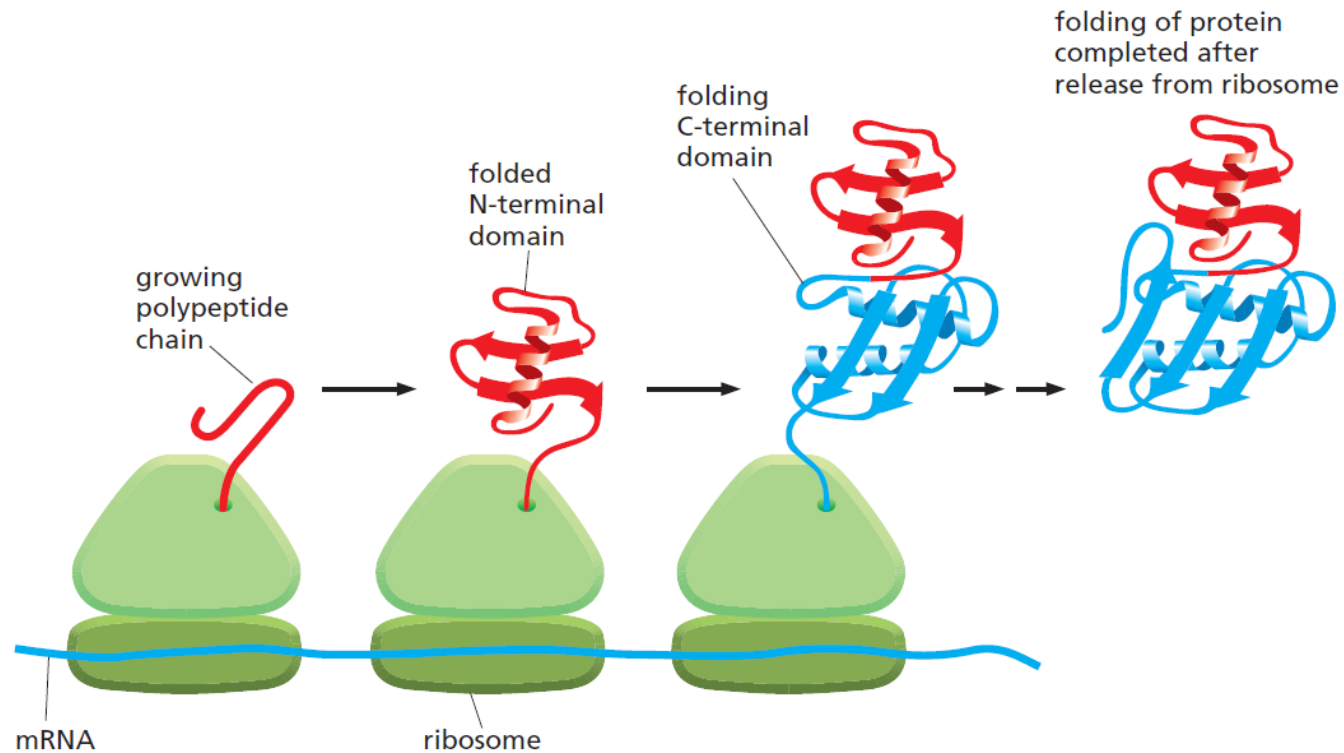


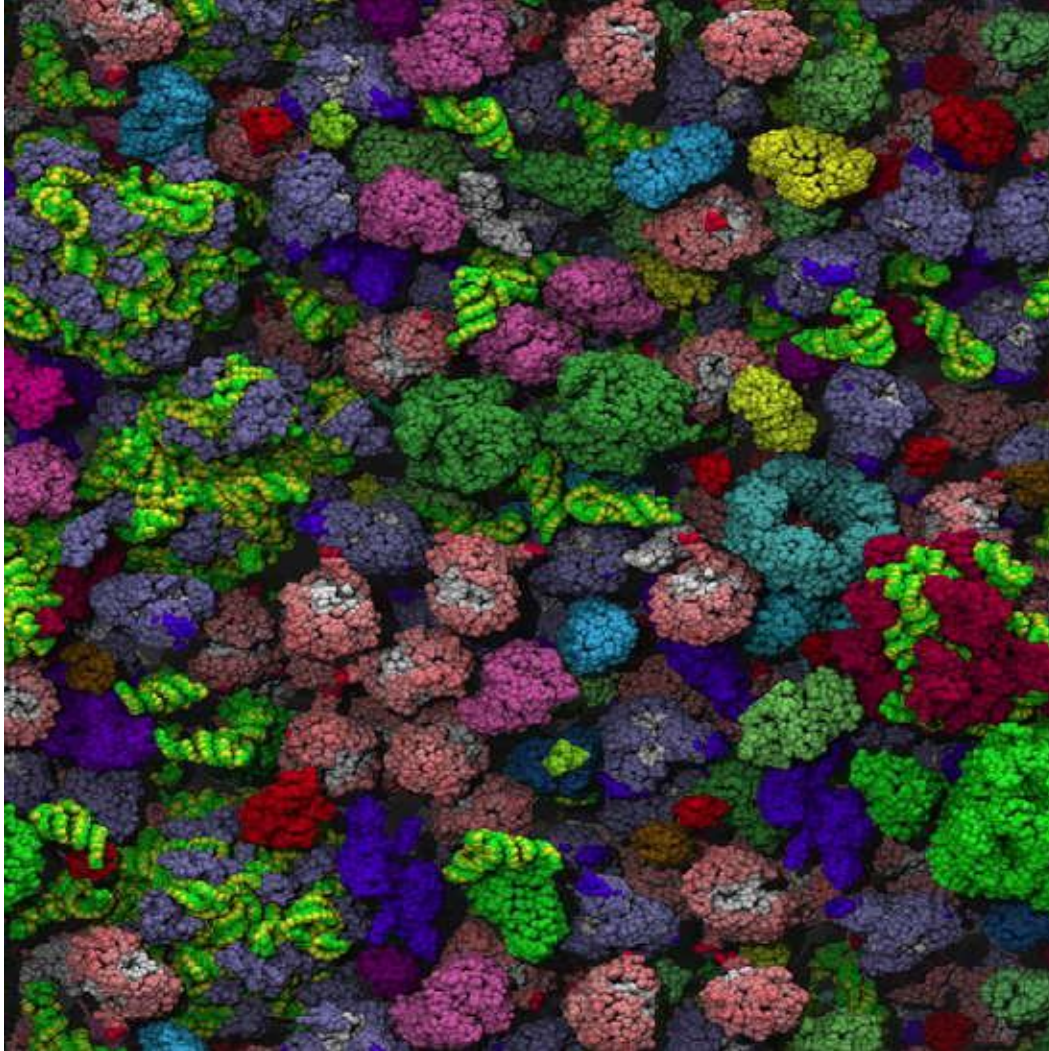
Zvijanje proteinov v celici

Zvijanje proteinov v celici poteka kotranslacijsko – zviyajo se že ob sami sintezi.



