المحاضرة العاشرة

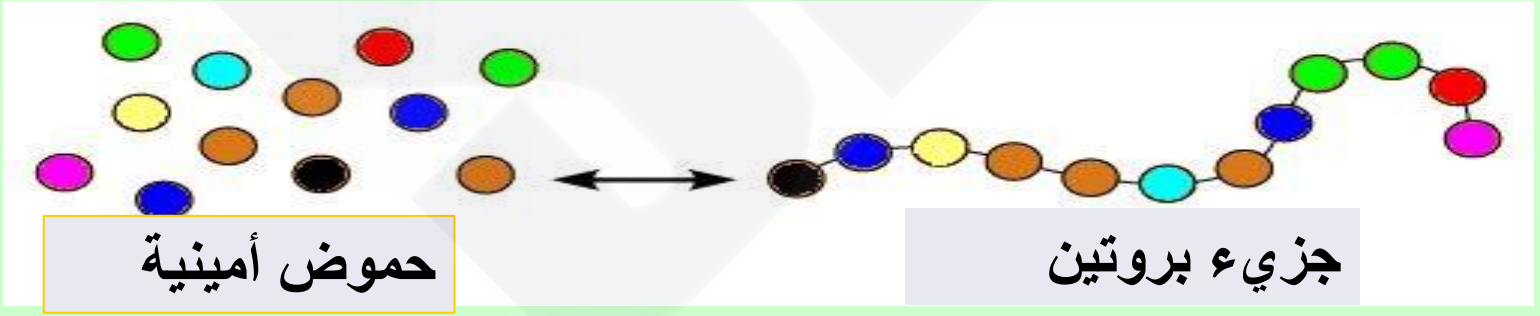
بنيةالبروتينات وأهميتها الطبية

Protein Structure & medical importance

الكيمياء الحيوية لطب الاسنان - ١

السنة الاولى

الدكتور غياث سمينه ghiathsum@gmail.com



الأهمية الطبية الحيوية للبروتينات

تقوم الآلاف من البروتينات الموجودة في الجسم البشري بوظائف لا تعد ولا تحصى، من بينها :

- حوامل للفيتامينات والأوكسجين وثاني إكسيد الكربون
- وظائف بنيوية وحركية وتحفيزية وإشعارية Signaling .

■ ولكن

- تظهر نتائج مرضية مريعة عند حصول طفرات في الجينات التي تُرمّز البروتينات وتسمى هذه الامراض باسم الامراض الوراثية
- الخطورة نفسها تظهر عند عوز بعض العوامل المساعدة الضرورية لنضج البروتين (عمليات طي البروتين).
- أمثلة :البثع (عوز فيتامين C) الذي يسبب عوزا في عامل مساعد ضروري لنضج البروتين.(انزيمات الهيدروكسيلاز التي تضيف OH)
- امراض سوء طي البروتينات في البنية الثانوية والثالثية الناتجة عن تكدس الاجسام النشوانية (الزايهايمر) او البريون (PrP). كما في الشرائح الاتية

Dr.Ghaith Sulaiman

سوء طيّ البروتينات Protein misfolding

- **هي تغيرات في البنية الثانوية – الثالثية مسؤولة عن أمراض هامة**
- طيّ البروتين عملية معقدة، وينتج عنها، في بعض الأحيان، جزيئات مطوية بشكل خاطئ، اما انّ تدرك ضمن الخلية، او تتجمع داخل الخلية أو خارجها، وخاصة في الأفراد المعمرين. و يترافق ترسب البروتينات سيئة الطي مع عدد من الأمراض، **الادواء النشوانية Amyloid diseases وامراض المعديات Prion**

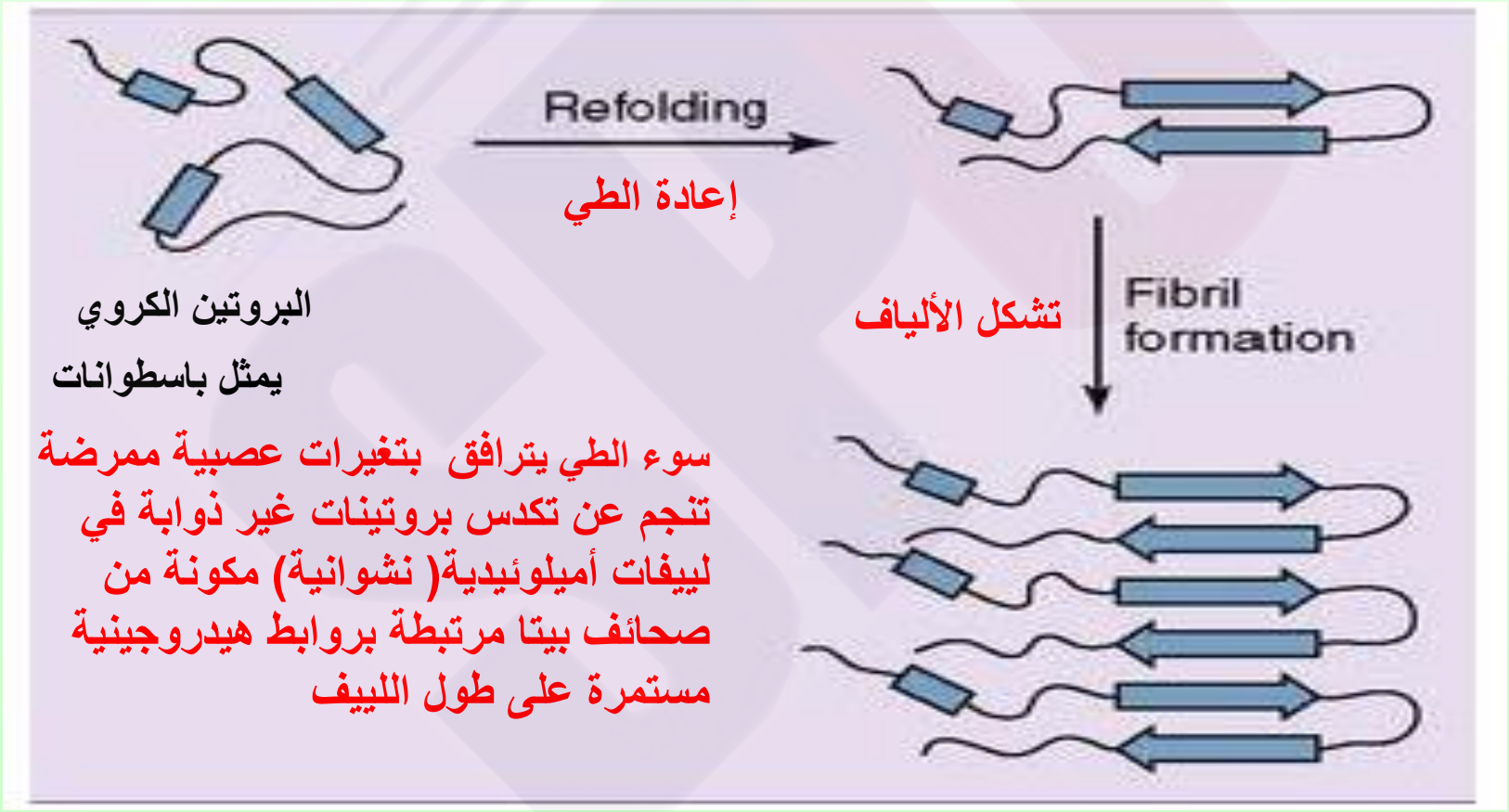
الادواء النشوانية Amyloid diseases

- يحدث سوء طيّ البروتين اما مباشرة، أو يسببه طفرة ، ينتج عنها بروتين مختلف. بعض البروتينات العادية تأخذ حالة هيئة فراغية فريدة، بعد تشطر بروتيناتها بصورة شاذة.
- تقود التغيرات السابقة إلى تشكل لييفات بروتينية طويلة لها بنية مشابهة لصحائف بيتا المطوية .
- تتجمع الليفات البروتينة غير الذوابة وتشكل أجساماً نشوانية تنعكس بأمراض تنكسية عصبية مرافقة لكبار السن.
- في مرض الألزايهايمر، المكون الدائم هو اللويحة النشوانية او الجسم النشواني β (Aβ), وهو ببتيد مكون من ٤٠-٤٢ حمضا أمينيا، لها هيئة فراغية كما في هيئة الصحائف بيتا المطوية ، وهذا الببتيد سام للعصب، وهو الظاهرة الممرضة الأساسية التي تقود إلى الاختلال المعرفي المميز للالزايهايمر

