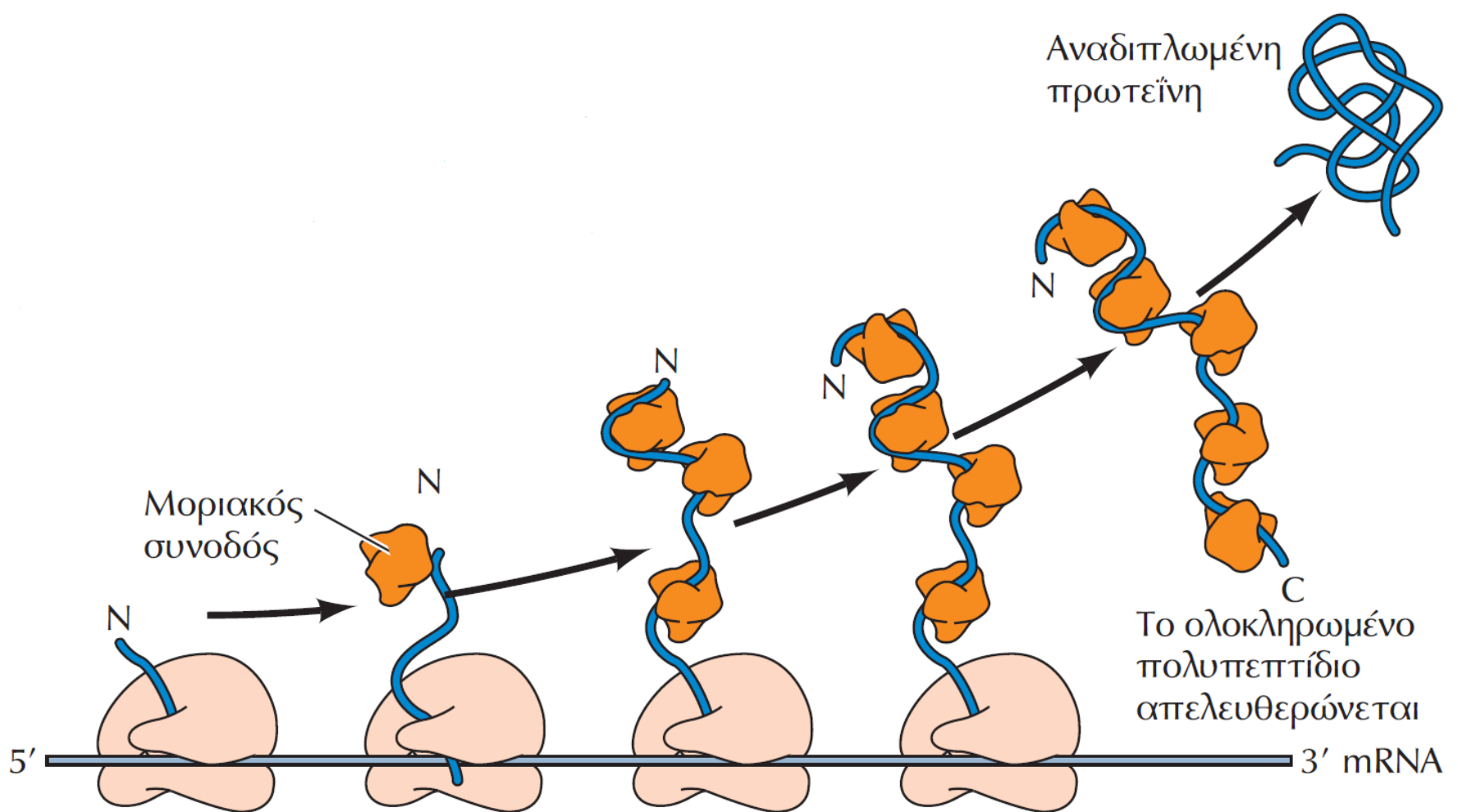
Στα κύτταρα υπάρχουν μηχανισμοί επακόλουθοι της πρωτεϊνοσύνθεσης για την δημιουργία λειτουργικών πρωτεϊνών από την πολυπεπτιδική αλυσίδα που δίνει η μετάφραση.

Μοριακοί συνοδοί αναδίπλωσης πρωτεϊνών

Γενικά χαρακτηριστικά

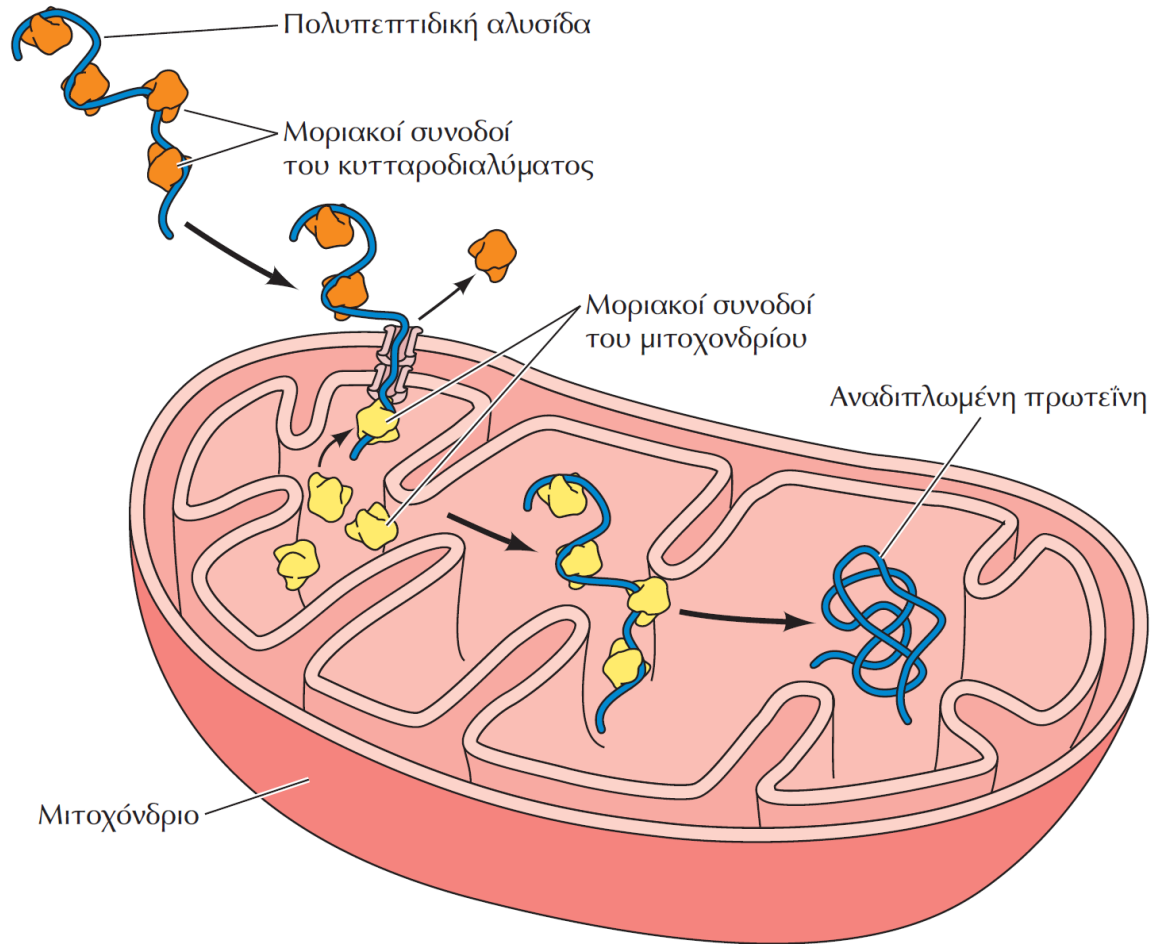
Αν και μερικές πρωτεΐνες αναδιπλώνονται αυθόρμητα στην κανονική τους δομή (πείραμα Anfinsen με την RNάση), πολλές χρειάζονται τη μεσολάβηση κυτταρικών παραγόντων. Τέτοιοι είναι οι **μοριακοί συνοδοί αναδίπλωσης**, πρωτεΐνες που υποβοηθούν την αναδίπλωση άλλων πρωτεϊνών. Απουσία των συνοδών, οι νεοσυντιθέμενες πρωτεΐνες κατακρημνίζονται ως αδιάλυτα και βιολογικά αδρανή συσσωματώματα.

1. Οι μοριακοί συνοδοί αναδίπλωσης, καταλύουν τη διαδικασία της αναδίπλωσης σε προτιμητέα διαμόρφωση. Δεν αποτελούν τμήμα του τελικού προϊόντος.
2. **Αρχή δράσης:** προσδένονται και σταθεροποιούν μη αναδιπλωμένα ή μερικώς αναδιπλωμένα **ενδιάμεσα** της πορείας που οδηγεί στη σωστή αναδίπλωση. Το πολυπεπτίδιο μπορεί να είναι ακόμα πάνω στο ριβόσωμα.
3. Οι μοριακοί συνοδοί αναδίπλωσης σταθεροποιούν σε μια ενδιάμεση διαμόρφωση πολυπεπτίδια κατά τη μεταφορά τους διαμέσου μεμβρανών στα κυτταρικά οργανίδια (πχ μιτοχόνδριο), όπου γίνεται η τελική αναδίπλωση.
4. Βοηθούν στην συναρμολόγηση μεγαλομοριακών συμπλόκων.
5. Οι πιο γνωστοί συνοδοί αναδίπλωσης είναι η Hsp70 και η σαπερονίνες των ευκαρυωτικών κυττάρων. Οι **Hsp70** προσδένονται στο νεοσυντιθέμενο μη αναδιπλωμένο πεπτίδιο σε τμήματα 7 αμινοξέων και έτσι εμποδίζουν το σχηματισμό συσσωματωμάτων.



ΕΙΚΟΝΑ 8.22 Η δράση των μοριακών συνοδών κατά τη μετάφραση.

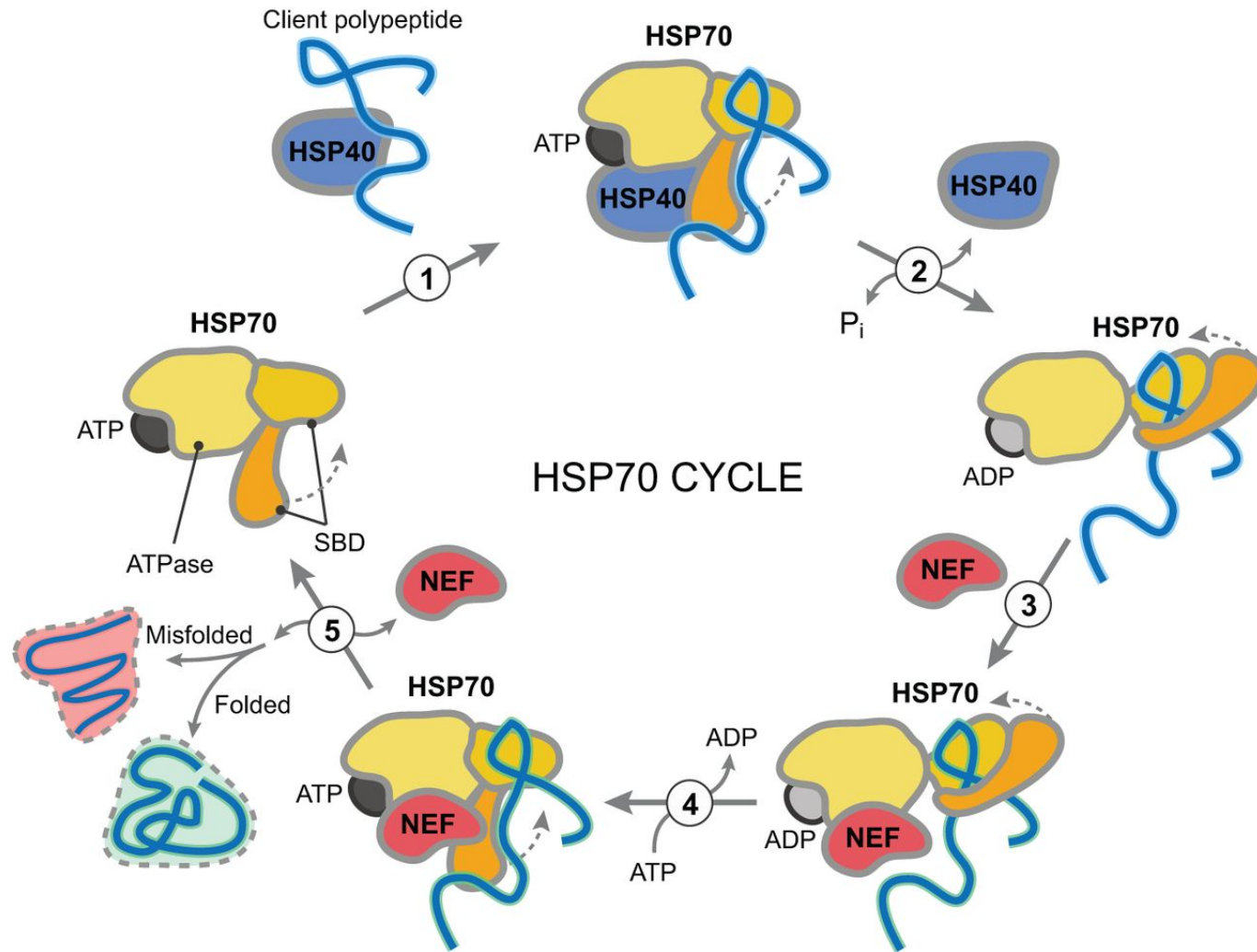
Οι μοριακοί συνοδοί προσδένονται στο αμινοτελικό τμήμα της υπό σύνθεσης πολυπεπτιδικής αλυσίδας και το σταθεροποιούν σε μια μη αναδιπλωμένη διαμόρφωση μέχρι να ολοκληρωθεί η πρωτεϊνοσύνθεση. Κατόπιν, το ολοκληρωμένο πολυπεπτίδιο ελευθερώνεται από το ριβόσωμα και αναδιπλώνεται προκειμένου να αποκτήσει τη σωστή στερεοδιαμόρφωση.



ΕΙΚΟΝΑ 8.23 Η δράση των μοριακών συνοδών κατά τη μεταφορά των πρωτεϊνών.

Ένα μερικώς αναδιπλωμένο πολυπεπτίδιο μεταφέρεται από το κυτταροδιάλυμα στο μιτοχόνδριο. Μοριακοί συνοδοί του κυτταροπλάσματος το σταθεροποιούν στη μη αναδιπλωμένη μορφή του. Άλλοι μοριακοί συνοδοί στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου διευκολύνουν τη διαδικασία της μεταφοράς και υποβοηθούν την επακόλουθη αναδίπλωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου.

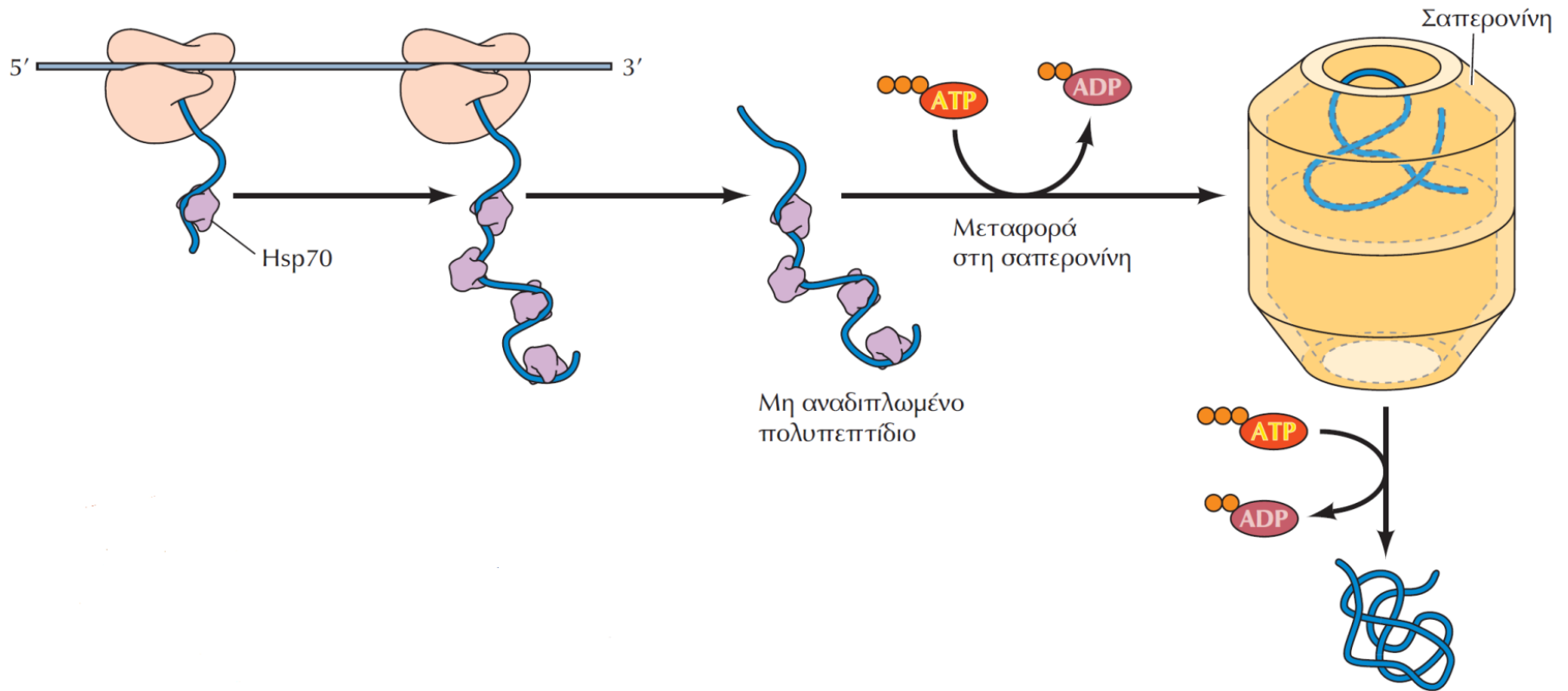
HSP70 reaction cycle.