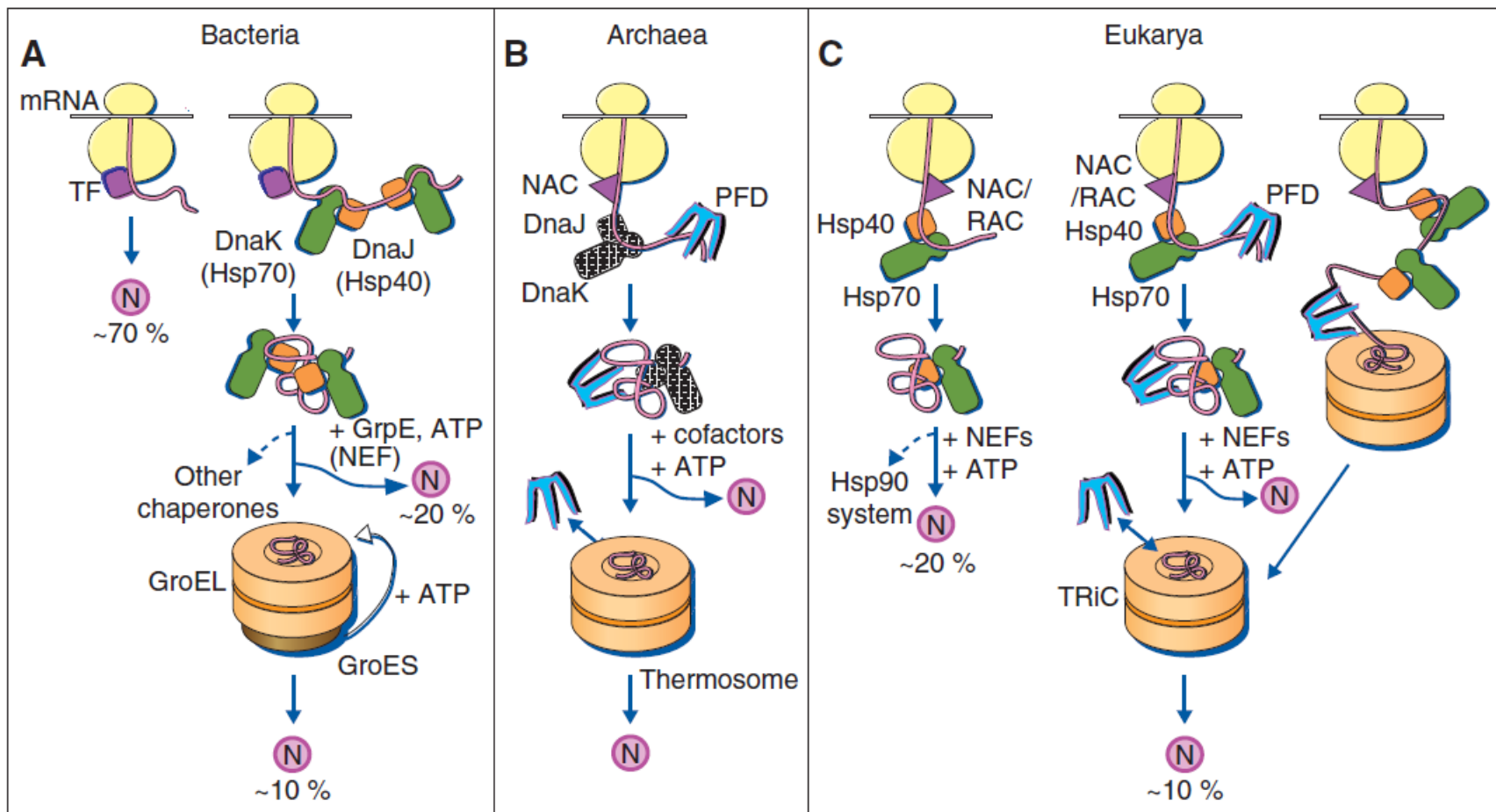
Zvijanje proteinov v celici

Ilustracija proteinov in drugih makromolekul v citoplazmi *E. coli*



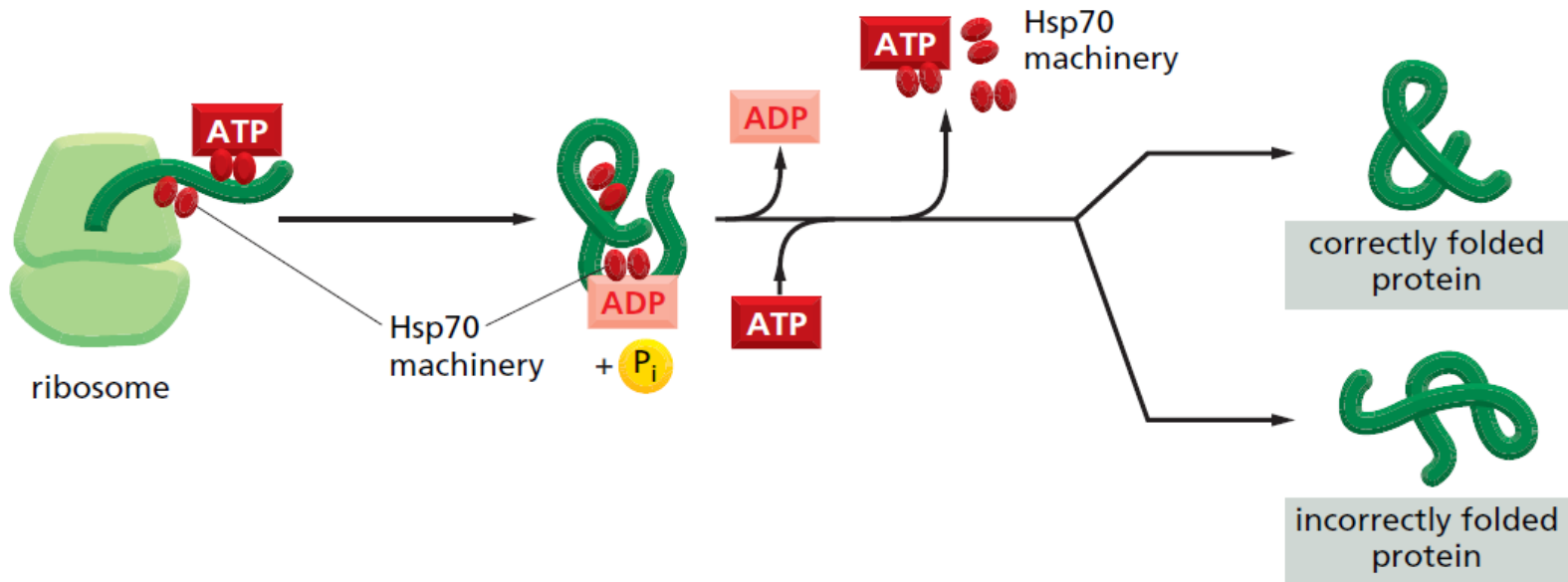
Zvijanje proteinov v celici

Nekateri proteini se zvijejo spontano, drugi pa potrebujejo pomoč **šaperonov**.



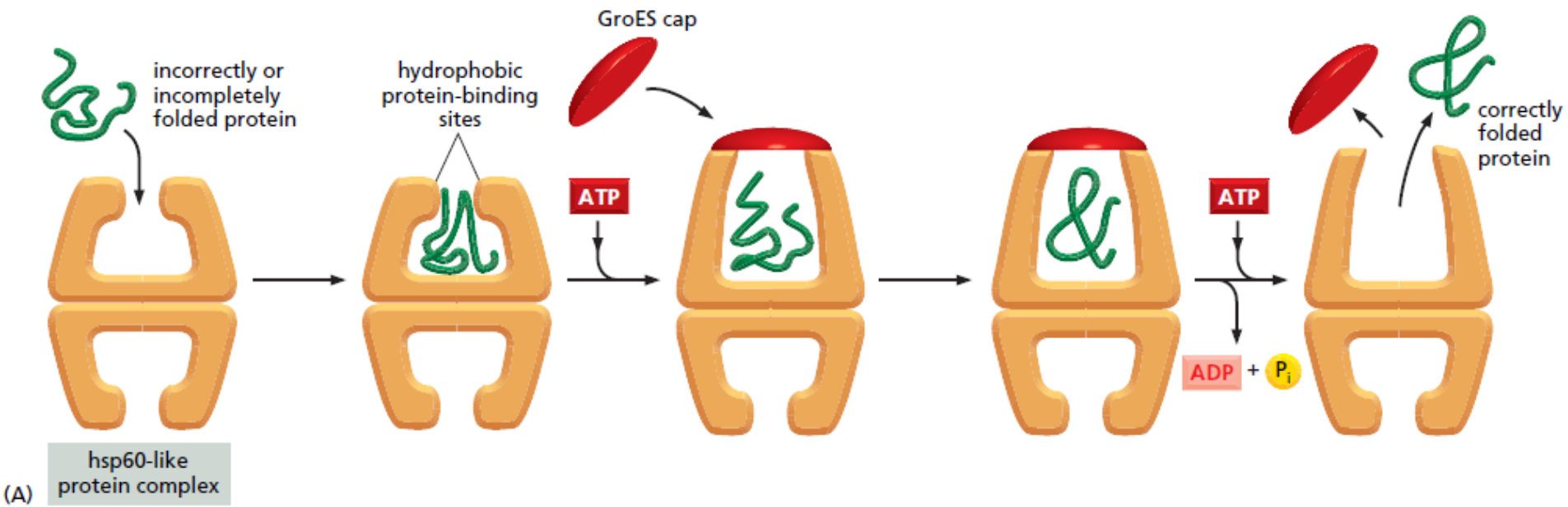
Šaperoni

Poznamo dve osnovni obliki šaperonov – vezavne proteine, ki se med sintezo vežejo na izpostavljene hidrofobne dele polipeptidne verige, in **šaperonine**, velike proteinske komplekse, ki v svojo notranjost vežejo nepravilno zvite proteine in katalizirajo njihovo zvijanje v nativno obliko. Oboji za svoje delovanje porabljajo energijo v obliki hidrolize ATP. Imenujemo jih tudi **proteini toplotnega šoka**.