يوجد عامل بيولوجي ثاني يساهم في تطوير مرض الالزايهايمر وهو تكدس عقد عصبية لييفية داخل الخلايا العصبية. والمكون الأساسي في هذه العقد الليفية العصبية هو شكل شاذ لبروتين تو (tow, τ)

الادواء النشوانية

تشكل الاجسام النشوانية (لييفات أميلوئيدية Amyloid) ذات بنية صحائفية بيتا (الاسهم) نتيجة تحول بروتين كروي، فيه بنية ألفا حلزونية (الاسطوانات)

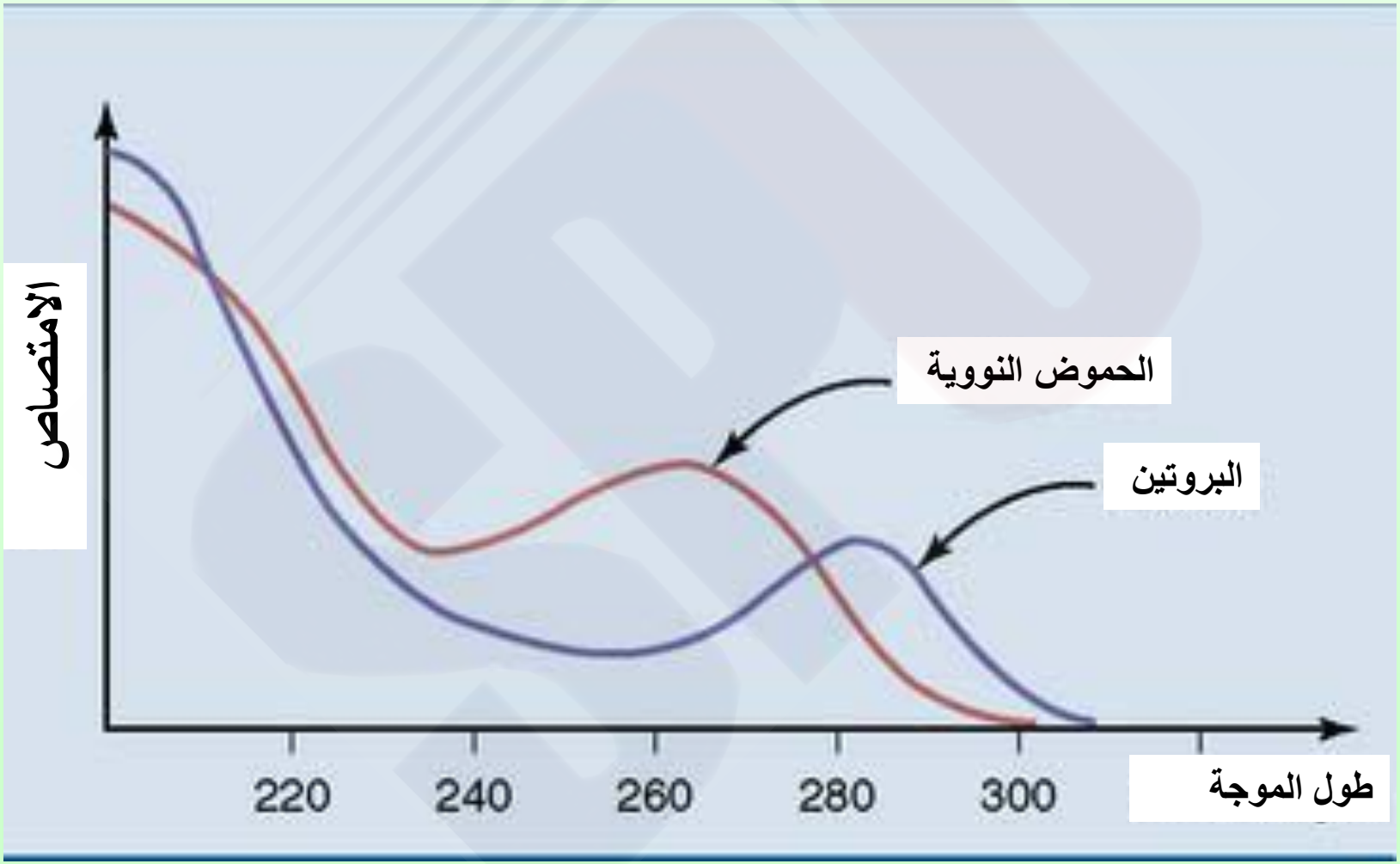


أدواء بريون Prion diseases

- هي امراض تنكس عصبي تتميز بتغيرات اسفنجية الشكل وبورم نجمي الخلايا وبفقد عصبوني ناتجة من ترسب كداسات بروتين غير ذواب في الدماغ . ومنها داء كروتزفلد- ياكوب(الاعتلال الدماغي الاسفنجي) ، الراعوش ، ومرض جنون البقر .
- يعتقد اليوم ان امراض المعديات وجدت نتيجة لتغيرات في هيئة بروتين سكري glycoprotein يسمى البروتين المتعلق بالبريون PrP ، وله رموز علي الصبغي ٢٠ ، ولهذا البروتين السوي بروتين معدي جرى فية تغيرات في البنية الحلزونية الفا الي الصحائفية بيتا ، بشكل شبيه بالاجسام النشوانية ، وهي تغيرات اكسبته صفة مقاومة الحلمهة والتدرك وجعلته يتكدس في الدماغ ويغدو معديا .
- ان آلية حدوث التغيرات البنيوية وأسبابها في البروتين السوي وتحوله الي بروتين معدي تبقى بعيدة عن الوضوح .

قياس البروتينات بالمطياف

يستخدم طول الموجة ٢٨٠ نانو متر لقياس كمية البروتين ومتابعة مدى نقاوته ، في حين تستخدم الموجة ٢٦٠ ن م لتعيين وتتبع نقاوة الحموض النووية .