Marc Brehme, and Cindy Voisine Dis. Model. Mech.
2016;9:823-838

Μοριακοί συνοδοί αναδίπλωσης πρωτεϊνών

6. Σε περίπτωση που οι Hsp70 δεν κατορθώσουν να αναδιπλώσουν μια πρωτεΐνη, το σύμπλεγμα μεταφέρεται στο **σύμπλεγμα σαπερονινών** κατόπιν υδρόλυσης ATP (ξεδίπλωμα).
7. Οι σαπερονίνες σχηματίζουν ένα υπερμοριακό σύμπλοκο και διευθετούνται σε δύο δακτυλίους που σχηματίζουν βαρελοειδή δομή με δύο διακριτούς χώρους. Το μη αναδιπλωμένο πολυπεπτίδιο μεταφέρεται στο εσωτερικό της δομής και του δίνεται η δυνατότητα να αναδιπλωθεί στη σωστή διαμόρφωση.
8. Οι μοριακοί συνοδοί αναδίπλωσης Hsp90 απαντώνται στο ενδοπλασματικό δίκτυο.
9. Η ισομεράση των πρωτεϊνικών δισουλφιδίων (PDI) καταλύει το σχηματισμό των (σωστών) δισουλφιδικών δεσμών (S-S) σε πρωτεΐνες που τους περιέχουν. Τέτοιες πρωτεΐνες είναι οι εξωκυττάρια ή μερικές μεμβρανικές. Η PDI είναι πρωτεΐνη του ενδοπλασματικού δικτύου.
10. Η ισομεράση της πεπτιδυλο προλίνης (PPI) καταλύει τον ισομερισμό των πεπτιδικών δεσμών μετά από κατάλοιπα Pro. Στη φύση ευνοείται η διαμόρφωση trans.



ΕΙΚΟΝΑ 8.24 Οι διαδοχικές δράσεις των μοριακών συνοδών.

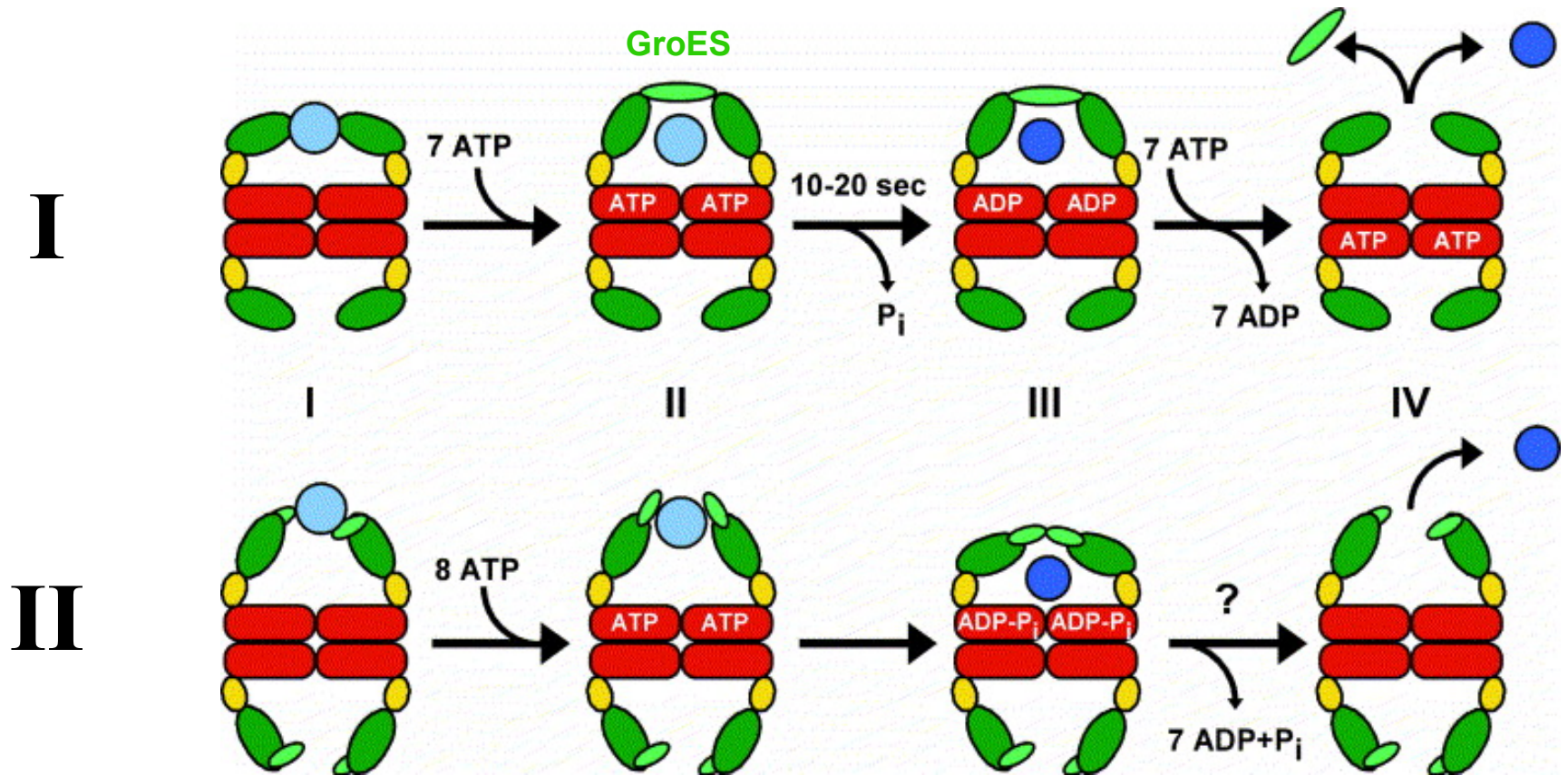
Μοριακοί συνοδοί της οικογένειας της Hsp70 προσδένονται στην υπό σύνθεση πολυπεπτιδική αλυσίδα και τη σταθεροποιούν κατά τη διάρκεια της μετάφρασης. Κατόπιν, το μη αναδιπλωμένο πολυπεπτιδίο μεταφέρεται σε μέλη της οικογένειας της **σαππερονίνης** που σχηματίζουν μια δομή, στο εσωτερικό της οποίας λαμβάνει χώρα η αναδίπλωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Τόσο για την απελευθέρωση της μη αναδιπλωμένης πολυπεπτιδικής αλυσίδας από τα μέλη της οικογένειας της Hsp70, όσο και για την αναδίπλωσή της στο εσωτερικό των σαππερονινών, απαιτείται η υδρόλυση ATP.

Το «βαρελάκι» των σαπερονινών

Με βάση τους διακριτούς χώρους αναδίπλωσης στο υπερμόριο με σχήμα βαρελιού, οι σαπερονίνες κατατάσσονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες.

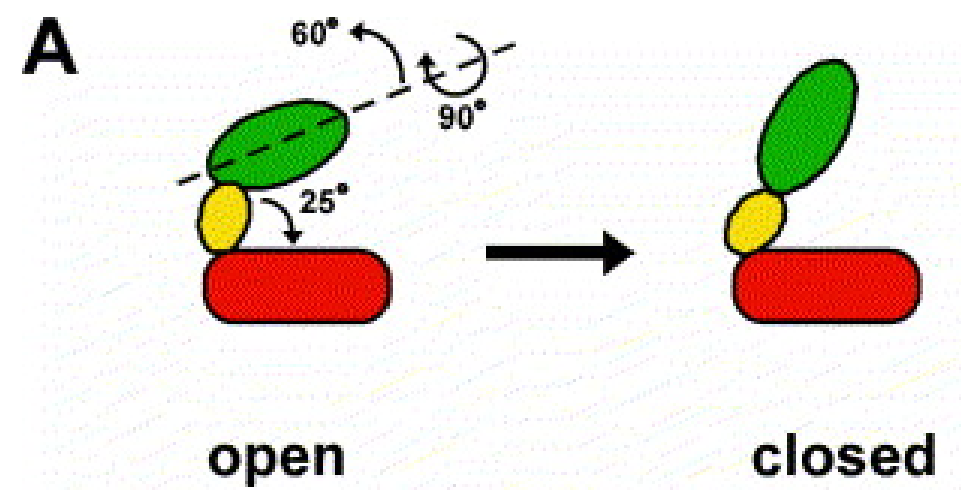
Η κατάταξη γίνεται με κριτήριο τον διακριτό χώρο από τον οποίο γίνεται η είσοδος των πρωτεϊνών στο υπερμόριο.

Τύπος σαπερονίνης

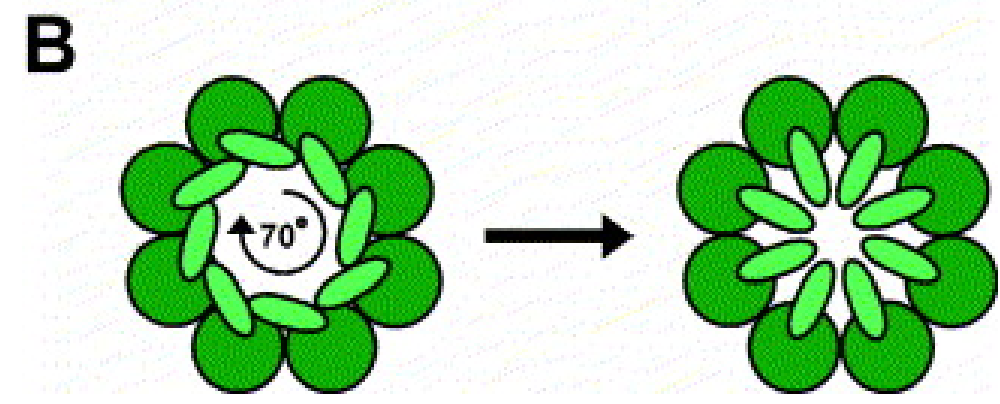


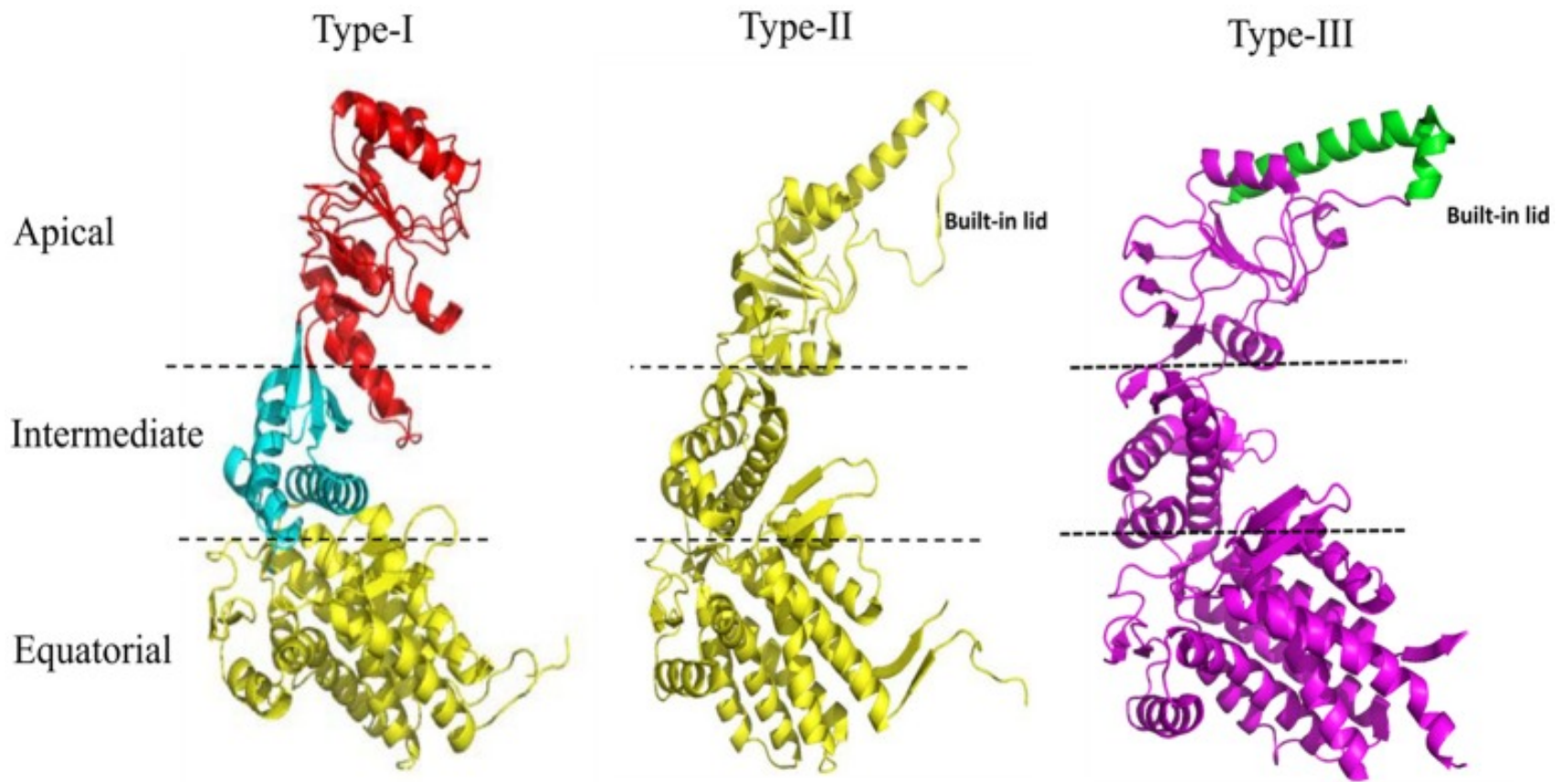


I



II





Δομικά χαρακτηριστικά των σαπερονινών των τύπων I, II, και III.

Οικογένειες *σαπερονινών

ER: ενδοπλασματικό δίκτυο

Hsp: πρωτεΐνη θερμικού
σοκ;

NBD: επικράτεια που
δεσμεύει νουκλεοτίδια;

SBD: επικράτεια που
δεσμεύει το υπόστρωμα.

*Ο όρος αναφέρεται και στο
βαρελάκι των σαπερονινών
και στις πρωτεΐνες Hsp κατά
τη μετάφραση του αγγλικού
όρου "chaperons".

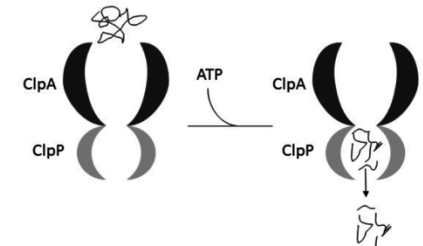
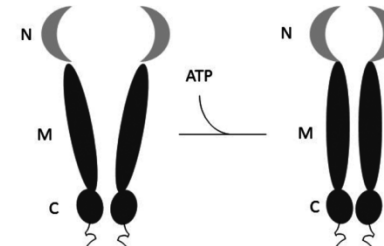
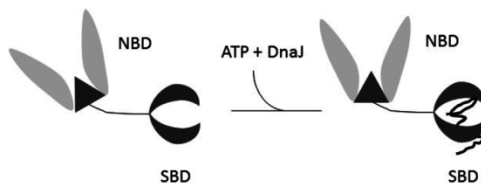
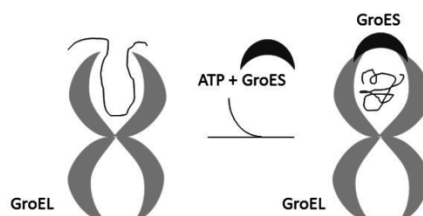
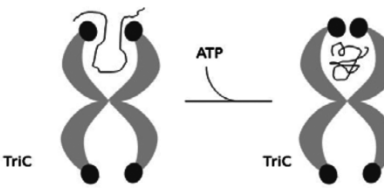
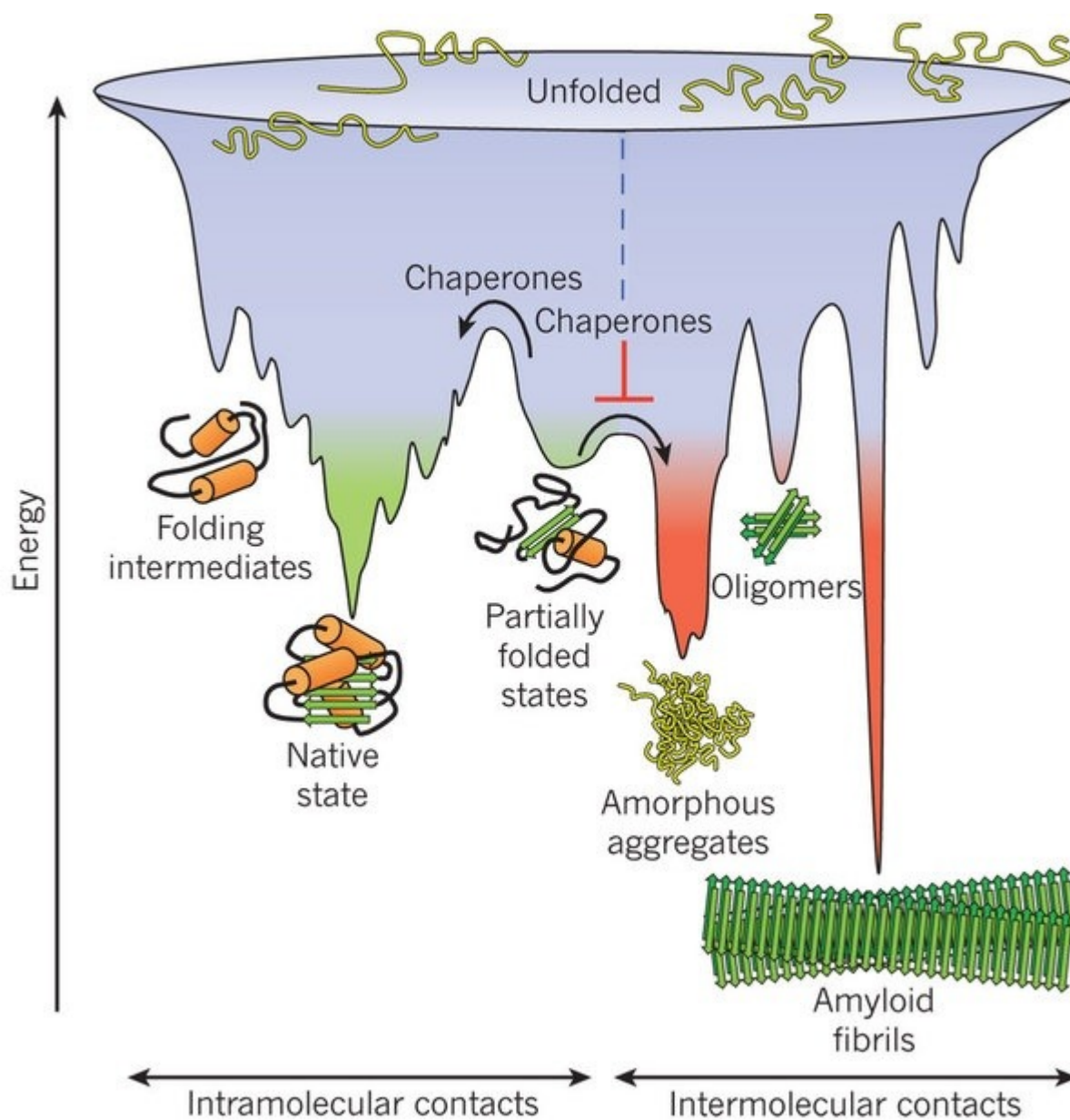
Families	Functions	Examples
Hsp100	<ul style="list-style-type: none"> Has a disaggregase activity and a proteolytic activity Rescues insoluble proteins Establishes and maintains prion phenotype in yeasts 	<p>ClpA in <i>E. coli</i></p> 
Hsp90	<ul style="list-style-type: none"> Major cytosolic chaperone in eukaryotes Refolds proteins during stress Maintains the stability of steroid receptors 	<p>HspC in humans</p> 
Hsp70	<ul style="list-style-type: none"> Folds newly synthesized proteins Has a disaggregase activity Transports proteins into the ER and mitochondria 	<p>DnaK in <i>E. coli</i></p> 
Hsp60 (type I)	<ul style="list-style-type: none"> Major protein folding in prokaryotes under normal and stress conditions Is also found in mitochondria and chloroplasts 	<p>GroEL in <i>E. coli</i></p> 
Hsp60 (type II)	<ul style="list-style-type: none"> Promotes folding of cytosolic proteins in eukaryotes and archaea 	<p>TRiC in eukaryotes</p> 