Šaperoni

Poznamo dve osnovni obliki šaperonov – vezavne proteine, ki se med sintezo vežejo na izpostavljene hidrofobne dele polipeptidne verige, in **šaperonine**, velike proteinske komplekse, ki v svojo notranjost vežejo nepravilno zvite proteine in katalizirajo njihovo zvijanje v nativno obliko. Oboji za svoje delovanje porabljajo energijo v obliki hidrolize ATP. Imenujemo jih tudi **proteini toplotnega šoka**.



Usmerjanje proteinov - prokarionti

V prokariontih (*E. coli*) proteini ostanejo v citosolu ali se izločijo iz njega (v *E. coli* v periplazemski prostor). Pri transportu sodeluje SecB šaperon, ki prepozna signalno zaporedje na N.koncu proteina, ki signalizira izvoz v periplazmo. Energija translokacije prihaja iz hidrolize ATP in transmembranskega potenciala.

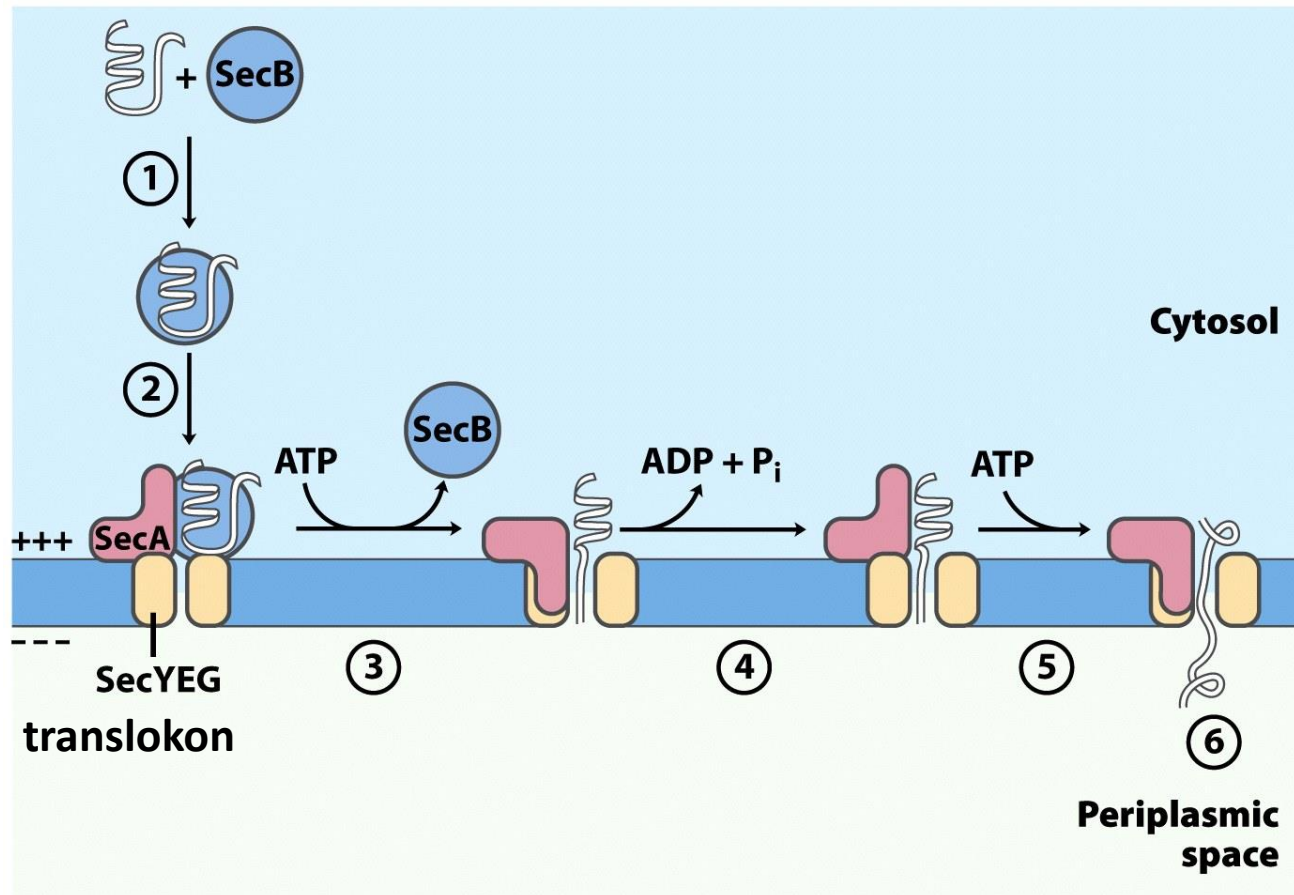
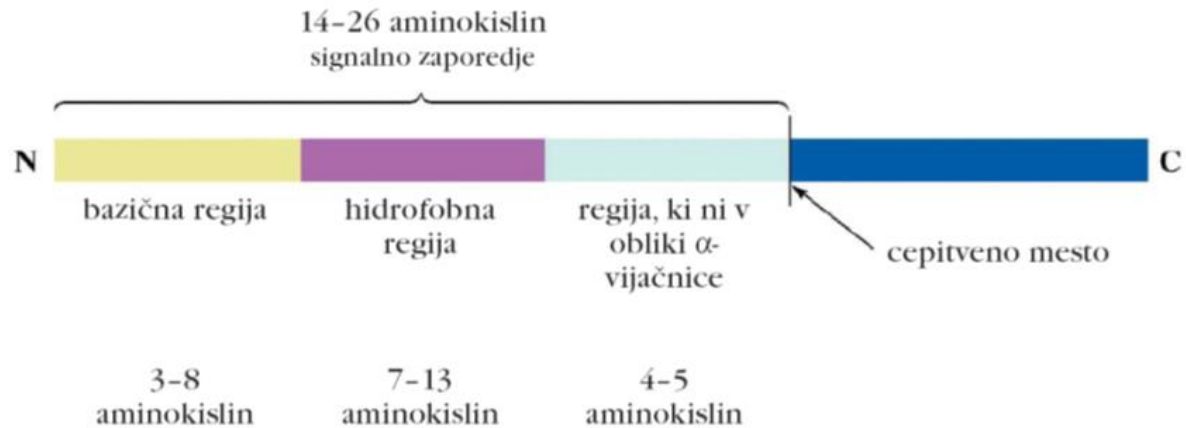