البروتينات Proteins

هي بولي ببتيدات ، تضم عشرون حمضا أمينيا ،وتختلف عن بعضها بالجذر الألكيلي R ،

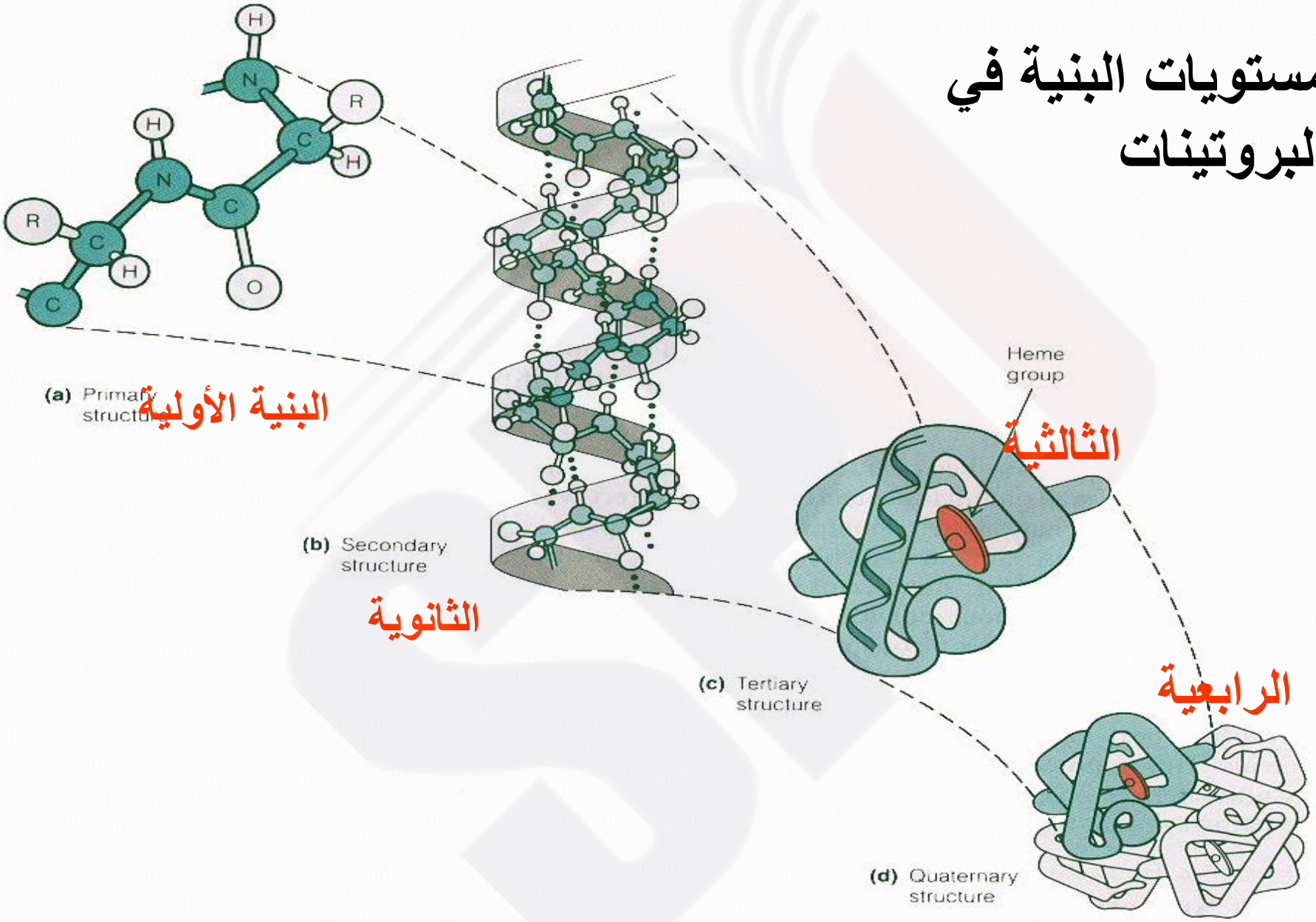
،أي هي بوليميرات من الحموض الأمينية فيها مستويات بنيوية منظمة ،فيها أربع مستويات من البنيات ،تأخذ فيها سلسلة عديد الببتيد هيئات (Conformations أشكال في الابعاد الثلاثة) متعددة ، وليس شكل خطي ، وهو السر في عمل الأنزيمات.

يرجع اختلاف **الهيئات المتعددة للبروتينات** الى عدد الحموض الأمينية الموجودة في البروتين واختلاف تسلسلها (تتابعها) في سلسلة البولي ببيتيد.

يوجد في هيئات البروتين أربع مستويات من التنظيم تعرف باسم مستويات بنية البروتينات، وهي المستوى البنية الاولية والثانوية والثالثة والرابعية.

تشير البنيات الثانوية و الثالثية و الرابعية إلى ما تعطيه تداخلات الروابط اللامشتركة (القوى بين الجزيئات) التي تثبت هيئة البروتين الفراغية.

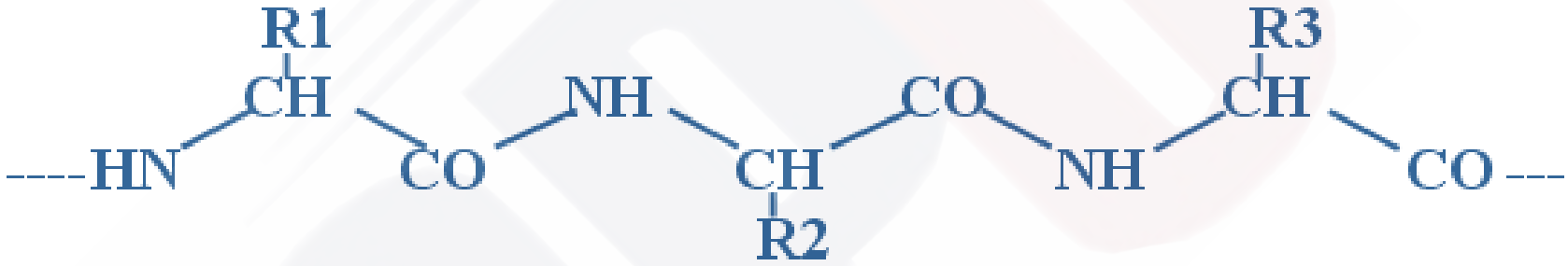
مستويات البنية في البروتينات



http://sosnick.uchicago.edu/precpquastru.html

- البنية الأولية Primary structure

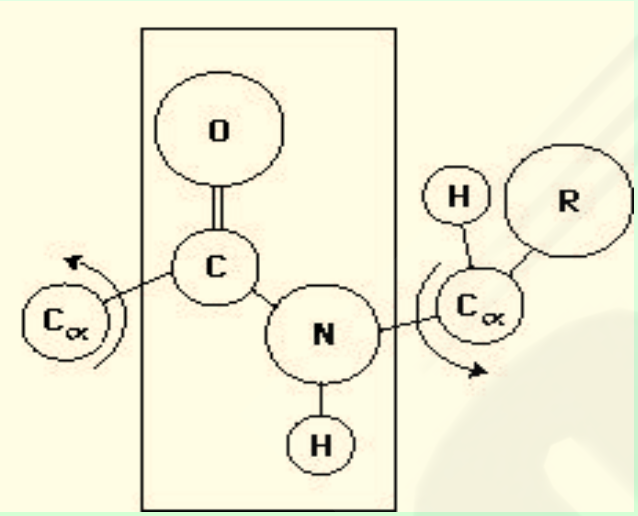
تعريفها : معرفة تتابع وعدد الحموض الأمينية في السلسلة البروتينية ،لأن البروتينات تختلف عن بعضها في تتابع الحموض الأمينية فيها، ويربط بينها روابط مشتركة من نوع يسمى بالروابط ببتيدية.