Table 1. Type 1 chaperonins and their moonlighting function in bacterial infections

Bacterial species	Type I chaperonins	Moonlighting functions involved in bacterial infection
<i>Escherichia coli</i>	Cpn60	Induces expression of cell adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines in host cells Accelerates streptomycin resistance
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Cpn60	Induces expression of cell adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines in host cells
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Cpn60.1	Favours survival under low aeration <i>in vitro</i>
	Cpn60.2	Binds to CD43 on lung macrophages and stimulates the secretion of pro-inflammatory cytokines: TNF, IL6 and IL8 Penetrates macrophage mitochondrion and blocks macrophage apoptosis by interacting with mortalin
<i>Leishmania donovani</i>	Cpn10	Protects against parasite internalization by macrophages Promotes parasite intracellular survival

Cpn, chaperonin; IL, interleukin; TNF, tumour necrosis factor.



Θερμοδυναμική εξήγηση της δράσης των σαπερονινών

<https://qph.ec.quoracdn.net/main-qimg-fd1a20e589762fed237d05b6705ffbec-c>

Μοριακοί συνοδοί αναδίπλωσης πρωτεϊνών

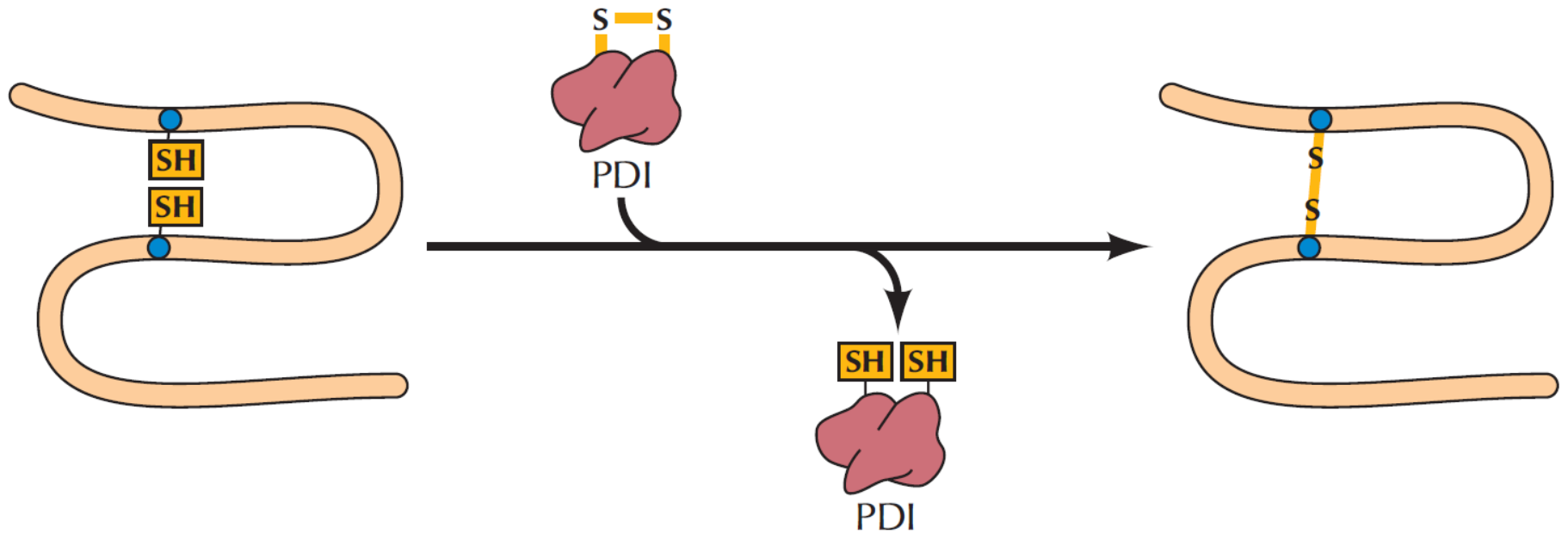
6. Σε περίπτωση που οι Hsp70 δεν κατορθώσουν να αναδιπλώσουν μια ακολουθία, το σύμπλεγμα μεταφέρεται στο **σύμπλεγμα σαπερονινών** κατόπιν υδρόλυσης ATP (ξεδίπλωμα).

7. Οι σαπερονίνες σχηματίζουν ένα υπερμοριακό σύμπλοκο και διευθετούνται σε δύο δακτυλίους που σχηματίζουν βαρελοειδή δομή με δύο διακριτούς χώρους. Το μη αναδιπλωμένο πολυπεπτίδιο μεταφέρεται στο εσωτερικό της δομής και του δίνεται η δυνατότητα να αναδιπλωθεί στη σωστή διαμόρφωση.

8. Οι μοριακοί συνοδοί αναδίπλωσης Hsp90 απαντώνται στο ενδοπλασματικό δίκτυο.

9. Η ισομεράση των πρωτεϊνικών δισουλφιδίων (PDI) καταλύει το σχηματισμό των (σωστών) δισουλφιδικών δεσμών (S-S) σε πρωτεΐνες που τους περιέχουν. Τέτοιες πρωτεΐνες είναι οι εξωκυττάρια ή μερικές μεμβρανικές. Η PDI είναι πρωτεΐνη του ενδοπλασματικού δικτύου.

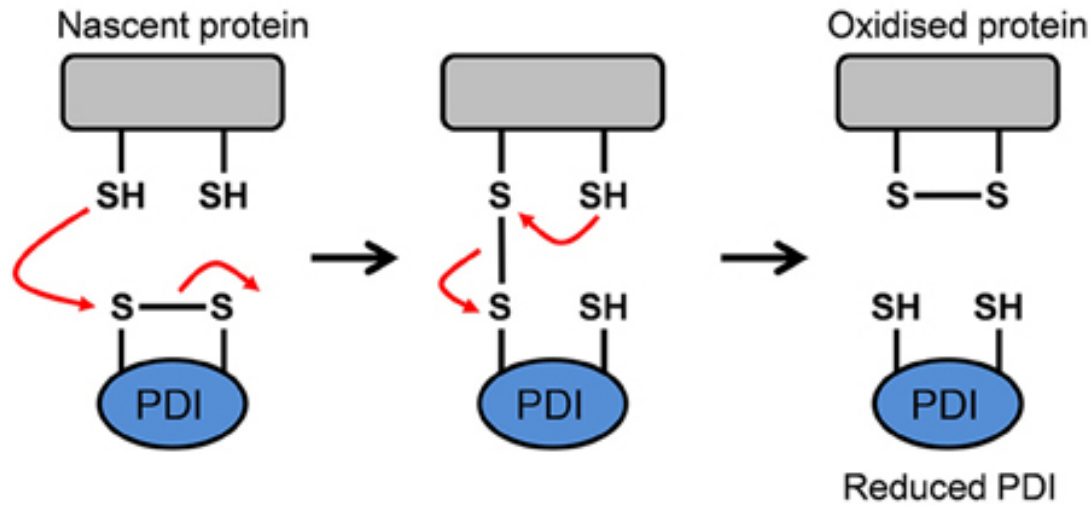
10. Η ισομεράση της πεπτιδυλο προλίνης (PPI) καταλύει τον ισομερισμό των πεπτιδικών δεσμών μετά από κατάλοιπα Pro. Στη φύση ευνοείται η διαμόρφωση *trans*.



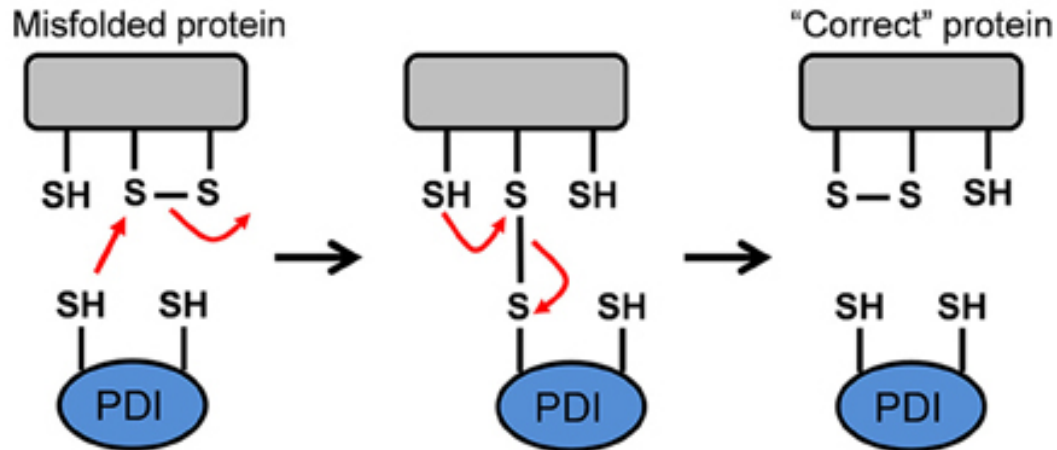
ΕΙΚΟΝΑ 8.25 Η δράση της ισομεράσης πρωτεϊνικών δισουλφιδικών δεσμών.

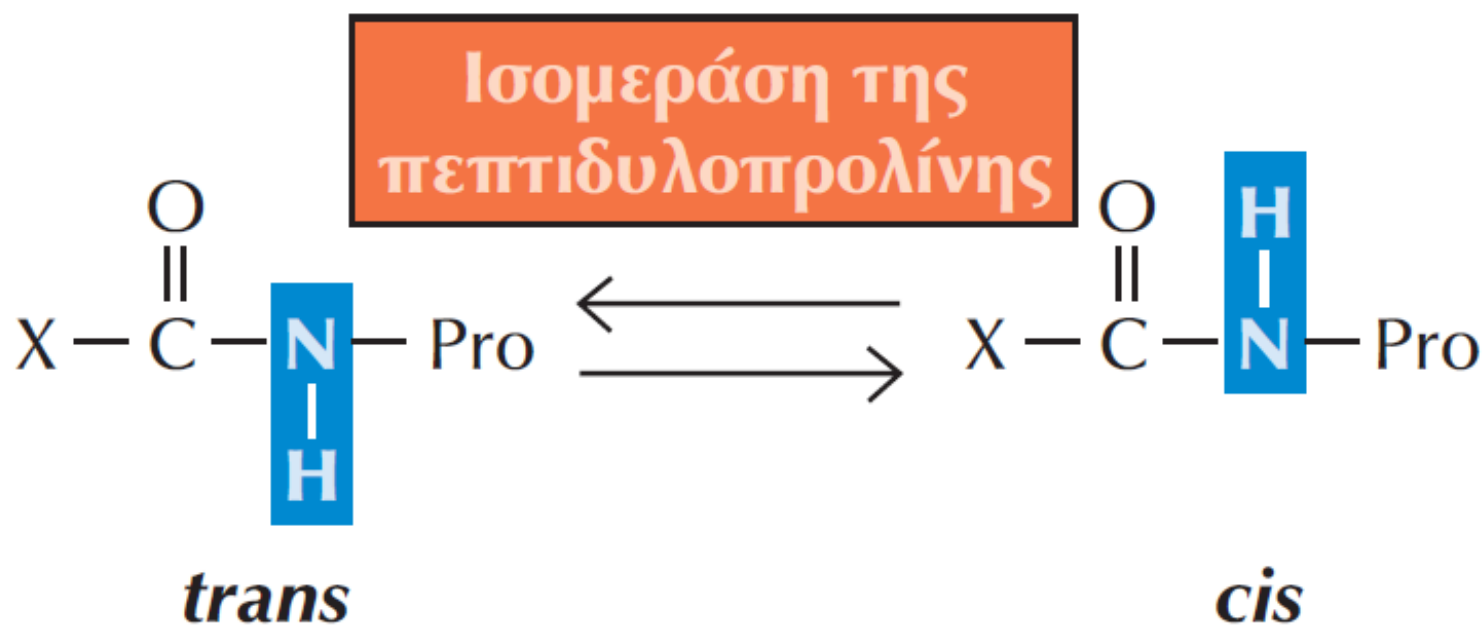
Η ισομεράση πρωτεϊνικών δισουλφιδικών δεσμών (PDI) αλληλεπιδρά με το υπόστρωμά της μέσω δύο καταλοίπων κυστεΐνης του ενεργού της κέντρου και καταλύει τον σχηματισμό δισουλφιδικών δεσμών.

Disulphide Formation



Disulphide Isomerisation





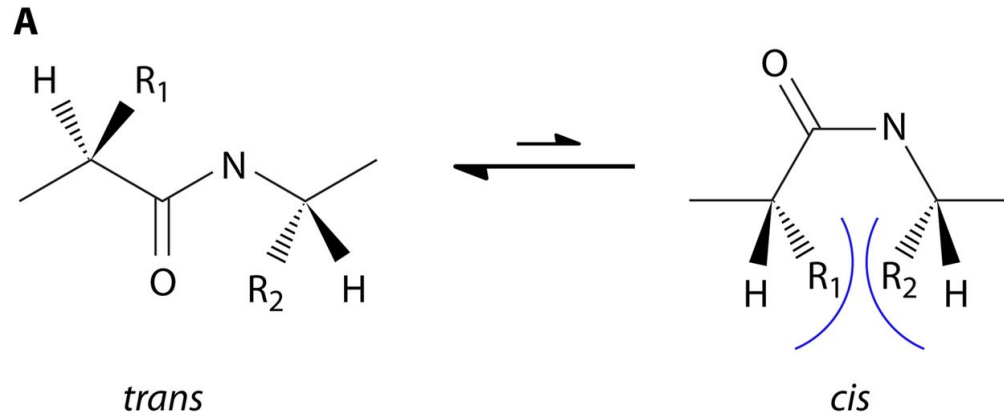
ΕΙΚΟΝΑ 8.26 Η δράση της ισομεράσης της πεπτιδυλοπρολίνης.

Η ισομεράση της πεπτιδυλοπρολίνης καταλύει τον ισομερισμό ανάμεσα στις διαμορφώσεις *cis* και *trans* των πεπτιδικών δεσμών που προηγούνται των καταλοίπων προλίνης.

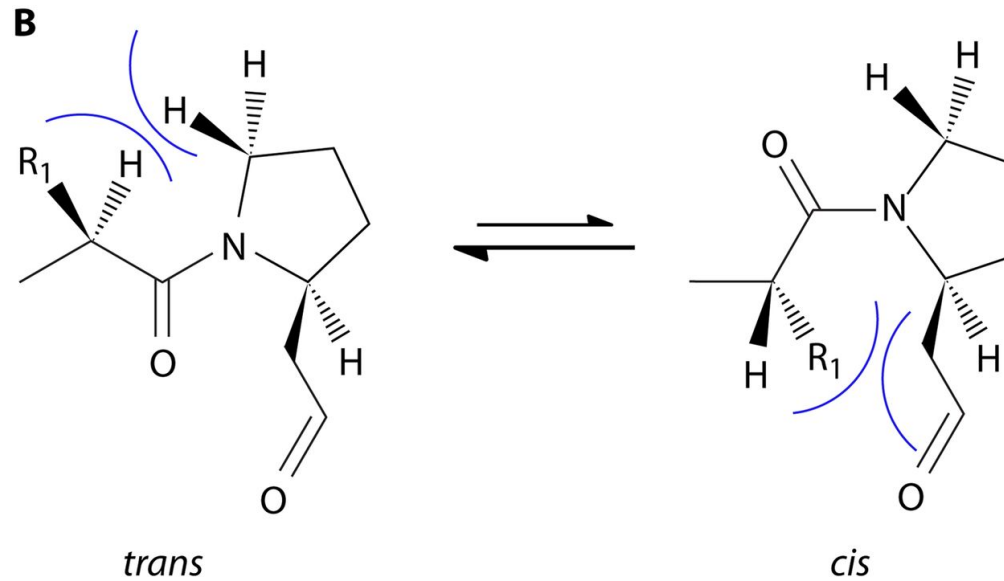
Για πρωτεΐνες που περιέχουν στη φυσική τους αναδίπλωση κατάλοιπα *cis*-προλίνης, ο ισομερισμός *cis-trans* της προλίνης είναι ένα από τα στάδια που ρυθμίζουν την αναδίπλωση των πρωτεϊνών.