Secondary Structure - البنية الثانوية

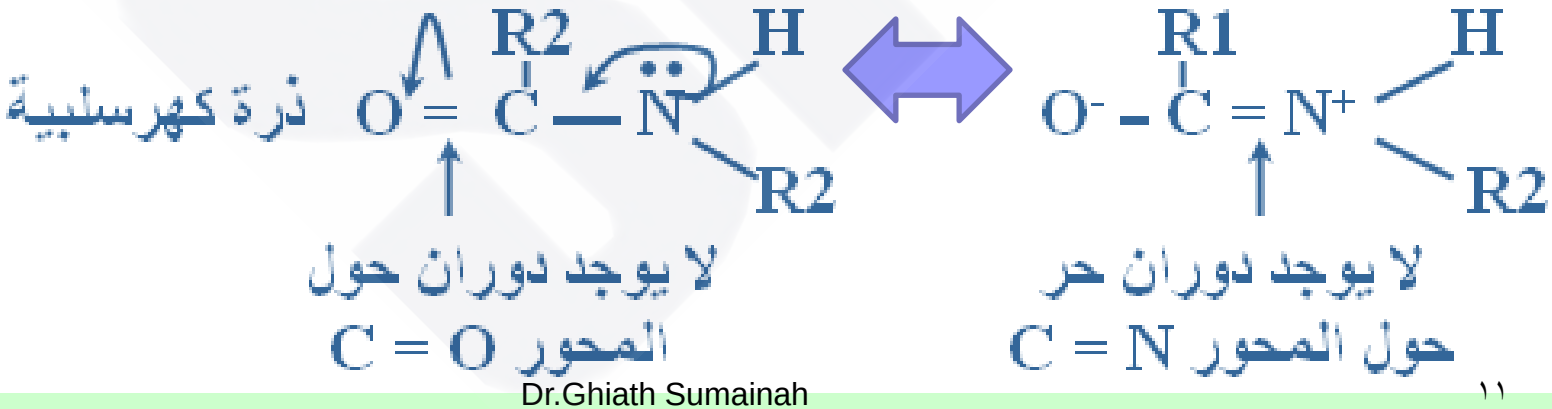
١ - خصائص الرابطة الببتيدية

١,١-الرابطة الببتيدية يحتويها مستوي فلا تدور ، ويحدث الدوران حول محور الرابطة N—Cα والرابطة- C--C α . انظر الى السهم



معرفة قيم هذه الزوايا تحدد هيئة البنية الثانوية (حلزونية أو صحائفية).

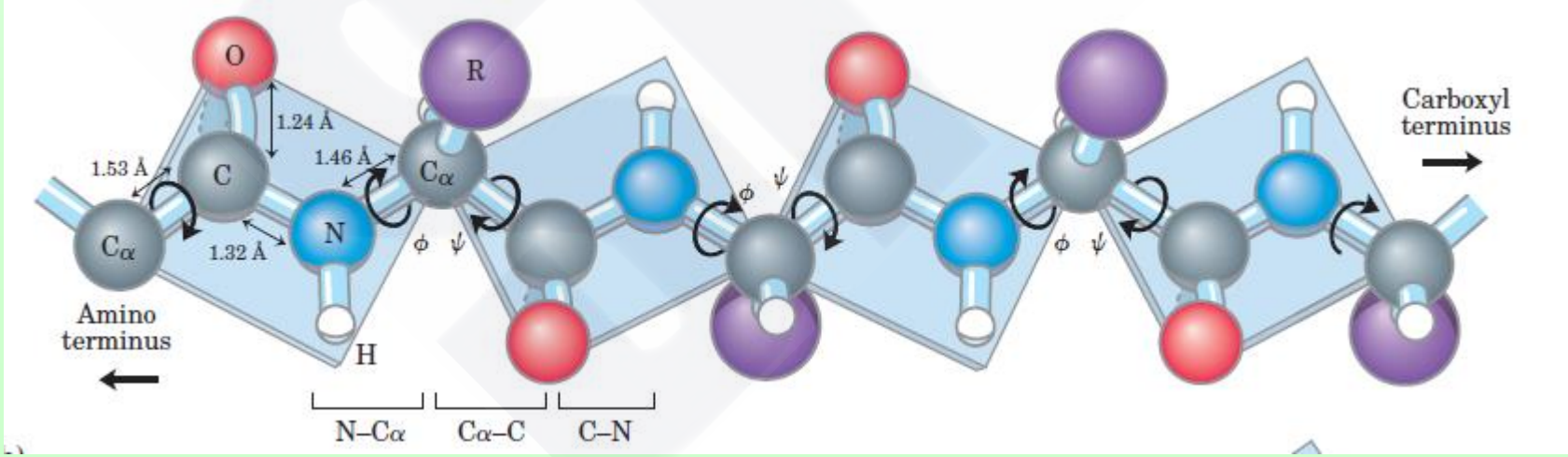
١.٢.الرابطة الببتيدية : رابطة مشتركة مزدوجة ، بها نوعين من الروابط : σ ، π ، ينعدم فيها الدوران حول محاورها، فهي صلبة ، وتوجد بشكل طنيني. وهذا الطنين يعطي الرابطة الببتيدية في البروتينات صفة الاستقرار ويجعلها من أكثر الروابط ثباتا .



١.٣.لزوايا فاي وبسي قيم معروفة ،
وإذا كانت جميع قيم فاي ثابتة وقيم بسي ثابتة تعطي بنية ثانوية بهيئة حلزون أو بهيئة صحافية.

لذلك توجد البروتينات في هيئة بنية حلزونية أو صحائفية.

البنية	phi(N- Cα) Φ	psi (C--Cα)ψ
حلزونية (ألفا)	- 57	- 47 باتجاه واحد
صحائفية(بيتا)	+ 135	- 139 باتجاهين مختلفين

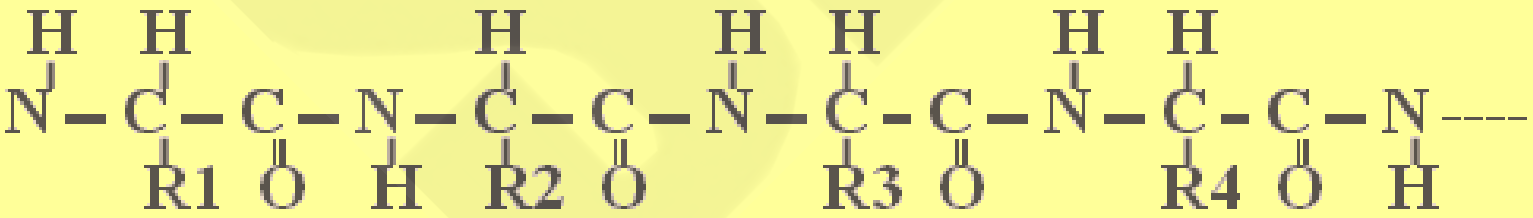


انواع البنية االثانوية

وتشير الى طي البروتين ومنحى فتل سلسلة عديد البيتيد، أي تشير الى الترتيبات الفراغية للبولي ببتيد، وتتضمن البنية αالحلزونية و β الصحائفية.

يثبت اللولب بالروابط الهيدروجينية بين NH لحمض n وCO لحمض n-4 . طول الرابطة الهيدروجينية ٢.٩ أنغستروم ..... (أنغستروم = ١٠-١) .

ونرى من الشكل الموجود في الأسفل جزء من سلسلة ببتيد مكونة من اربعة حموض أمينية ، ونتعرف علي الحموض هذه من ثمالات R ومن الروابط الببتيدية التي تصل بين حمضين أمينين .



البنية الحلزونية ألفا Helix α

- يشكل فتل الهيكل الأساسي لسلسلة عديد الببتيد حلزونا . وكنتيجة لفتل السلسلة يتكون روابط هيدروجينية بين زمر CO و NH ضمن سلسلة عديد الببتيد ، ويسمى هذا النوع بالروابط الهيدروجينية داخل السلسلة الببتيدية.

- إن البنية الحلزونية قد تكون α -الحلزونية أو β -الحلزونية.

- ان طي السلسلة نحو اليمين(عكس عقارب الساعة) يعطي α - الحلزون وهي أكثر الهيئات ثباتاً لأنها المفضلة حراريا، ومثالها كيراتين
- الحلزون الفا الملتف نحو اليمين أحد البنيات الثانوية الاكثر انتشارا .

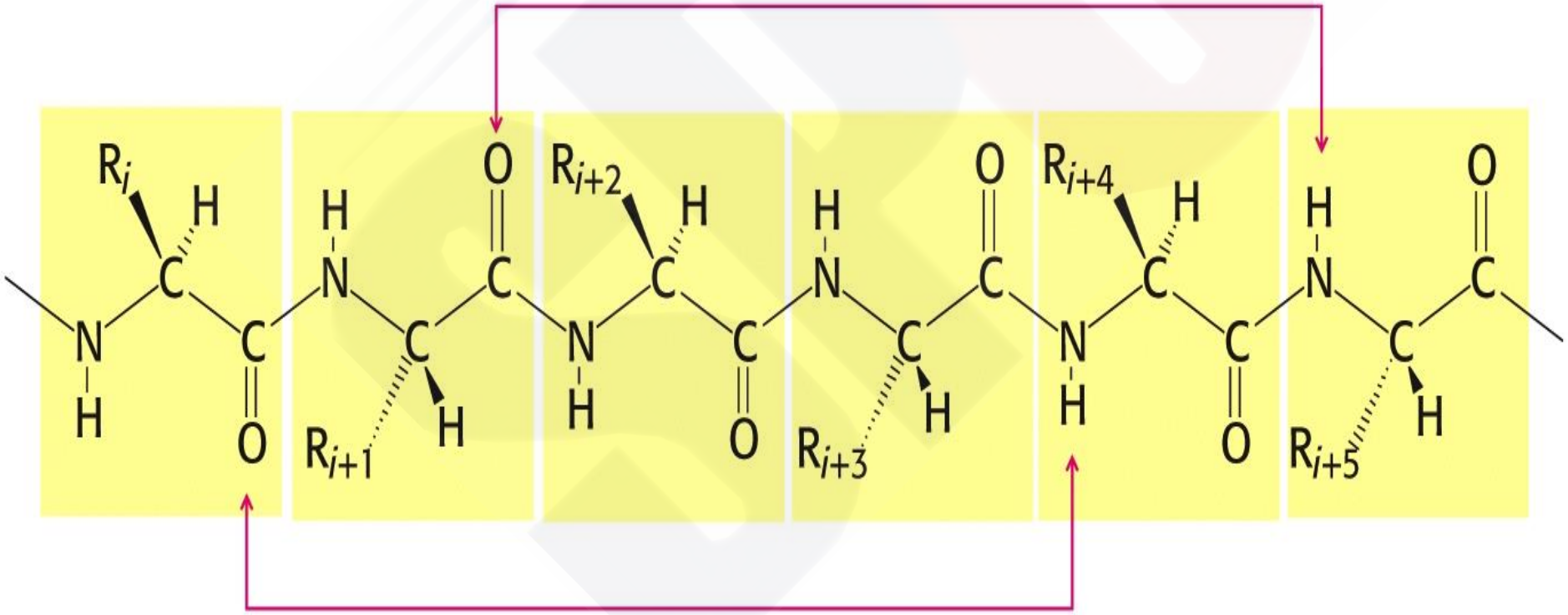
ملامح البنية الحلزونية

١- الروابط الهيدروجينية في البنية الحلزون ألفا

تتدعم بالروابط الهيدروجينية التي تنشأ من NH للحمض الأميني (n) مع CO للحمض الأميني n-4 .

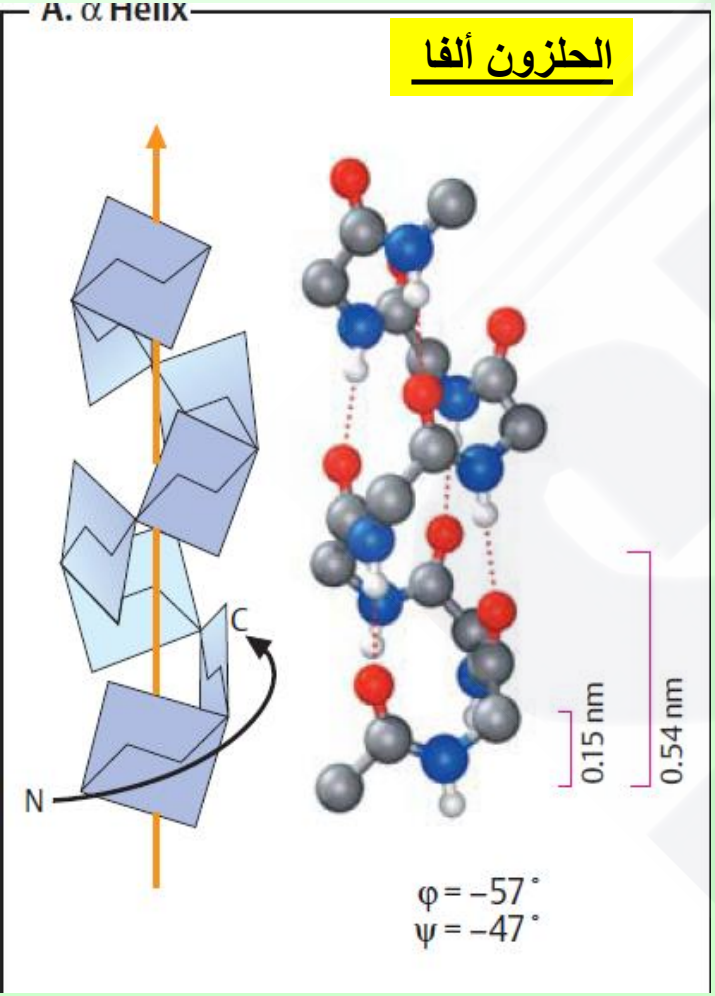
طول الرابطة الهيدروجينية ٢.٩ أنغستروم ..... (أنغستروم = ١٠-١)

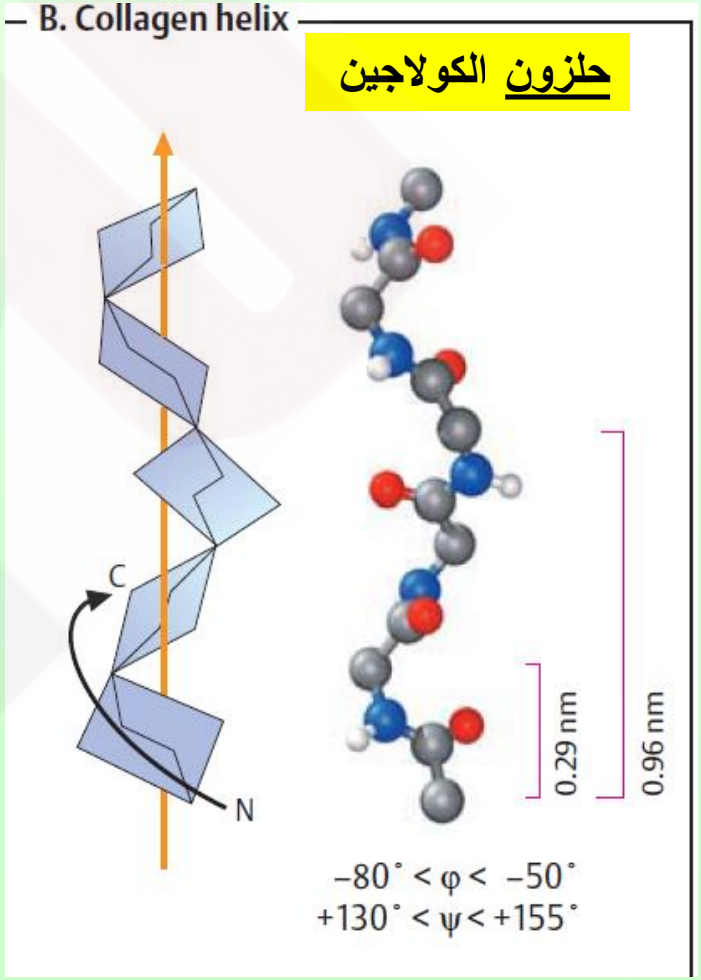
يوجد ٣,٦ حمض أميني لكل ٣٦٠ درجة(لفه). الروابط الببتيدية موازية لمحور الحلزون.