<https://www.mdpi.com/1422-0067/12/8/5261/htm>

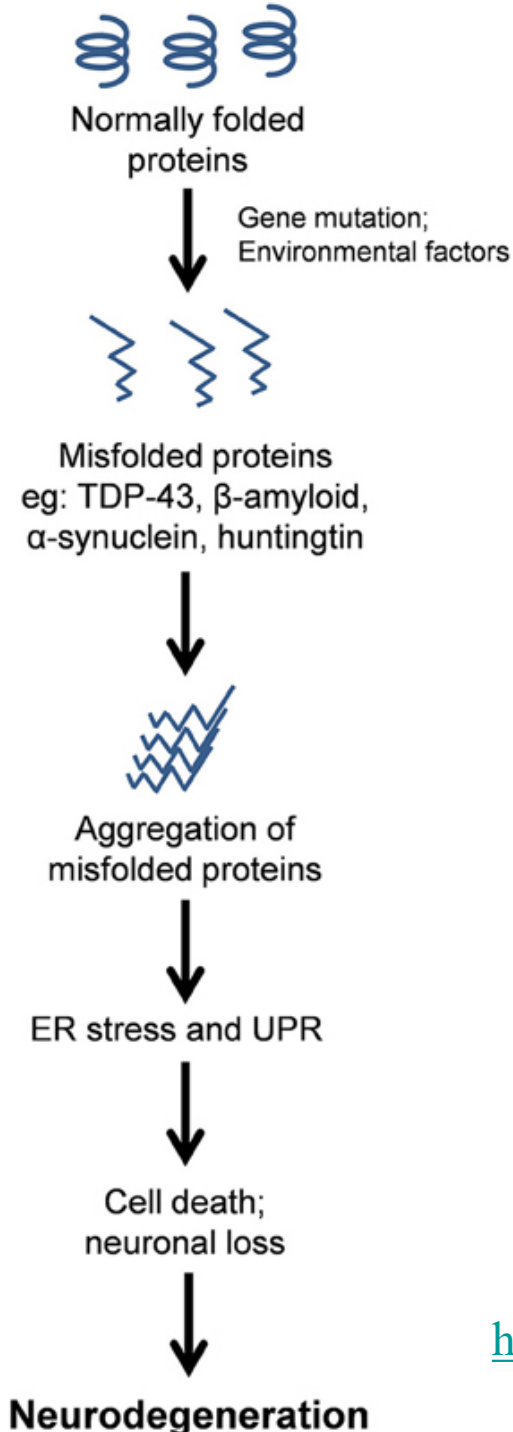
Conformations of peptide bonds.



95 %



5-6 %



Η συμβολή του χρόνιου στρες του ενδοπλασματικού δίκτυου (ER) στις νευροεκφυλιστικές νόσους.

Οι λανθασμένα αναδιπλωμένες πρωτεΐνες συσσωματώνονται και σχηματίζουν εμφανή έγκλειστα ως το χαρακτηριστικό παθολογικό χαρακτηριστικό αυτών των διαταραχών. Το στρες στο ER προκύπτει από τη συσσώρευση μη αναδιπλωμένων πρωτεϊνών εντός του ER, ενεργοποιώντας έτσι την απόκριση στις μη αναδιπλωμένες πρωτεΐνες (Unfolded Protein Response ή UPR).

Αν η UPR παραταθεί ή δεν επιλυθεί, μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο των νευρώνων με αποτέλεσμα τις νευροεκφυλιστικές διαταραχές.

Neurodegenerative disease	Genes implicated in disease	Proteins encoded	References
Alzheimer's disease	APP PSEN1 PSEN2 MAPT	Amyloid precursor protein Presenilin-1 Presenilin-2 Tau	Haass and Selkoe, 2007; Karran et al., Matus et al., 2011
Parkinson's disease	SNCA PARK2 PINK1 PARK7 UCH-L1 PARK8	α -Synuclein Parkin PTEN-induced putative kinase 1 DJ-1 Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 LRRK2	Chartier-Harlin et al., 2004; Schlehe et al. Volpicelli-Daley et al., 2011
Amotrophic lateral sclerosis	SOD1 TARDBP FUS C9orf72 ALS2 SETX VAPB OPTN VCP UBQLN2 PFN1 SQSTM1 HnRNPA2B1/A1 TAF15	Cu/Zn superoxide dismutase 1 TAR DNA binding protein 43 (TDP-43) Fused in sarcoma Chromosome 9 open reading frame 72 Alsin Senataxin Vesicle-associated membrane protein-associated B Optineurin Valosin-containing protein Ubiquilin 2 Profilin 1 Sequestosome 1 Heterogenous nuclear ribonucleoprotein TATA box binding protein-associated factor	Ferraiuolo et al., 2011; Turner et al., 2011 Leblond et al., 2014; Renton et al., 2011
Huntington's disease	HTT	Huntingtin	Carnemolla et al., 2009; Ross and Tabrizi
Creutzfeldt-Jakob disease	PRNP	PrP protein	Head and Ironside, 2012; Bortone and...

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2015.00080/full>

Folding disease-protein	Model organism	Approach	Readout	Chaperone or co-chaperone	Human (ortholog)	Family	Reference
Amyloidosis (e.g. Alzheimer's disease)	C. elegans	AP-MS (affinity-purification mass spectrometry) analysis of molecular interactors of human β -amyloid peptide and RNAi analysis of chaperone interactor function in worm	Co-immunoprecipitation studies and readout of toxicity in transgenic worms expressing A β upon RNAi of interacting chaperones and co-chaperones	hsp-1	HSPA8	HSP70*, ⁺	Fonte et al., 2002; Fonte et al., 2008
				hsp-3 hsp-16.11 hsp-16.48 hsp-16.2 sgf-1 (sup)	HSPA5 HSPB1, HSPB2, HSPB3, HSPB8 HSPB1, HSPB2, HSPB3, HSPB8 HSPB1, HSPB2, HSPB3, HSPB8 SGTA, SGTB	HSP70*, ⁺ α -HSP* α -HSP* α -HSP*	
A β [A β 2]	C. elegans	Analysis of genome-wide significant GWAS genes and RNAi screen for modifiers of A β -induced worm locomotor phenotype	Suppression or enhancement of paralysis in worm (locomotor phenotype)	ccd-1 (sup) ccd-8 (sup) hsp-1 (sup) dty-7 (sup) phi-12 (sup)	TCP1 CCT8 HSPA8 DNAJC3 CRNKL1	HSP60*, ⁺ HSP60*, ⁺ HSP70*, ⁺ HSP40 TPR	Khabrova et al., 2014
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)							
Superoxide dismutase 1 (SOD1)	C. elegans	Whole-genome RNAi screen of age-dependent aggregation in eri-1 and lin-15B mutant worm for modifiers of aggregation of misfolding-prone mutant human SOD1-G85R expressed in neurons	Level of aggregation, neurotoxicity and strength of locomotor defect phenotype in transgenic animals associated with soluble oligomers and insoluble aggregates of G85R protein	djg-19 F08W9.4	DNAJA2 HSPB1, HSPB2, HSPB3, HSPB6, HSPB8	HSP40 α -HSP*	Wang et al., 2009
				ccd-4, ccd-5 hsp-110 ato-1	CCT4, CCT5 HSPH1, HSPA4, HSPA4L HSPA13	HSP60*, ⁺ HSP70*, ⁺ HSP70*, ⁺	
Polyglutamine diseases (e.g. Huntington's disease)							
polyQ	D. melanogaster	Genetic screen of 7000 P-element insertions in flies for suppressors of polyQ toxicity	Eye degeneration caused by expression of polyglutamine (JAS-127Q) in the fly eye	djg1	DNAJB4	HSP40	Kazemi-Esfarjani and Benzler, 2000
				Typ2	DNAJCT	HSP40	
Huntingtin	S. cerevisiae	Overexpression and deletion of yeast chaperones from major chaperone families	Extent of aggregation in relation to polyQ repeat length of N-terminal huntingtin	Sis1	DnaJ1, DnaJ2, DnaJ4 through 9, DnaJ13, DnaJ5	HSP40	Kobitsch and Lindquist, 2000
				SSA1 HSP104	HSPA8 CLPB	HSP70*, ⁺ HSP100*, ⁺	
polyQ (HD53Q huntingtin fragment)	S. cerevisiae	Synthetic lethality screen of mutant huntingtin fragment HD53Q against 4,850 haploid mutants containing deletions of nonessential genes	Synthetic lethality or enhanced toxicity of HD53Q	agl1 Nt1 spr2	DNAJB14 FKBP2	HSP40 HSP90	Willingham et al., 2003
polyQ	C. elegans	Genome-wide RNAi screen for suppressors of age-dependent polyQ aggregation in transgenic C. elegans expressing polyQ (Q25) YFP-fusion protein	Premature appearance of aggregates upon RNAi	ccd-1, ccd-2, ccd-4, ccd-5, ccd-6, ccd-7 hsp-1 hsp-6 ame-8 arg-7 hsp104	TCP1, CCT2, CCT4, CCT5, CCT8, CCT7 HSPA8 HSPA8 DNAJC13 AFG3L2 CLPB	HSP60*, ⁺ HSP70*, ⁺ HSP70*, ⁺ HSP40 HSP90	Nollen et al., 2004
				SSA1, SSA2	HSPA1A, HSPA1B, HSPA1L, HSPA2, HSPA6, HSPA8, HSPA14	HSP70*, ⁺ α -HSP*	
polyQ (HTT103Q huntingtin fragment)	S. cerevisiae	Genome-wide loss-of-function screen of 4,850 strains for suppressors of mutant Htt fragment toxicity	Suppression of HTT103Q-induced toxicity in yeast	SGF1 HSP42	HSPA13 CRYAA, CRYAB, HSPB1, HSPB3, HSPB6, HSPB7, HSPB8, HSPB9	HSP70*, ⁺ α -HSP*	Giorgini et al., 2005
polyQ	S. cerevisiae	Affinity isolation of FLAG-huntingtin-exon1-polyQ(103Q)-eGFP aggregates formed in yeast, followed by 2D-gel electrophoresis and mass spectrometry	Overrepresentation of proteins associated with FLAG-huntingtin-exon1-polyQ(103Q)-eGFP aggregates formed in yeast	SSA1, SSA2	HSPA1A, HSPA1B, HSPA1L, HSPA2, HSPA6, HSPA8, HSPA14	HSP70*, ⁺	Wang et al., 2007
				SGF1 HSP42	HSPA13 CRYAA, CRYAB, HSPB1, HSPB3, HSPB6, HSPB7, HSPB8, HSPB9	HSP70*, ⁺ α -HSP*	
Huntingtin	D. melanogaster	Huntingtin protein interaction mapping by high-throughput yeast two-hybrid (Y2H) and AP-MS	Huntingtin-fragment-induced neurodegeneration phenotype in eye model of polyglutamine toxicity	SG72	DNAJB1, DnaJ2, DnaJ4 through 9, DnaJ13, DnaJ5	HSP40	Kaltenbach et al., 2007
				---	SGTB, DVX1C1	TPR	
polyQ (huntingtin exon 1)	D. melanogaster	Genome-wide RNAi screen for modifiers of age-dependent aggregation of mutant huntingtin in transgenic fly lines	Aggregates of mutant huntingtin as GFP fusion expressed in Drosophila eyes (GMR-Gal4 driver)	Hxc70-3 (kn) Hxc70-4 (kn) Ttp-1 (kn) Hxc70-5 (sup) DnaJ-1 (sup) Hsp (sup) CG6603 (sup)	HSPA5 HSPA8 TCP1 HSPA8 DNAJB4 STIP1	HSP70*, ⁺ HSP70*, ⁺ HSP60*, ⁺ HSP70*, ⁺ HSP40 TPR	Zhang et al., 2010
polyQ	S. cerevisiae	Treatment with Hsp70 stimulator compound 115-7i, sequential immunoprecipitations in yeast cells expressing soluble (Q25) or aggregation-prone (Q103) polyQ fragments, LC-MS/MS tandem mass spectrometry for identification of polyQ interaction partners	Count of yeast cells with aggregates and [RNG1] phenotype	SSA1, SSA2	HSPH1, HSPA4, HSPA4L HSPA1A, HSPA1B, HSPA1L, HSPA2, HSPA6, HSPA8, HSPA14	HSP70*, ⁺ HSP70*, ⁺	Walter et al., 2011
				SSA3	HSPA1A, HSPA1B, HSPA1L, HSPA2, HSPA6, HSPA8, HSPA14	HSP70*, ⁺	
polyQ	S. cerevisiae	Treatment with Hsp70 stimulator compound 115-7i, sequential immunoprecipitations in yeast cells expressing soluble (Q25) or aggregation-prone (Q103) polyQ fragments, LC-MS/MS tandem mass spectrometry for identification of polyQ interaction partners	Count of yeast cells with aggregates and [RNG1] phenotype	SSB1, SSB2 Sis1 SSZ1 HSP12 HSP26	HSPA13 DnaJ1, DnaJ2, DnaJ4 through 9, DnaJ13, DnaJ5 HSPA14 CRYAA, CRYAB, HSPB1, HSPB3, HSPB6, HSPB7, HSPB8, HSPB9	HSP70*, ⁺ HSP40 HSP70*, ⁺ ---	Walter et al., 2011
				Hsp60 HSP62, HSC82 HSP104 CPR1	HSPD1 HSP90AA1, HSP90AB1 CLPB PP1A, PP1A4A, PP1A4B, PP1A4C, PP1A4D, PP1A4G, PP1E, PP1F	HSP60*, ⁺ HSP90*, ⁺ HSP100*, ⁺ HSP90	
polyQ	S. cerevisiae	Treatment with Hsp70 stimulator compound 115-7i, sequential immunoprecipitations in yeast cells expressing soluble (Q25) or aggregation-prone (Q103) polyQ fragments, LC-MS/MS tandem mass spectrometry for identification of polyQ interaction partners	Count of yeast cells with aggregates and [RNG1] phenotype	FRF1	FKBP4, FKBP6, FKBP1A, FKBP5, FKBP3, FKBP6, FKBP1B	HSP90	Walter et al., 2011
				KAR2 PHB1	HSPA5 PHB	HSP70*, ⁺ MTO*	

Chaperones and co-chaperones identified in model-based studies of protein-misfolding diseases.

© 2016. Published by The Company of Biologists Ltd

Marc Brehme, and Cindy Voisine Dis. Model. Mech. 2016;9:823-838

3. Η επεξεργασία των πρωτεϊνών μετά τη μετάφραση

3. Επεξεργασία των πρωτεϊνών

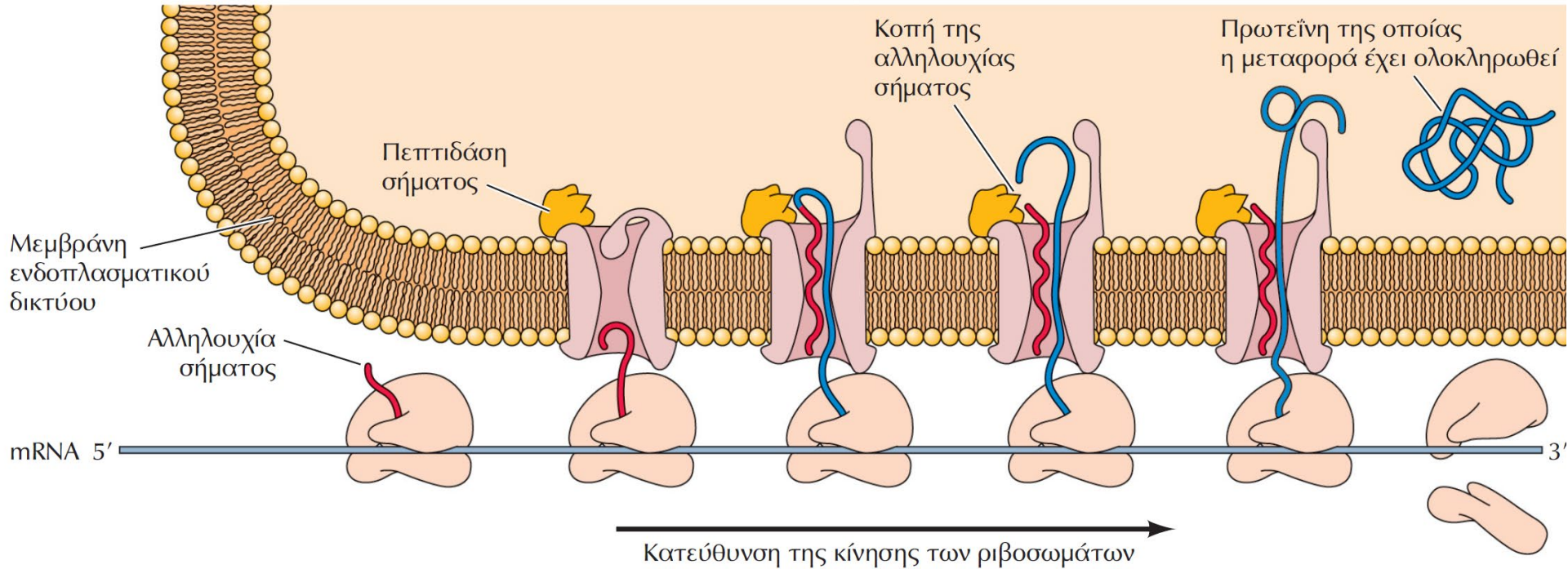
A. Κοπή των πρωτεϊνών: πρωτεόλυση

Η πρωτεολυτική επεξεργασία οδηγεί στην παρασκευή επιθυμητής πρωτεΐνης.