مقارنة بين الحلزون ألفا و حلزون الكولاجين

حلزون الكولاجين يلتف نحو اليسار ، ويتميز بأنه اشد حدة وتضيقا من اللولب ألفا ، ولا توجد داخله روابط هيدروجينية بعكس اللولب ألفا .



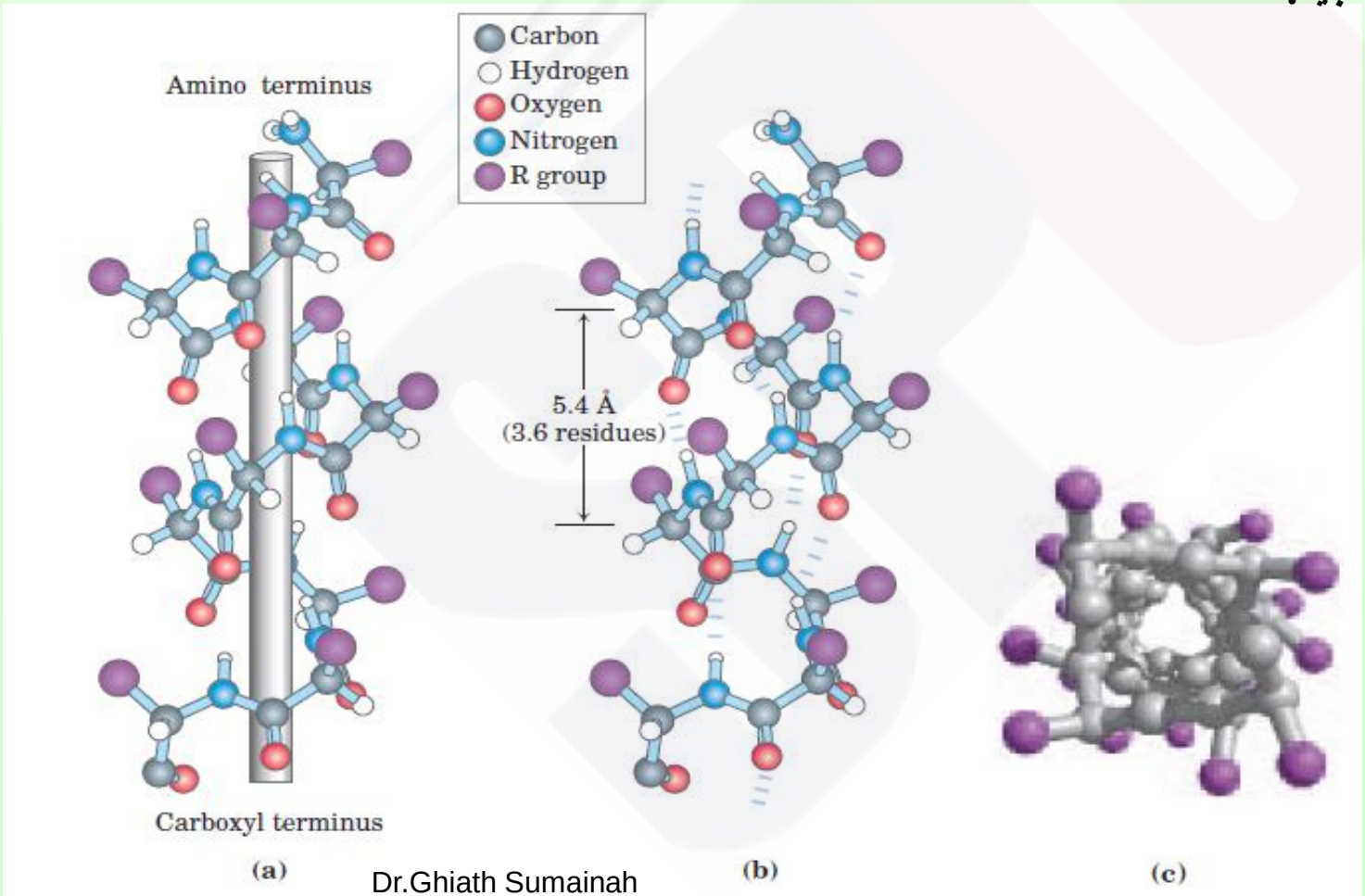


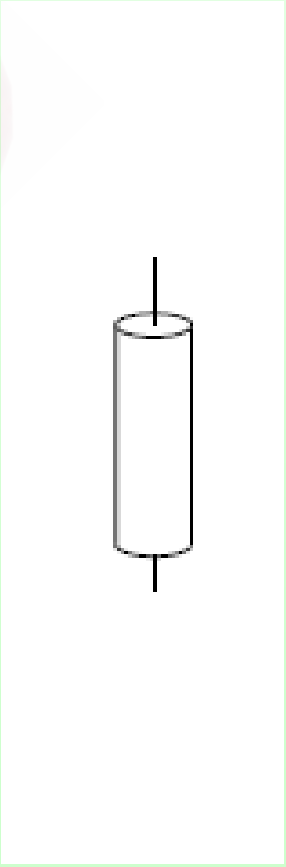
نماذج لبنية الفا الحلزونية تظهر ملامح هذة البنية

a- تشكيل ألفا الحلزون يميني .توجد مستويات الروابط الببتيدية الثابتة موازية للمحور الطولي للحلزون الواضح بشكل عصا عمودية

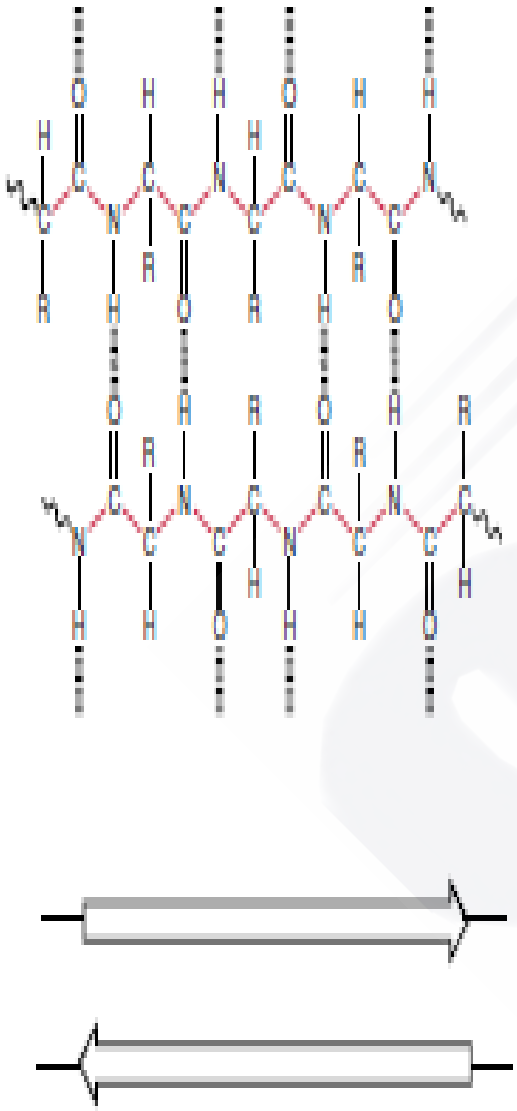
b- نموذج الكرة والعصا للحلزون ألفا اليميني موضحا فيه الروابط الهيدروجينية .عدد الحموض الامينية في لفة واحدة من الحلزون ٣و٦

c. -منظر لرؤية الحلزون ألفا من نهاية واحدة من خلال النظر على طول المحور الشاقولي . لاحظ مواضع الزمر Rذات الكريات البنفسجية.





البنية الصحائفية β

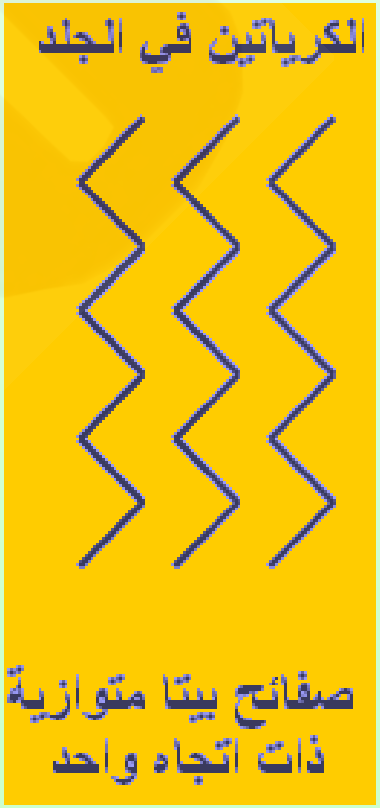


- البنية الصحائفية β – Sheet
- تشير β فيها إلى أنها البنية النظامية الثانية التي وصفت بعد بنية α - الحلزونية. والهيئة الظاهرية لهذه البنية صحيفة، تضم عدداً كبيراً من الروابط الهيدروجينية، ذات حواف متموجة أو منطوية ، ولذلك يطلق على هذه البنية اسم الصحائف المطوية pleated sheet
- وفي هذا النوع من البروتينات تتوجه السلاسل البيتدية إما باتجاه مواز لبعضها أو معاكسة لبعضها.
- الصحائف بيتا المتعاكسة تتشكل عندما تكون سلسلتي عديد الببتيد في اتجاهين مختلفين.
- الصحائف بيتا المتوازية تتشكل عندما تكون سلسلتي عديد الببتيد في نفس الاتجاه.
- تقوم قوى مختلفة بتثبيت البنية الثانوية في البروتين. وهي الروابط الهيدروجينية، التداخلات الكارهة للماء ،التداخلات الكهربائية الساكنة، قوى فاندروالس.

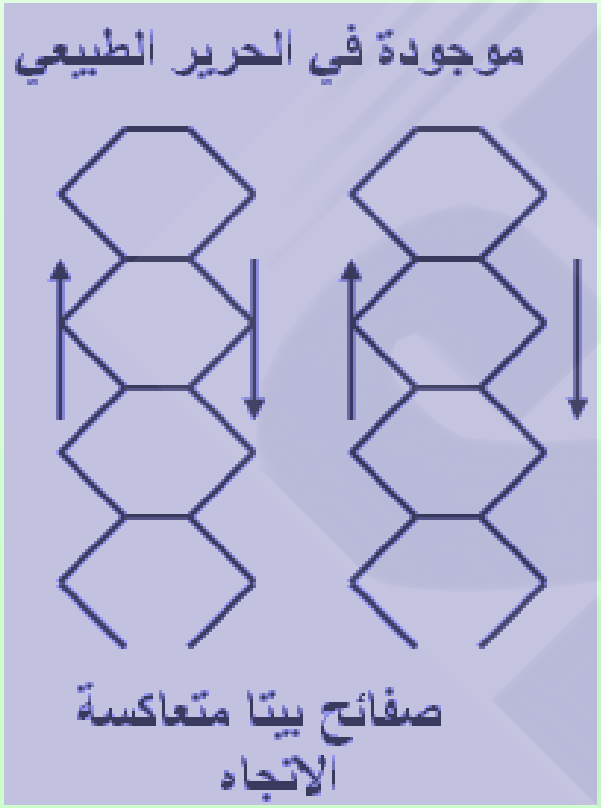
البنية الصحائفية بيتا

سلاسل ببتيدية متجاورة ، خفيفة التعرج ، ترتبط مع بعضها بروابط هيدروجينية عديدة، تنشأ من CO من سلسلة مع NH من السلسلة المقابلة.

كلما كثرت الروابط الهيدروجينية في بنية ما كانت أكثر قوة.



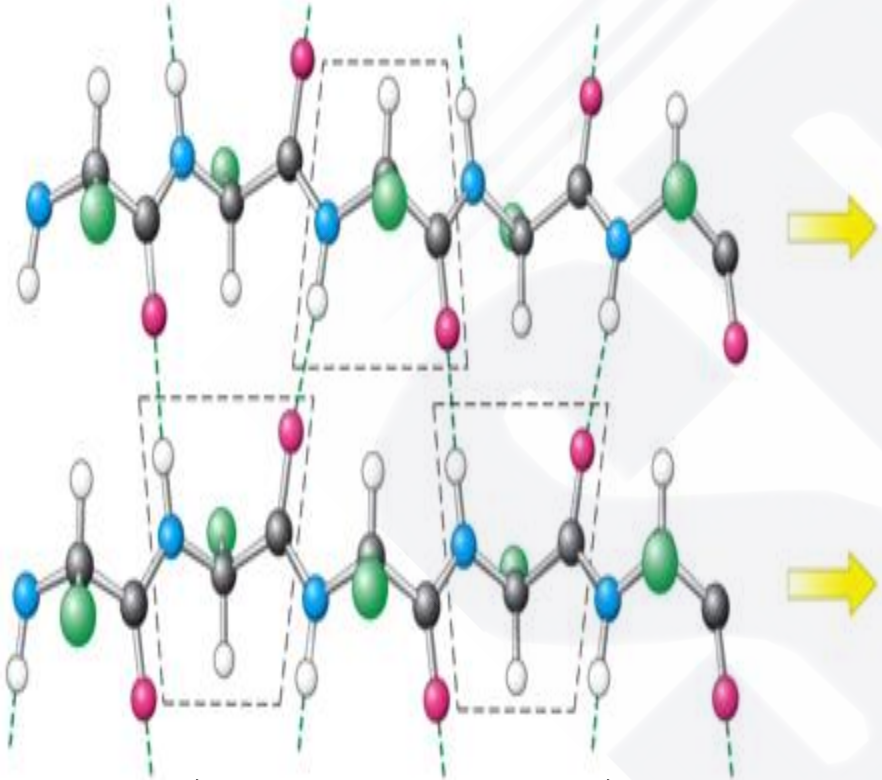
مثال هذه البنية ، الصوف، الذي يحوي من ٢ إلى ١٢ سلسلة عديد الببتيد في كل طا ق على هيئة صحائفية بيتا.