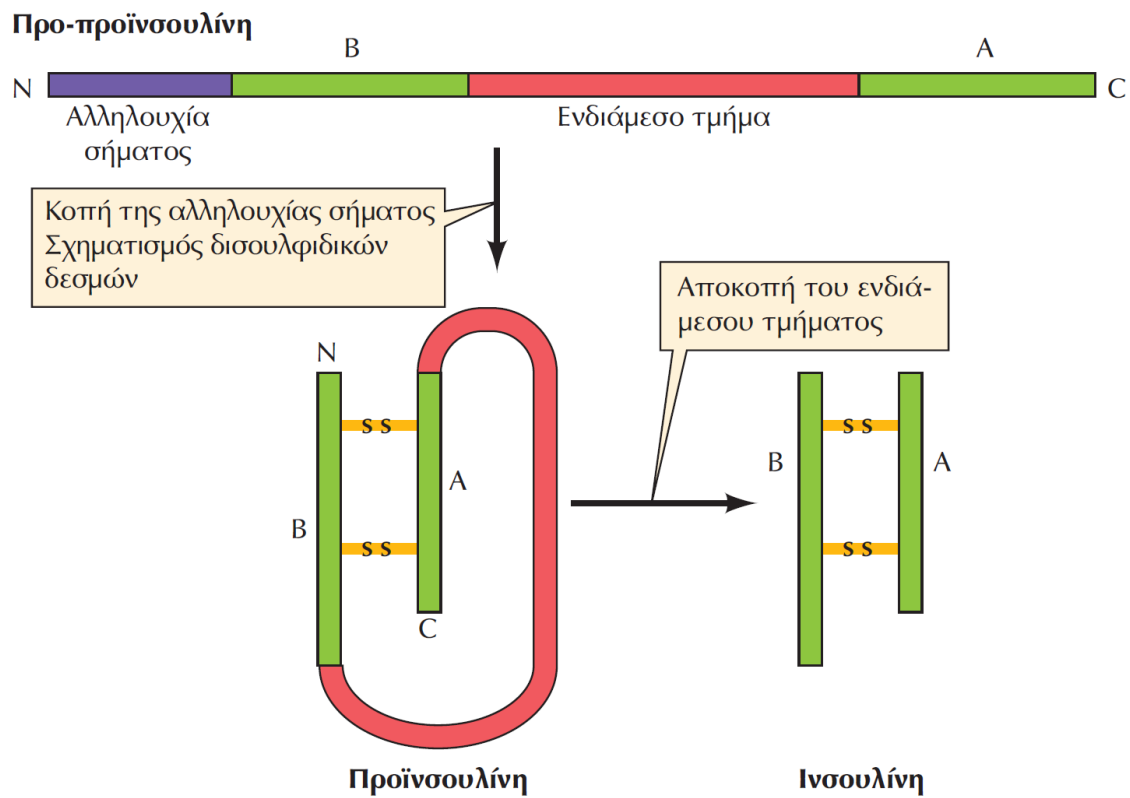
1. Απομάκρυνση εναρκτήριας Met από το αμινοτελικό άκρο κατά την πρωτεΐνοσύνθεση.

2. Κοπή σημάτων μεταφοράς στην κυτταροπλασματική μεμβράνη (**αλληλουχίες σήματος**, 20 α.ο.) ή σε οργανίδια. Η απομάκρυνση της αλληλουχίας σήματος γίνεται από την **πεπτιδάση σήματος**.

3. Πρωτεόλυση ειδικών αλληλουχιών από αναδιπλωμένο μόριο για ενεργοποίηση των βιολογικών του ιδιοτήτων (πχ πρωτεόλυση ινσουλίνης, πεπτικών ενζύμων, παραγόντων πήξης του αίματος, δομικές πρωτεΐνες HIV).



ΕΙΚΟΝΑ 8.27 Ο ρόλος της αλληλουχίας σήματος στη μεταφορά πρωτεϊνών μέσω μεμβρανών. Οι πρωτεΐνες που πρόκειται να μεταφερθούν μέσω της κυτταροπλασματικής μεμβράνης των βακτηρίων ή στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ευκαρυωτικών κυττάρων (όπως στο παράδειγμα αυτό) στοχοποιούνται χάρη σε κατάλληλες αλληλουχίες σήματος. Οι αλληλουχίες σήματος αποτελούνται συνήθως από 20 περίπου υδρόφοβα αμινοξέα, τα οποία εδράζονται στο αμινοτελικό άκρο της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Μόλις εκβάλουν από το ριβόσωμα, εισέρχονται σε ειδικούς διαύλους της μεμβράνης που πρόκειται να διασχίσουν. Το υπόλοιπο πολυπεπτίδιο τις ακολουθεί καθώς συντίθεται και με τον τρόπο αυτό διασχίζει τη μεμβράνη. Η αλληλουχία σήματος, αφού διεκπεραιώσει τον ρόλο της, αποκόπτεται χάρη στη δράση της πεπτιδάσης σήματος ώστε να απελευθερωθεί η ώριμη πρωτεΐνη.



ΕΙΚΟΝΑ 8.28 Η πρωτεολυτική επεξεργασία της ινσουλίνης.

Το μόριο της ώριμης ινσουλίνης αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες (την Α και τη Β) οι οποίες συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς. Αρχικά, συντίθεται ένα πρόδρομο πολυπεπτίδιο, που ονομάζεται προ-προϊνσουλίνη. Το πολυπεπτίδιο αυτό φέρει μια αμινοτελική αλληλουχία σήματος, η οποία αποκόπτεται κατά τη διάρκεια της μεταφοράς του στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Μετά την αποκοπή σχηματίζεται ένα δεύτερο πρόδρομο μόριο, που ονομάζεται προϊνσουλίνη. Η προϊνσουλίνη μετατρέπεται σε ινσουλίνη με περαιτέρω πρωτεόλυση, η οποία οδηγεί στην απομάκρυνση ενός εσωτερικού τμήματός της.

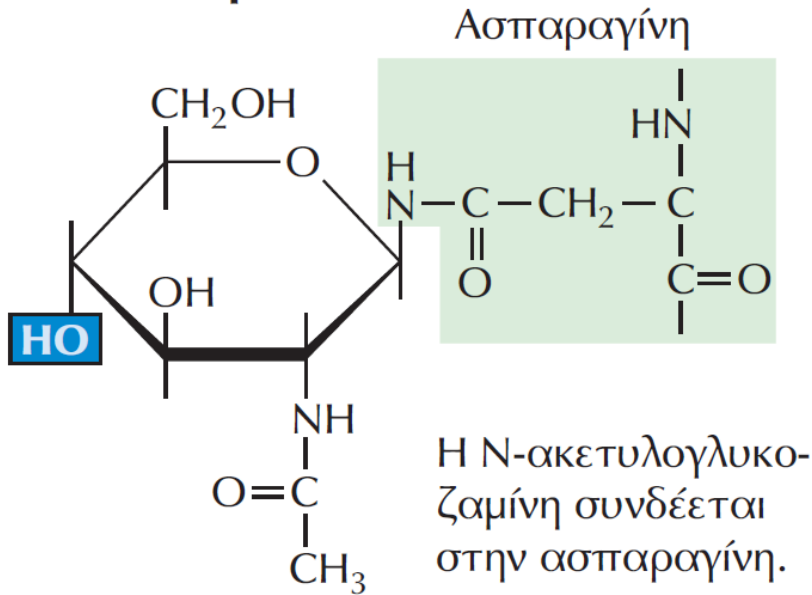
3. Επεξεργασία των πρωτεϊνών

B. Γλυκοζυλίωση: προσθήκη υδατανθράκων σε καθορισμένη αλληλουχία.

Γενικά Χαρακτηριστικά

1. Οι πρωτεΐνες που έχουν αλυσίδες υδατανθράκων λέγονται **γλυκοπρωτεΐνες**.
2. Η γλυκοζυλίωση γίνεται στο **ενδοπλασματικό δίκτυο** (Asn, N-συνδεδεμένες) και στο σύστημα **Golgi** (Ser, Thr, O-συνδεδεμένες). Επίσης και σε Trp.
3. Οι υδατάνθρακες βοηθούν την αναδίπλωση των πρωτεϊνών.
4. Στοχοποιούν τις πρωτεΐνες για μεταφορά (έκκριση ή ενσωμάτωση στην κυτταρική μεμβράνη).
5. Αυτοί της κυτταρικής επιφάνειας λειτουργούν ως θέσεις αλληλεπίδρασης γειτονικών κυττάρων.
6. Η γλυκοζυλίωση αρχίζει στο ΕΔ στην υπό σύνθεση πεπτιδική αλυσίδα.
7. Το αρχικό βήμα είναι η μεταφορά ενός **ολιγοσακχαρίτη** από τη **φωσφορική δολιχόλη του ΕΔ** σε Asn δέκτη ευρισκόμενη σε αλληλουχία **Asn-X-Ser** ή **Asn-X-Thr** (X οτιδήποτε πλην Pro).

(N-σύνδεση)

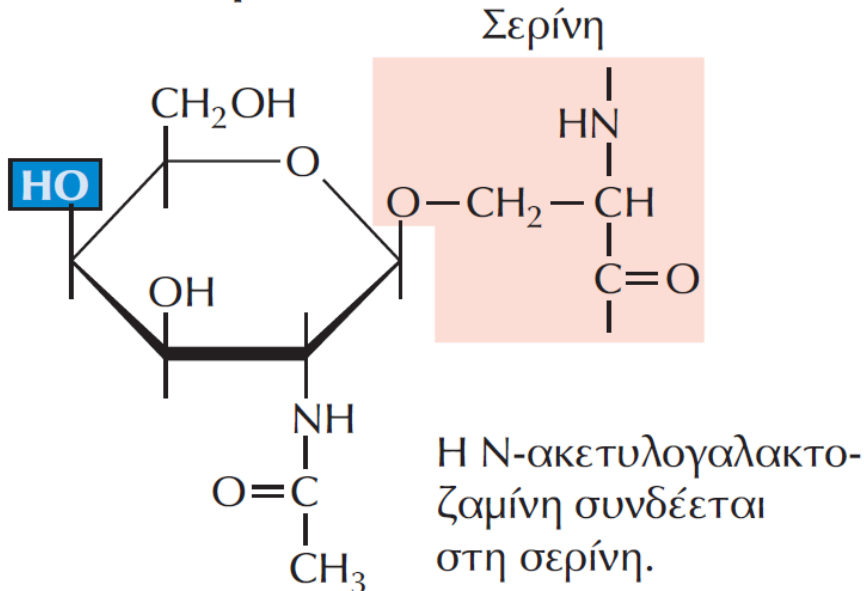


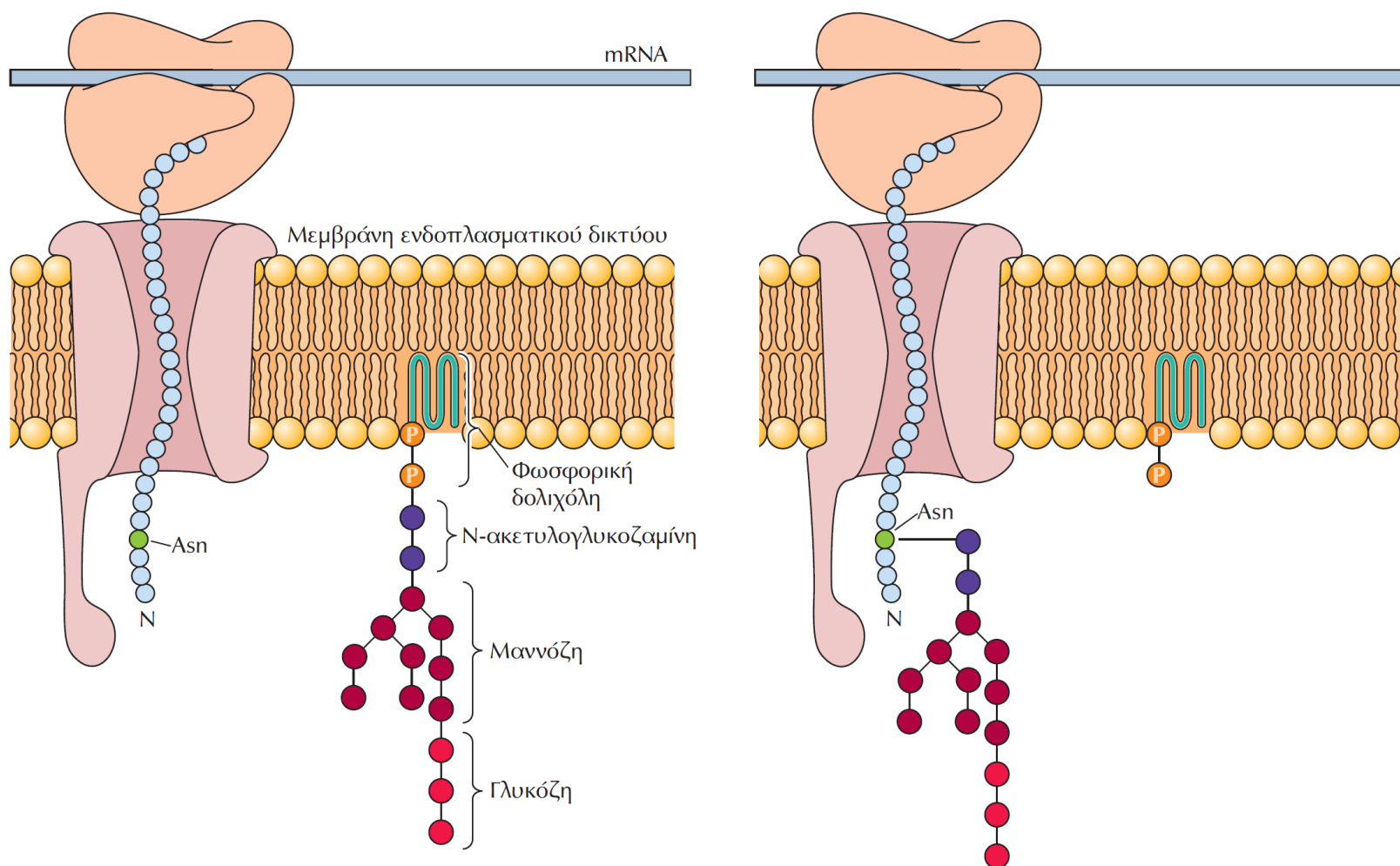
ΕΙΚΟΝΑ 8.29 Η πρόσδεση υδατανθρακικών αλυσίδων σε γλυκοπρωτεΐνες.

Στην περίπτωση των **N-συνδεδεμένων** γλυκοπρωτεϊνών, οι υδατανθρακικές αλυσίδες συνδέονται σε κατάλοιπα ασπαραγίνης.

Στην περίπτωση των **O-συνδεδεμένων** γλυκοπρωτεϊνών, οι υδατανθρακικές αλυσίδες συνδέονται είτε σε κατάλοιπα σερίνης (όπως φαίνεται στην εικόνα αυτή) είτε σε κατάλοιπα θρεονίνης. Τα σάκχαρα που προστίθενται στις περιπτώσεις αυτές είναι είτε N-ακετυλογλυκοζαμίνη (στις N-συνδεδεμένες γλυκοπρωτεΐνες) είτε N-ακετυλογαλακτοζαμίνη (στις O-συνδεδεμένες γλυκοπρωτεΐνες).

(O-σύνδεση)

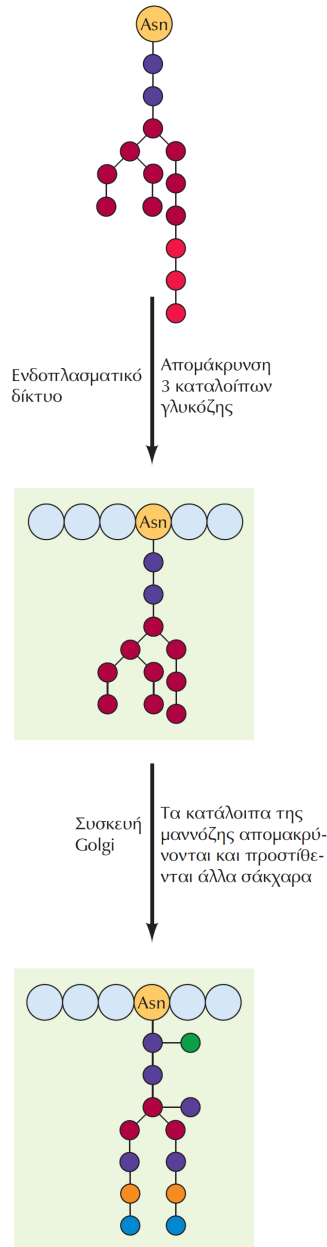




ΕΙΚΟΝΑ 8.30 Η σύνθεση των N-συνδεδεμένων γλυκοπρωτεϊνών.

Το πρώτο βήμα κατά τη γλυκοζυλίωση είναι η προσθήκη ενός **ολιγοσακχαρίτη που αποτελείται από 14 σάκχαρα** στην αυξανόμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα, η οποία εισέρχεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER). Ο ολιγοσακχαρίτης συντίθεται πάνω σε ένα λιπίδιοφορέα (στη **φωσφορική δολιχόλη**) της μεμβράνης του ER. Στη συνέχεια, μεταφέρεται ολόκληρος σε μια ασπαραγίνη-δέκτη του πολυπεπτιδίου.

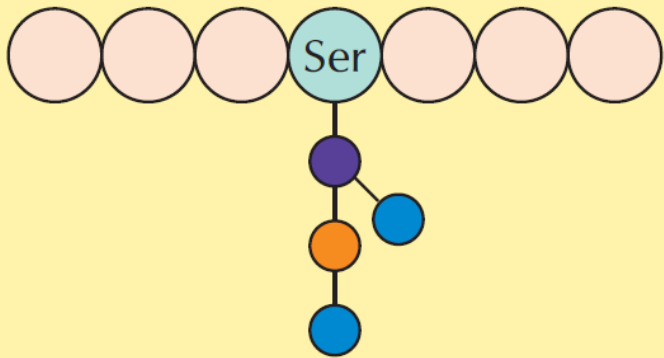
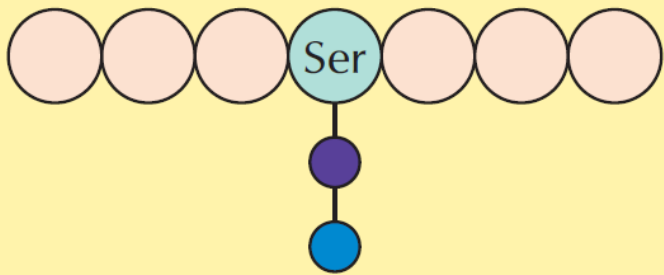
- Μαννόζη
- N-ακετυλογλυκοζαμίνη
- Γλυκόζη
- Γαλακτόζη
- Φουκόζη
- Σιαλικό οξύ



ΕΙΚΟΝΑ 8.31 Η επεξεργασία των N-συνδεδεμένων ολιγοσακχαριτών.

Μέσω της τροποποίησης της αλυσίδας των 14 σακχάρων που αρχικά προστίθεται στο **ενδοπλασματικό δίκτυο** και είναι κοινή για όλους τους N-συνδεδεμένους ολιγοσακχαρίτες προκύπτουν διάφοροι εναλλακτικοί τύποι ολιγοσακχαριτών.

Τα τρία ακραία κατάλοιπα γλυκόζης αφαιρούνται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και κατόπιν η γλυκοπρωτεΐνη μεταφέρεται στη συσκευή **Golgi**. Σε αυτό το κυτταρικό διαμέρισμα είναι δυνατόν να αφαιρεθούν κατάλοιπα μαννόζης και να προστεθούν άλλα σάκχαρα. Στην εικόνα αυτή παρουσιάζεται ένα τυπικό παράδειγμα τέτοιου τύπου τροποποιήσεων.



- N-ακετυλογαλακτοζαμίνη
- Γαλακτόζη
- Σιαλικό οξύ

ΕΙΚΟΝΑ 8.32 Παραδείγματα Ο-συνδεδεμένων ολιγοσακχαριτών.

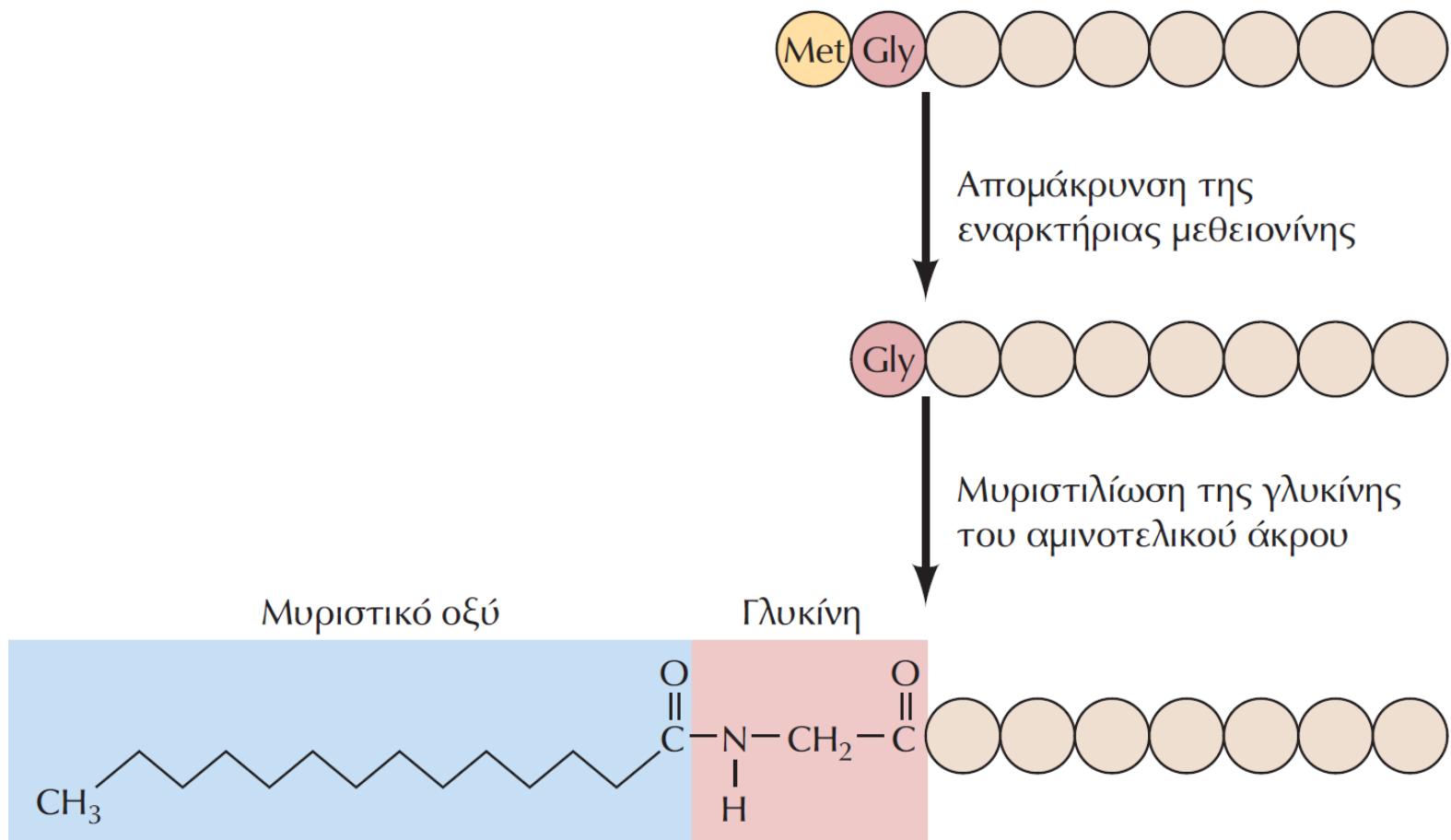
Οι Ο-συνδεδεμένοι ολιγοσακχαρίτες συνήθως αποτελούνται από λίγα μόνο σάκχαρα, τα οποία προστίθενται διαδοχικά το ένα μετά το άλλο στο σύστημα **Golgi**.

3. Επεξεργασία των πρωτεϊνών

Γ. Πρόσδεση **λιπιδίων** σε καθορισμένη αλληλουχία.

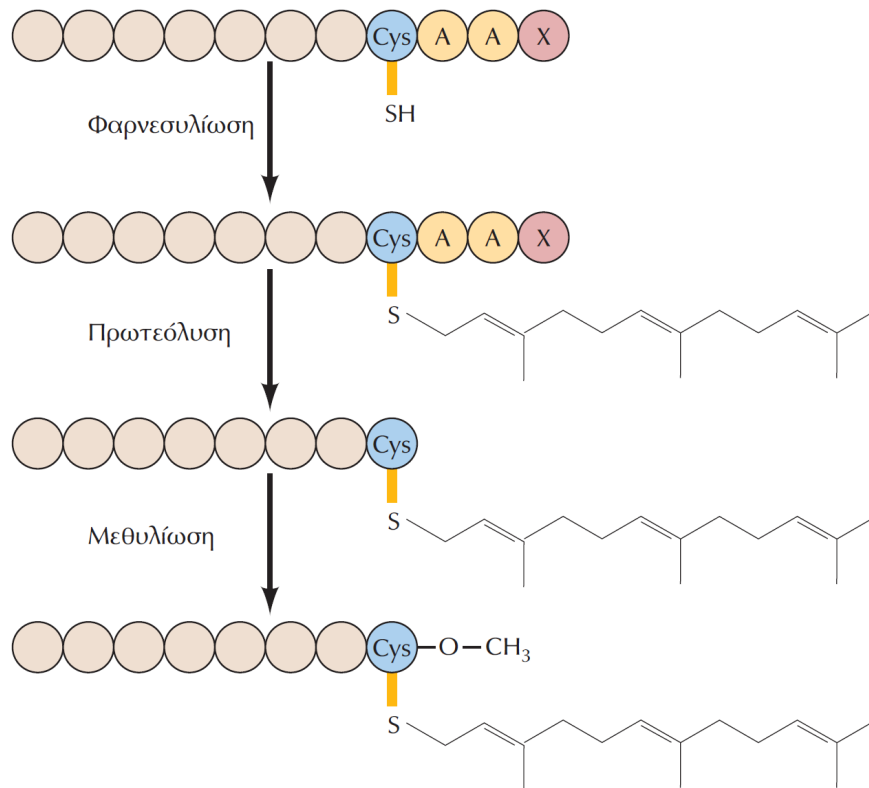
Γενικά Χαρακτηριστικά

1. Οι πρωτεΐνες στις οποίες γίνεται προσθήκη λιπιδίων καταλήγουν στη μεμβράνη.
2. Κυρίως N-μυριστιλίωση, πρενυλίωση, παλμιτυλίωση (**εσω**τερική όψη της μεμβράνης), λιγότερο προσθήκη γλυκολιπιδίων (**εξω**τερική όψη της μεμβράνης).
3. Η **N-μυριστιλίωση** (προσθήκη μυριστικού οξέως) συμβαίνει στο αμινοτελικό άκρο σε κατάλοιπο Gly κατά την πρωτεϊνοσύνθεση.
4. Η **πρενυλίωση** (προσθήκη ομάδων πρενυλίου) συμβαίνει στο θείο κυστεϊνών που απέχουν 3 α.ο. από το καρβοξυ τελικό άκρο.
5. Η **παλμιτυλίωση** (προσθήκη παλμιτικού οξέως) συμβαίνει σε άτομα θείου εσωτερικών καταλοίπων κυστεΐνης.
6. Η προσθήκη αγκυρών **γλυκοζυλοφωσφατίδυλο ινοσιτόλης** (GPIa) συμβαίνει στην ακραία καρβοξυλική ομάδα της πεπτιδικής αλυσίδας μέσω του ακραίου υδατανθρακικού τμήματός τους. **Εξω**τερική όψη της μεμβράνης.

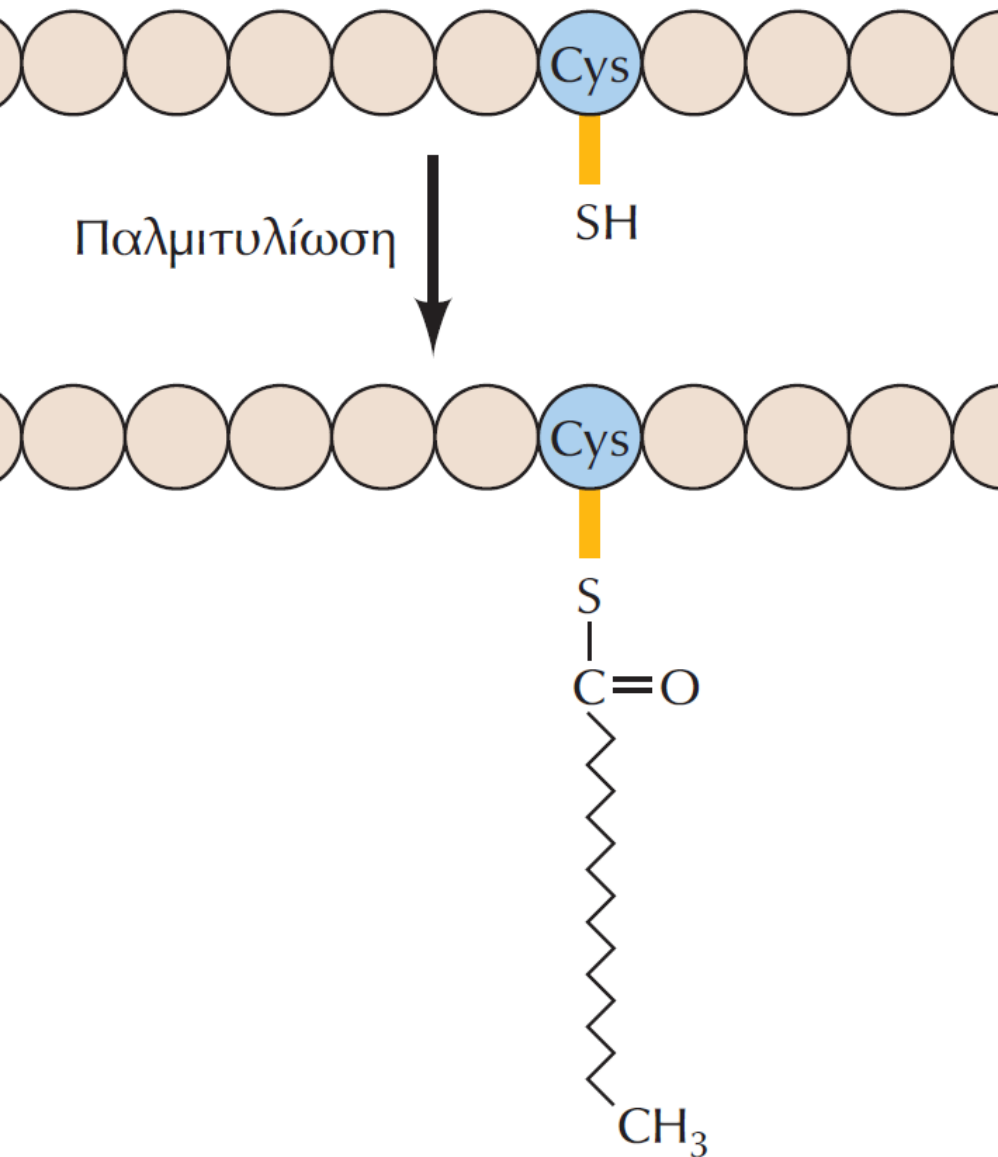


ΕΙΚΟΝΑ 8.33 Προσθήκη ενός λιπαρού οξέος μέσω N-μυριστιλίωσης.

Η εναρκτήρια μεθειονίνη απομακρύνεται, αφήνοντας μια γλυκίνη στο αμινοτελικό άκρο της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Κατόπιν, προσδένεται στη γλυκίνη ένα μόριο μυριστικού οξέος (ένα λιπαρό οξύ με 14 άτομα άνθρακα).



ΕΙΚΟΝΑ 8.34 Πρενυλίωση ενός καρβοξυτελικού καταλοίπου κυστεΐνης. Ο τύπος της πρενυλίωσης που παρουσιάζεται εδώ παρατηρείται στις πρωτεΐνες Ras και στις πρωτεΐνες του πυρηνικού φακέλου (πυρηνικές λαμίνες). Αυτές οι πρωτεΐνες φέρουν στο καρβοξυτελικό τους άκρο ένα κατάλοιπο Cys το οποίο ακολουθείται από δύο αλειφατικά αμινοξέα (A) και ένα αμινοξύ (X). Το πρώτο βήμα αυτής της τροποποίησης συνίσταται στην προσθήκη μιας ομάδας φαρνεσυλίου (που φέρει 15 άτομα άνθρακα) στην πλευρική αλυσίδα της Cys. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται φαρνεσυλίωση και ακολουθείται από την πρωτεολυτική απομάκρυνση των τριών αμινοξέων που έπονται της κυστεΐνης. Η διαδικασία ολοκληρώνεται με τη μεθυλίωση αυτού του καταλοίπου Cys το οποίο βρίσκεται πλέον στο καρβοξυτελικό άκρο της πολυπεπτιδικής αλυσίδας.

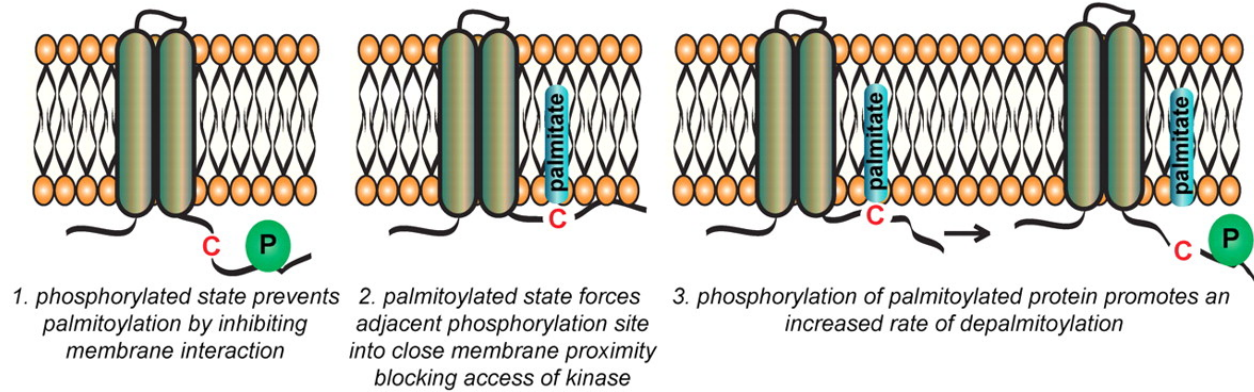


ΕΙΚΟΝΑ 8.35 Παλμιτυλίωση.