صخائف بيتا متوازية

Parallel beta sheet

Strands linked by H-bonding of an aa on one strand to two different aa on the adjacent strand



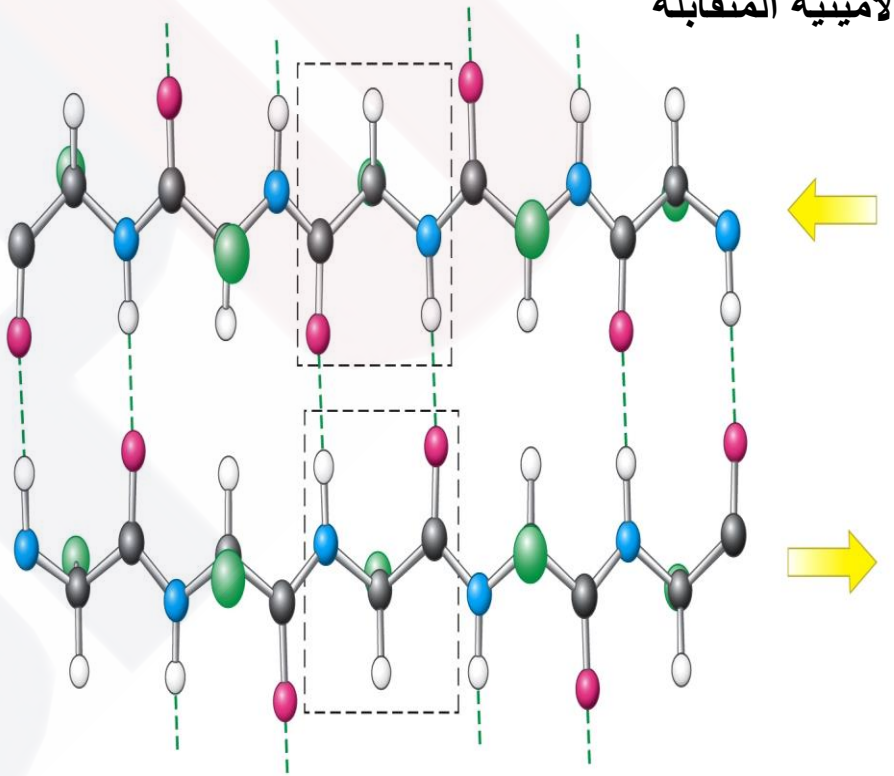
ترتبط السلاسل الببتيدية عبر الروابط الهيدروجينية لحمض اميني لاحدى السلاسل الى حمضيين امينيين في السلسلةالمقابلة

صحائف بيتا متعاكسة في الاتجاه

Antiparallel beta sheet

Strands linked by H-bonding between opposite amino acids

ترتبط السلاسل الببتيدية عبر الروابط الهيدروجينية بين الحموض الامينية المتقابلة

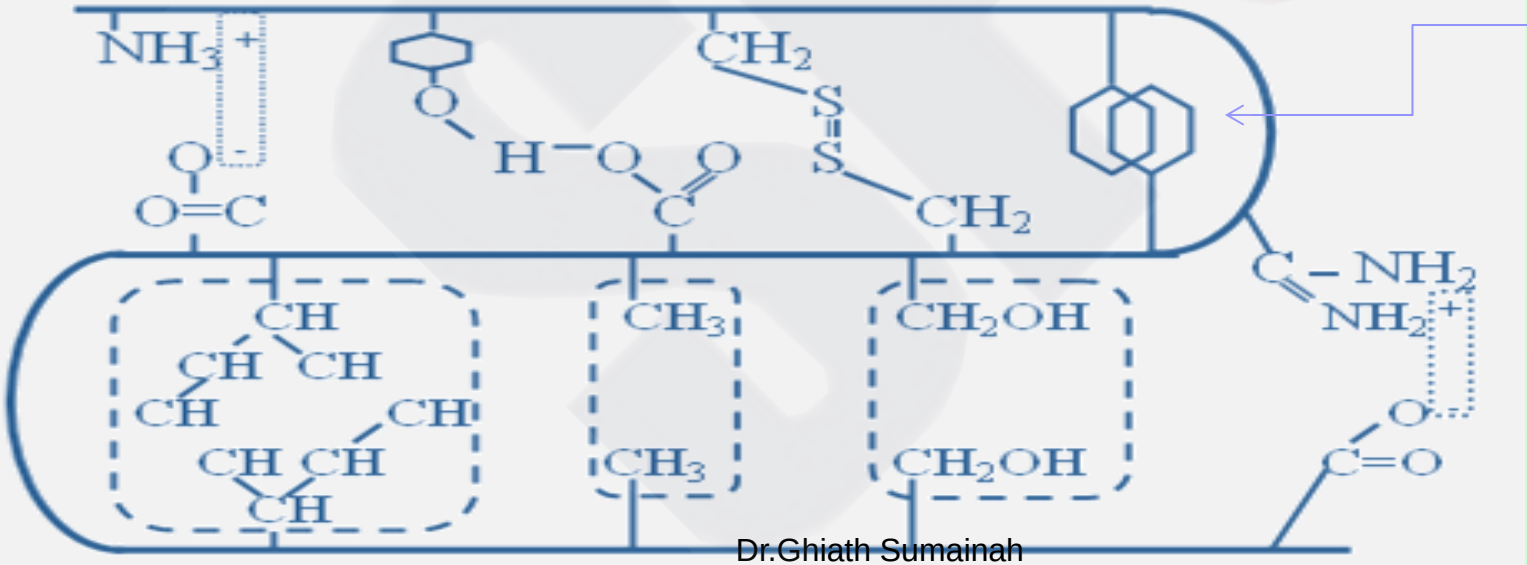


Tertiary structure ـ البنية الثالثية

هي طي سلسلة عديدة الببتيد بالروابط الموجودة ما بين الجزيء مؤدياً ذلك إلى تكوين بنية **متراصة** ثلاثية الأبعاد لها هيئة نوعية خاصة.اي هي طي الحلزون على بعضه وثباته بالقوى اللامشتركة.وهي بنية مشتركة في جميع البروتينات الذوابة في الماء.

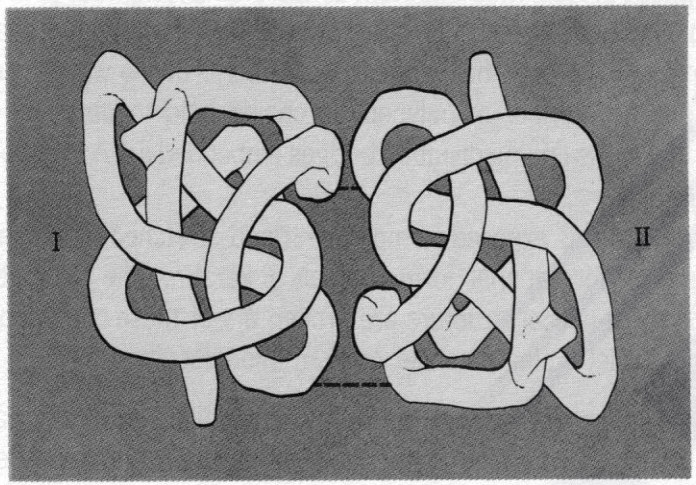
ـ ينطوي البروتين من أجل إعطاء **بنية أكثر ثباتاً** (أي يُخلق مزيد من الروابط الهيدروجينية ويُخفف التماس مع المذيبات)

تتثبت البنية الثالثية في البروتينات بالروابط اوالقوى اللامشتركة



- البنية الرابعية للبروتينات:Quaternary structure

- وهي موجودة في بعض البروتينات ، لكنها موجودة في كل الأنزيمات ،
- وهي ترافق تحت وحدات من البنية المطوية ، لتعطي هيئة فراغية معينة تهيء البعد والفراغ والهيكل البنائي لعمل الأنزيمات.



بروتين مكون من وحدتين مطويتين، وهو مثال عن البنية الرباعية لمعقد بروتين كروي

.