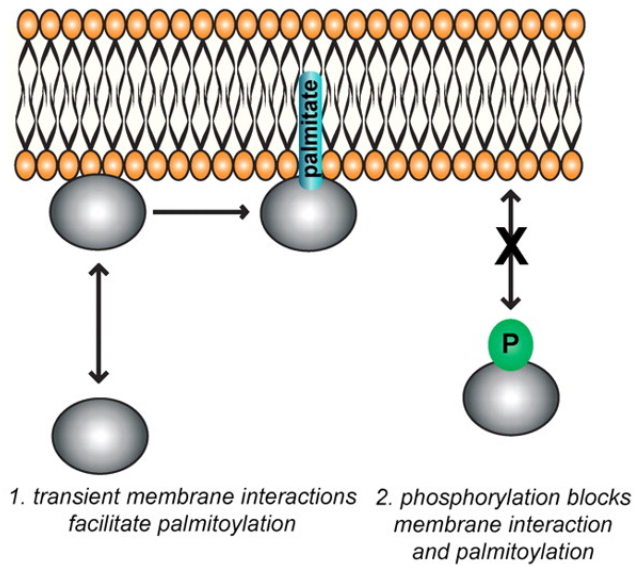
Ένα μόριο παλμιτικού οξέος (ενός λιπαρού οξέος με 16 άτομα άνθρακα) προστίθεται στην πλευρική αλυσίδα ενός εσωτερικού καταλοίπου κυστεΐνης.

Σχέση μεταξύ φωσφορυλίωσης/νιτροζυλίωσης και παλμιτυλίωσης

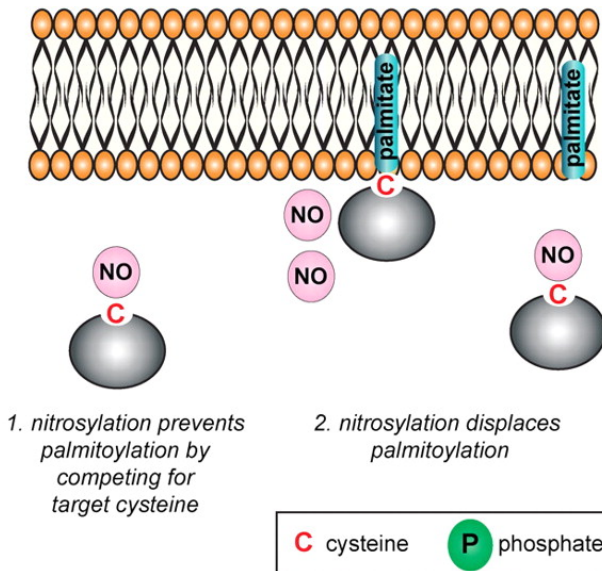
A Interplay Between Palmitoylation and Phosphorylation of Transmembrane Proteins



B Interplay Between Palmitoylation and Phosphorylation of Peripheral Proteins



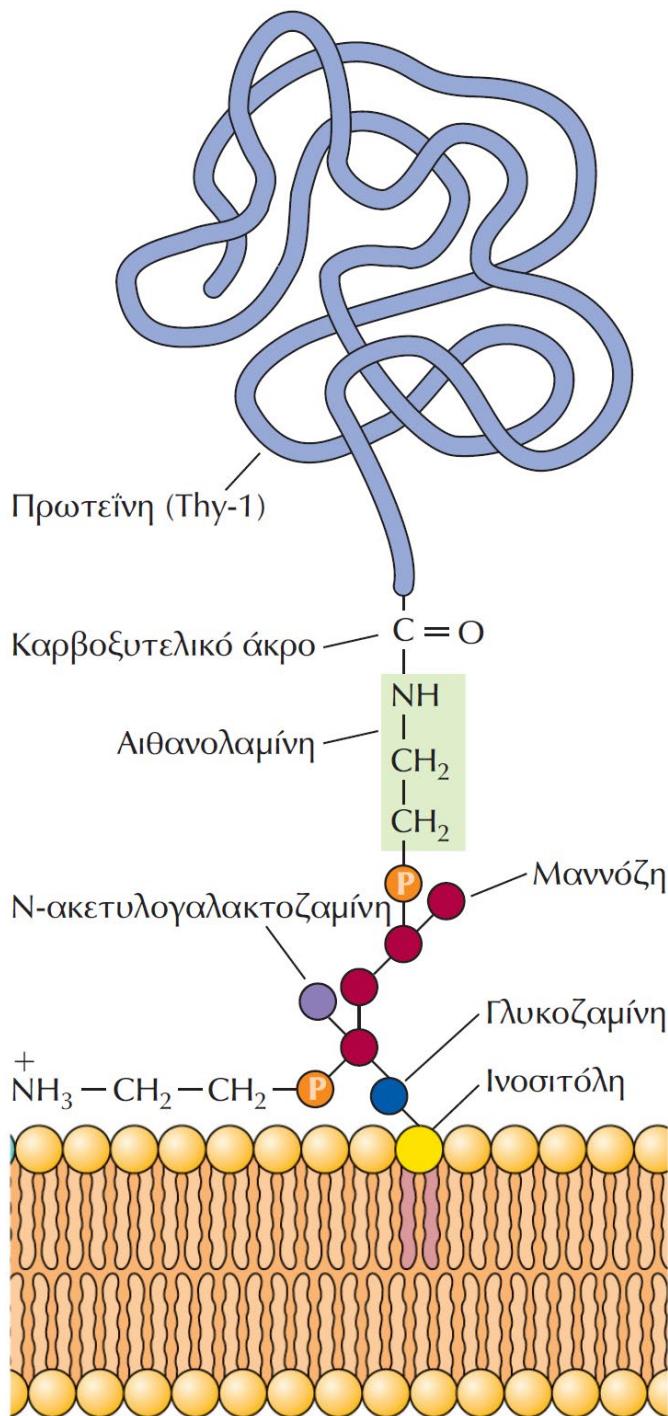
C Interplay Between Palmitoylation and Nitrosylation



ΕΙΚΟΝΑ 8.36 Η δομή μιας άγκυρας GPI.

Οι άγκυρες τύπου GPI προστίθενται στο καρβοξυτελικό άκρο ορισμένων πρωτεϊνών και τις προσδένουν στην **εξωτερική** όψη της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Η άγκυρα GPI συνδέεται στο καρβοξυτελικό αμινοξύ της πολυπεπτιδικής αλυσίδας μέσω μιας αιθανολαμίνης, η οποία με τη σειρά της είναι συνδεδεμένη σε έναν ολιγοσακχαρίτη που αποτελείται από μαννόζη, N-ακετυλογαλακτοζαμίνη και γλυκοζαμίνη. Ο ολιγοσακχαρίτης αυτός συνδέεται με την ομάδα ινοσιτόλης της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης. Οι δύο αλυσίδες λιπαρών οξέων του λιπιδίου βρίσκονται ενσωματωμένες στην κυτταροπλασματική μεμβράνη.

Στο παράδειγμα αυτό απεικονίζεται η άγκυρα GPI της πρωτεΐνης Thy-1 του επίμυος (αρουραίου).



4. Η αποικοδόμηση των πρωτεϊνών

4. Αποικοδόμηση των πρωτεϊνών

Τα επίπεδα των πρωτεϊνών στο εσωτερικό του κυττάρου καθορίζονται από τον ρυθμό σύνθεσης και αποικοδόμησης.

Ο **χρόνος ημιζωής** των πρωτεϊνών είναι από μερικά λεπτά έως μέρες (**κανόνας του αμινοτελικού-άκρου**).

Πρωτεΐνες που βοηθούν το κύτταρο να προσαρμόζεται σε μεταβαλλόμενες συνθήκες (πχ μεταγραφικοί παράγοντες) ή πρωτεΐνες που επάγονται από μοριακά σήματα έχουν μικρό χρόνο ημιζωής.

Η αποικοδόμηση των πρωτεϊνών των ευκαρυωτικών κυττάρων γίνεται από το **σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος και** από τα **λυσosώματα**.

4.1. Το σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος

Επιλεκτική υδρόλυση πρωτεϊνών που στοχεύονται από την ουβικιτίνη.

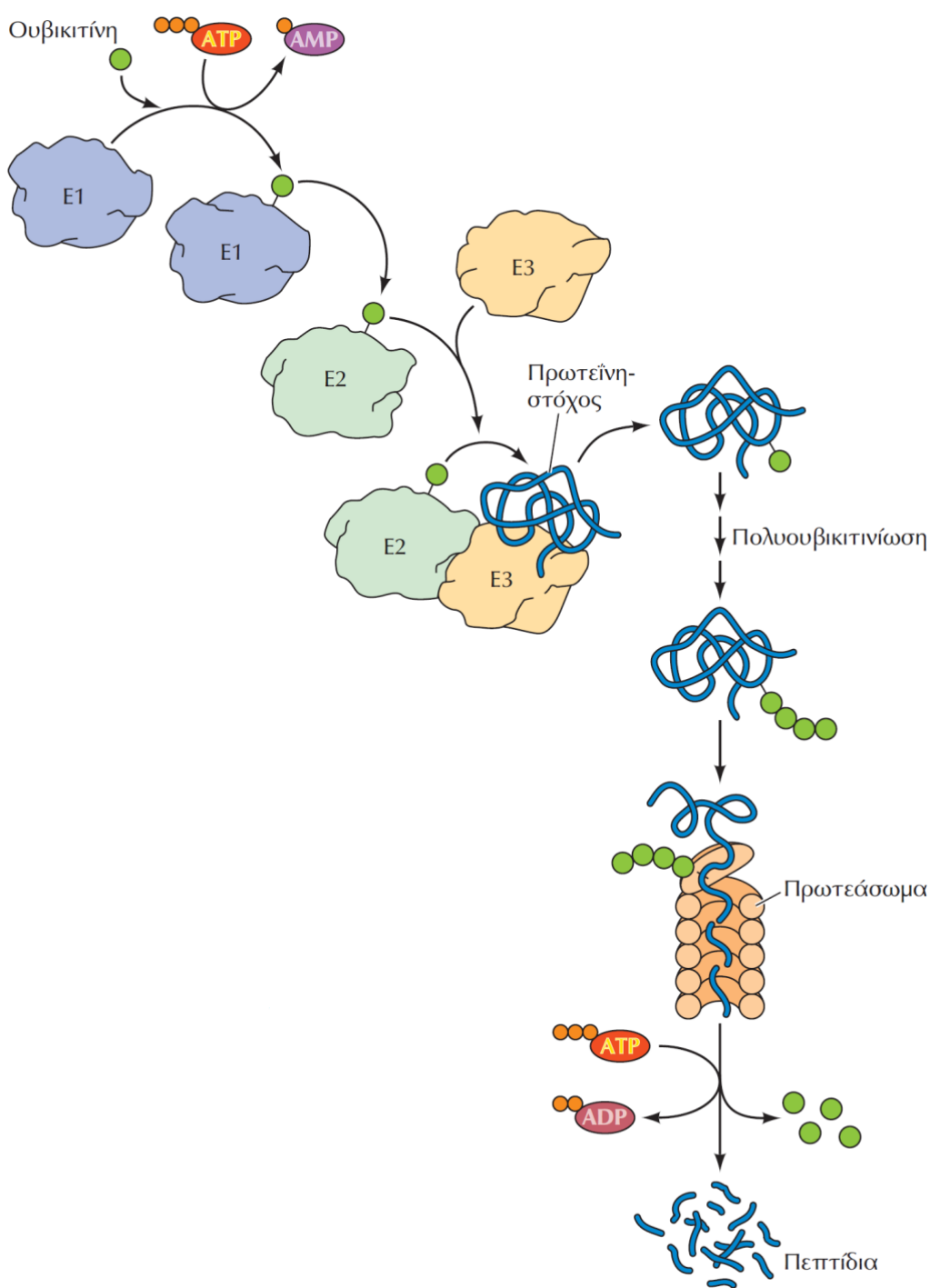
Ουβικιτίνη (Ub): πολυπεπτίδιο 76 αμινοξέων. Προσδένεται στην πλευρική αμινομάδα Lys πρωτεΐνης στόχου. Περισσότερες ουβικιτίνες προσδένονται στην αρχική Ub \Rightarrow αλυσίδα Ub. Οι πολυ Ub πρωτεΐνες αναγνωρίζονται και αποικοδομούνται από ένα υπερμοριακό σύμπλοκο με πολλές υπομονάδες, το πρωτεάσωμα.

Η Ub απελευθερώνεται και μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί. Η προσθήκη της Ub, αλλά και η πρωτεόλυση χρειάζονται ATP.

Το σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος

Διαδικασία της ουβικιτινίωσης

1. Η ουβικιτίνη (Ub) ενεργοποιείται μέσω της πρόσδεσής της στο ένζυμο ενεργοποίησης της Ub (E1) κατόπιν υδρόλυσης του ATP. Για όλες τις προς υδρόλυση πρωτεΐνες, υπάρχει συνήθως **ενός** τύπου E1 και μάλιστα σε αφθονία.
 2. Το E1-Ub μεταφέρει την Ub στο ένζυμο σύζευξης της Ub (E2). Αρκετά κοινό ένζυμο, **λίγοι** όμως τύποι.
 3. Η λιγάση της Ub (E3) μεταφέρει την Ub από την E2, στην πρωτεΐνη στόχο.
- Οι E3 είναι **πολλών τύπων** και αυστηρά εξειδικευμένες για τα υποστρώματα-στόχους.

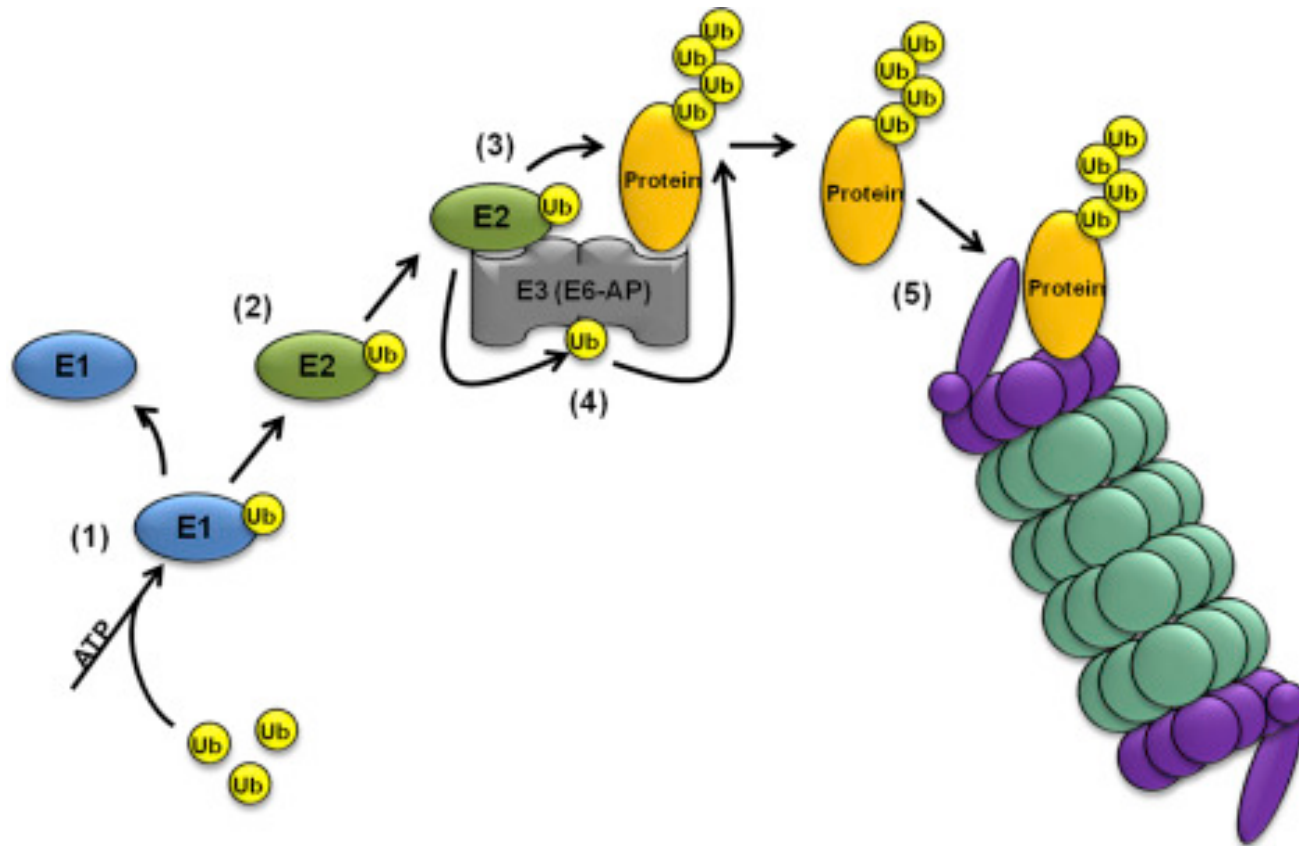


ΕΙΚΟΝΑ 8.43 Το μονοπάτι ουβικιτίνης-πρωτεασώματος.

Οι πρωτεΐνες στοχοποιούνται για ταχεία αποικοδόμηση μέσω της ομοιοπολικής πρόσδεσης σε αυτές πολλών μορίων ουβικιτίνης. Η ουβικιτίνη αρχικά ενεργοποιείται από το ένζυμο E1.

Η ενεργοποιημένη ουβικιτίνη μεταφέρεται στη συνέχεια σε ένα από τα διάφορα ένζυμα σύζευξης της ουβικιτίνης (E2) που διαθέτει το κύτταρο. Κατόπιν, μια λιγάση της ουβικιτίνης (E3) αλληλεπιδρά με το E2 και διεκπεραιώνει τη μεταφορά της ουβικιτίνης σε μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη-στόχο.

Ακολουθεί η εν σειρά προσθήκη πολλαπλών ουβικιτινών και τέλος η πολυουβικιτινωμένη πρωτεΐνη αποικοδομείται από ένα σύμπλοκο με ενεργότητα πρωτεάσης (το πρωτεάσωμα).



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128093245211255?via%3Dihub>

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.21125-5>

Genetic Mechanisms of Memory Disorders (Excluding Alzheimer's Disease)

Garrett A. Kaas Kimberly E. Hawkins John David Sweatt

Learning and Memory: A Comprehensive Reference (Second Edition)

2017, Pages 371-401

<file:///E:/TheCell/cooper5e/animation0802.html>

Μονοουβικιτινίωση

Μπορεί να έχει ρυθμιστικό ρόλο στην ενεργότητα μιας πρωτεΐνης. Άλλες πρωτεΐνες σαν την Ub (π.χ. **SUMO**) δεν στοχοποιούν για αποικοδόμηση, αλλά αλλάζουν την ενεργότητα (μεταγραφικοί παράγοντες, δομή χρωματίνης) και παρέχουν σήμα για τη μετατόπιση σε κυτταρικό διαμέρισμα.

Υποστρώματα-στόχοι: πρωτεΐνες που ελέγχουν τη γονιδιακή έκφραση και την κυτταρική διαίρεση (πχ κυκλίνες).

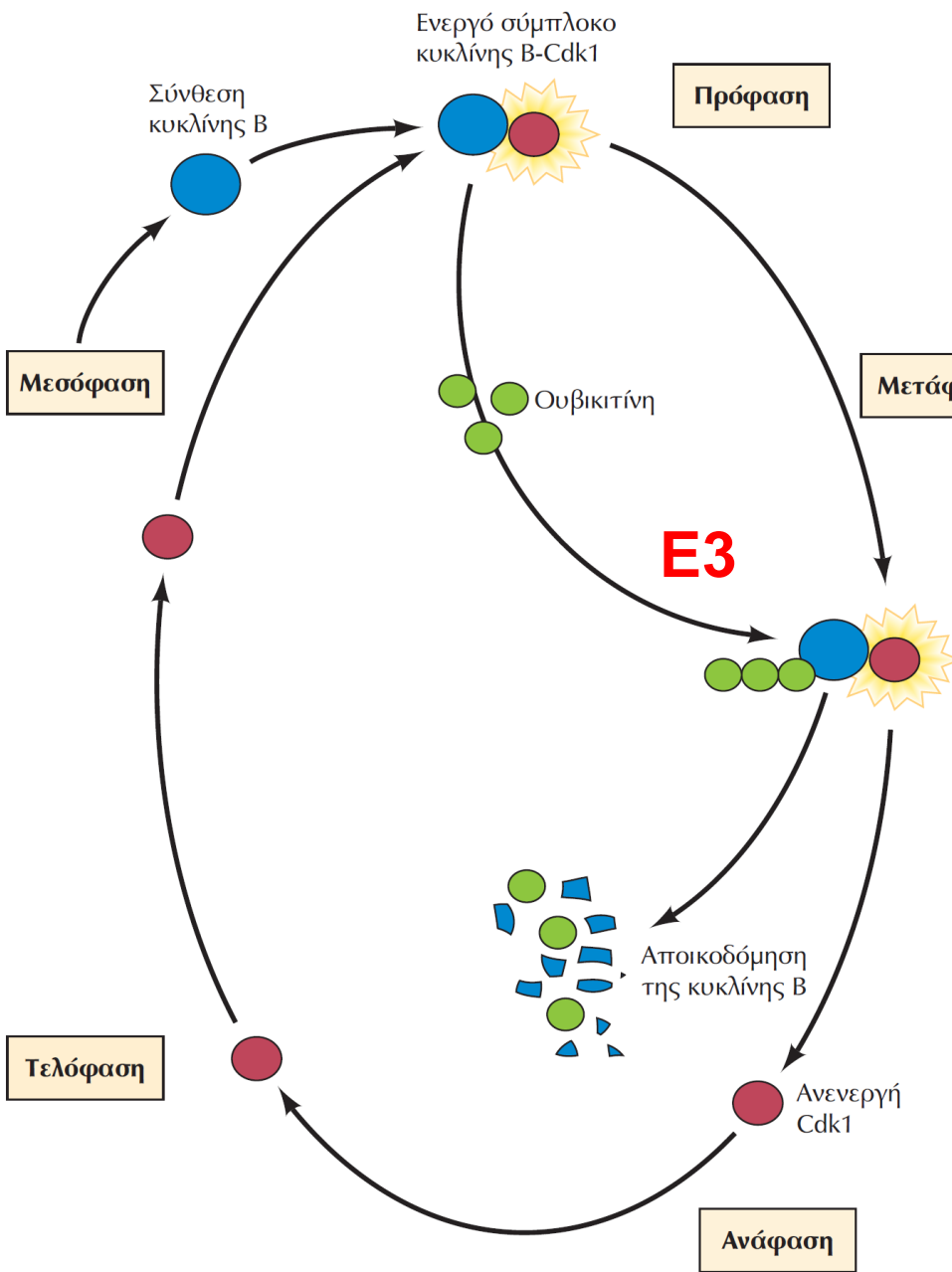
Παράδειγμα: Η έναρξη της μίτωσης ελέγχεται και από την **κυκλίνη B (κB)**. Η **κB** προσδένεται και ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση **Cdk1**, που τότε φωσφορυλιώνει πρωτεΐνες στόχους της ώστε να πραγματοποιηθούν μιτωτικές διεργασίες (συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων, αποικοδόμηση του πυρηνικού φακέλου).

Παράλληλα η **Cdk1** ενεργοποιεί την E3 για την **κB** ώστε η **κB** να αποδομηθεί κατά το τέλος της μίτωσης. Η E3 λιγάση αναγνωρίζει ένα εννεαπεπτίδιο («μοτίβο καταστροφής») της **κB**.

Το αποτέλεσμα της αποδόμησης της **κB** είναι η απενεργοποίηση της **Cdk1** ⇒ το κύτταρο βγαίνει από τη μίτωση και προσχωρεί στη μεσόφαση για τον επόμενο κυτταρικό κύκλο.

ΕΙΚΟΝΑ 8.44 Η αποικοδόμηση της κυκλίνης B κατά τον κυτταρικό κύκλο. Ο

κυτταρικός κύκλος των ευκαρυωτικών κυττάρων ελέγχεται εν μέρει από τη σύνθεση και την αποικοδόμηση της **κυκλίνης B**, η οποία λειτουργεί ως ρυθμιστική υπομονάδα της πρωτεϊνικής κινάσης **Cdk1**. Η **κυκλίνη B** συντίθεται κατά τη διάρκεια της μεσόφασης και προσδένεται στη **Cdk1**. Έτσι σχηματίζεται ένα σύμπλοκο **κυκλίνης B-Cdk1**, το οποίο έχει ενεργότητα πρωτεϊνικής κινάσης και διεγείρει την έναρξη της μίτωσης (=πρόφαση, μεταφαση, ανάφαση, τελόφαση). Η γρήγορη αποικοδόμηση της **κυκλίνης B** προς το τέλος της μίτωσης έχει ως συνέπεια την απενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης **Cdk1**, γεγονός που επιτρέπει στο κύτταρο να εξέλθει από τη μίτωση και να εισέλθει στη μεσόφαση του επόμενου κυτταρικού κύκλου.



Τι αποφασίζει το χρόνο ημιζωής μιας πρωτεΐνης;

Ο κανόνας του αμινοτελικού άκρου

Ο κανόνας αμινοτελικού άκρου διέπει τον ρυθμό αποικοδόμησης μιας πρωτεΐνης. Ο κανόνας δηλώνει ότι το N-τερματικό αμινοξύ μιας πρωτεΐνης καθορίζει τον χρόνο ημιζωής της (χρόνος μετά τον οποίο αποικοδομείται το ήμισυ της συνολικής ποσότητας ενός δεδομένου πολυπεπτιδίου). Ο κανόνας ισχύει τόσο για ευκαρυωτικούς όσο και για προκαρυωτικούς οργανισμούς, αλλά με διαφορετικούς κανόνες και αποτελέσματα.

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, τα αμινοτελικά αμινοξέα αναγνωρίζονται και στοχεύονται από λιγάσες ουβικιτίνης, σημαδεύοντας έτσι την πρωτεΐνη για αποικοδόμηση.

Σακχαρομύκητας (*S. cerevisiae*)

Αμινοτελικά αμινοξέα

Met, Gly, Ala, Ser, Thr, Val, Pro

•Ile, Glu

•Tyr, Gln

•Leu, Phe, Asp, Lys

•Arg

ημιζωή των αντιστοιχων πρωτεϊνών

20 hrs (σταθεροποιητικό)

~30 min (σταθεροποιητικό)

~10 min (αποσταθεροποιητικό)

~3 min (αποσταθεροποιητικό)

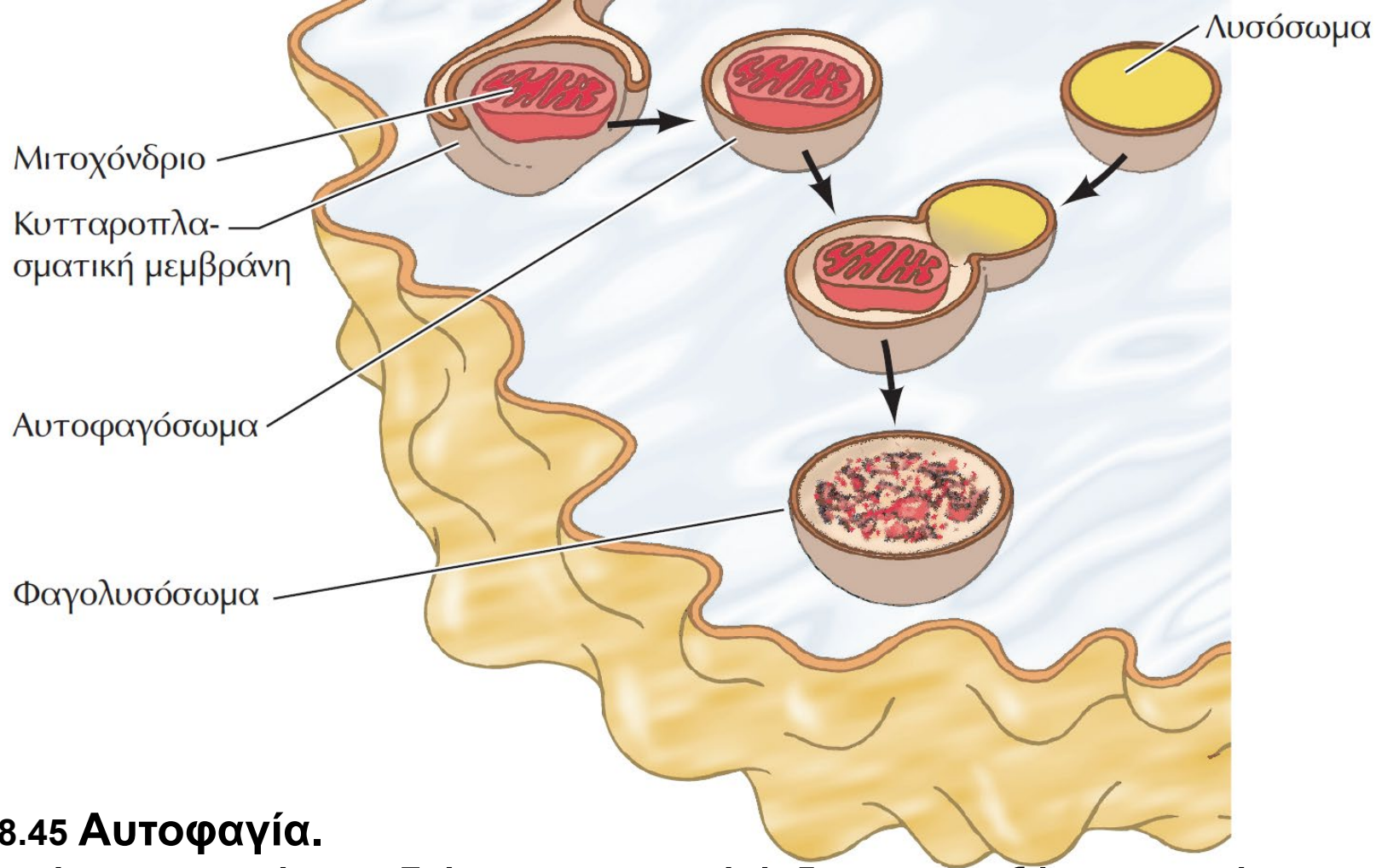
~2 min (αποσταθεροποιητικό)

4.2. Πρωτεόλυση στα λυσοσώματα

Λυσοσώματα: ενδοκυτταρικά οργανίδια που περιβάλλονται από μεμβράνη και περιέχουν πεπτικά ένζυμα.

Λειτουργίες: πέψη εξωκυτταρικών πρωτεϊνών που προσλαμβάνονται με ενδοκυττάρωση, ανακύκλωση κυτταροπλασματικών οργανιδίων ή κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών (**αυτοφαγία**). Συμβάλλουν στην αργή ανακύκλωση όλων των πρωτεϊνών του κυττάρου.

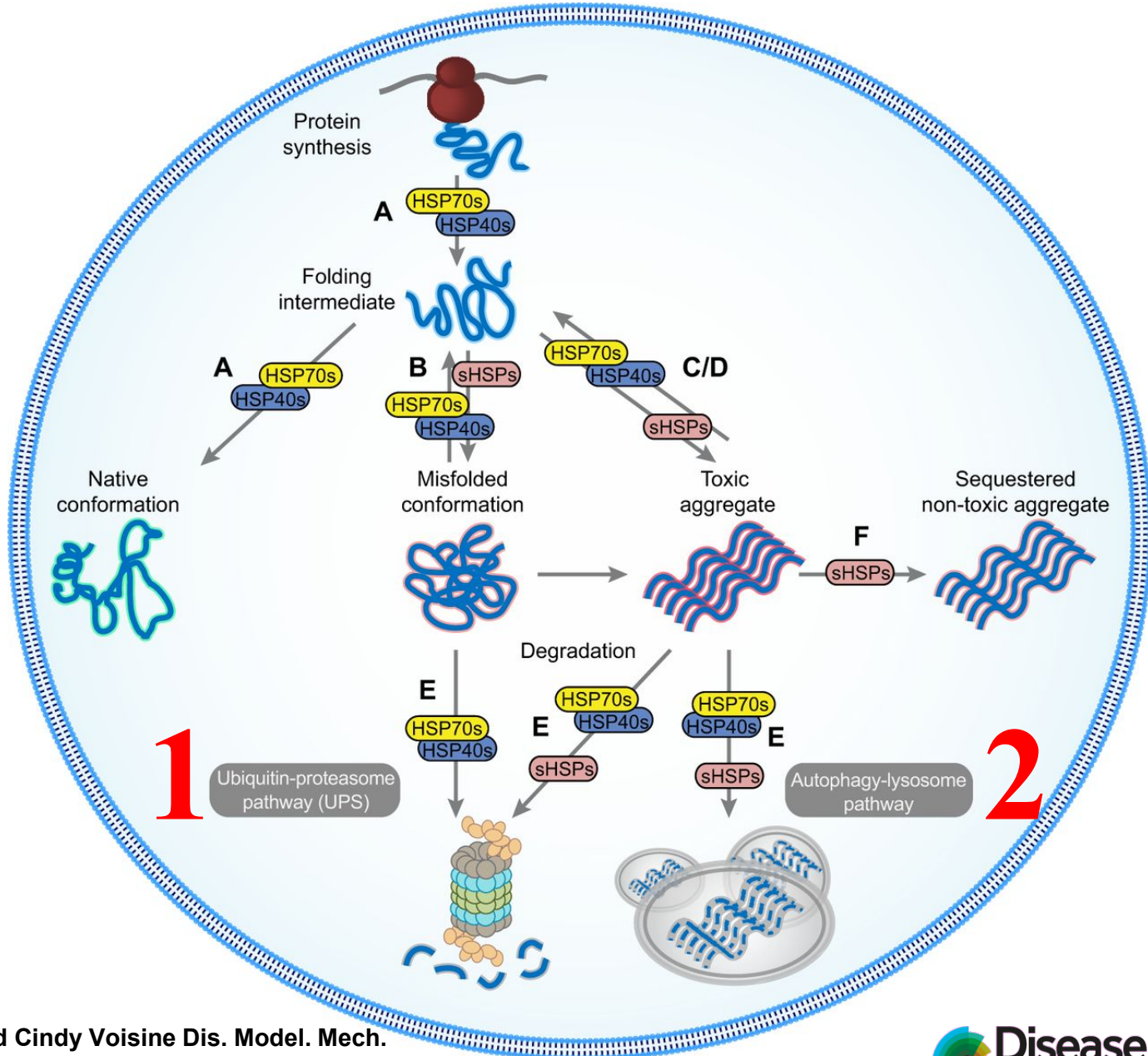
Αυτοφαγία: Σχηματισμός κυστιδίων (αυτοφαγοσώματα) από εγκοιλώσεις της κυτταρικής μεμβράνης που αποκόπτονται από αυτήν και περιλαμβάνουν περιοχές του κυτταροπλάσματος, ίσως και οργανίδια. Ενεργοποιείται από συνθήκες έλλειψης θρεπτικών συστατικών και επιτρέπει στα κύτταρα να αποικοδομήσουν μη απαραίτητες πρωτεΐνες για να χρησιμοποιήσουν τα συστατικά τους. Διεργασίες όπως η μεταμόρφωση των εντόμων, ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος και νευροεκφυλιστικές ασθένειες σχετίζονται με την αυτοφαγία.



ΕΙΚΟΝΑ 8.45 Αυτοφαγία.

Τα λυσοσώματα περιέχουν διάφορα πεπτικά ένζυμα, μεταξύ των οποίων πρωτεάσες. Τα **αυτοφαγοσώματα** σχηματίζονται από εγκολπώσεις της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και περιέχουν περιοχές του κυτταροπλάσματος οι οποίες ενδέχεται να περιλαμβάνουν και οργανίδια, για παράδειγμα μιτοχόνδρια. Τα λυσοσώματα συντήκονται με τα αυτοφαγοσώματα και έτσι προκύπτουν **φαγολυσοσώματα**, τα οποία πέπτουν το περιεχόμενο των αυτοφαγοσωμάτων.

Αναδίπλωση πρωτεϊνών και πρωτεόλυση



ΤΕΛΟΣ