Figure 27-44
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Usmerjanje proteinov - prokarionti

Signalno zaporedje za translokacijo v periplazmo



Inner membrane proteins

Phage fd, major coat protein

Met Lys Lys Ser Leu Val Leu Lys Ala Ser Val Ala Val Ala Thr Leu Val Pro Met Leu Ser Phe Ala Ala Glu --

Phage fd, minor coat protein

Met Lys Lys Leu Leu Phe Ala Ile Pro Leu Val Val Pro Phe Tyr Ser His Ser Ala Glu --

Periplasmic proteins

Alkaline phosphatase

Met Lys Gln Ser Thr Ile Ala Leu Ala Leu Leu Pro Leu Leu Phe Thr Pro Val Thr Lys Ala Arg Thr --

Leucine-specific binding protein

Met Lys Ala Asn Ala Lys Thr Ile Ile Ala Gly Met Ile Ala Leu Ala Ile Ser His Thr Ala Met Ala Asp Asp --

β -Lactamase of pBR322

Met Ser Ile Gln His Phe Arg Val Ala Leu Ile Pro Phe Phe Ala Ala Phe Cys Leu Pro Val Phe Ala His Pro --

Outer membrane proteins

Lipoprotein

Met Lys Ala Thr Lys Leu Val Leu Gly Ala Val Ile Leu Gly Ser Thr Leu Leu Ala Gly Cys Ser --

LamB

Leu Arg Lys Leu Pro Leu Ala Val Ala Val Ala Ala Gly Val Met Ser Ala Gln Ala Met Ala Val Asp --

OmpA

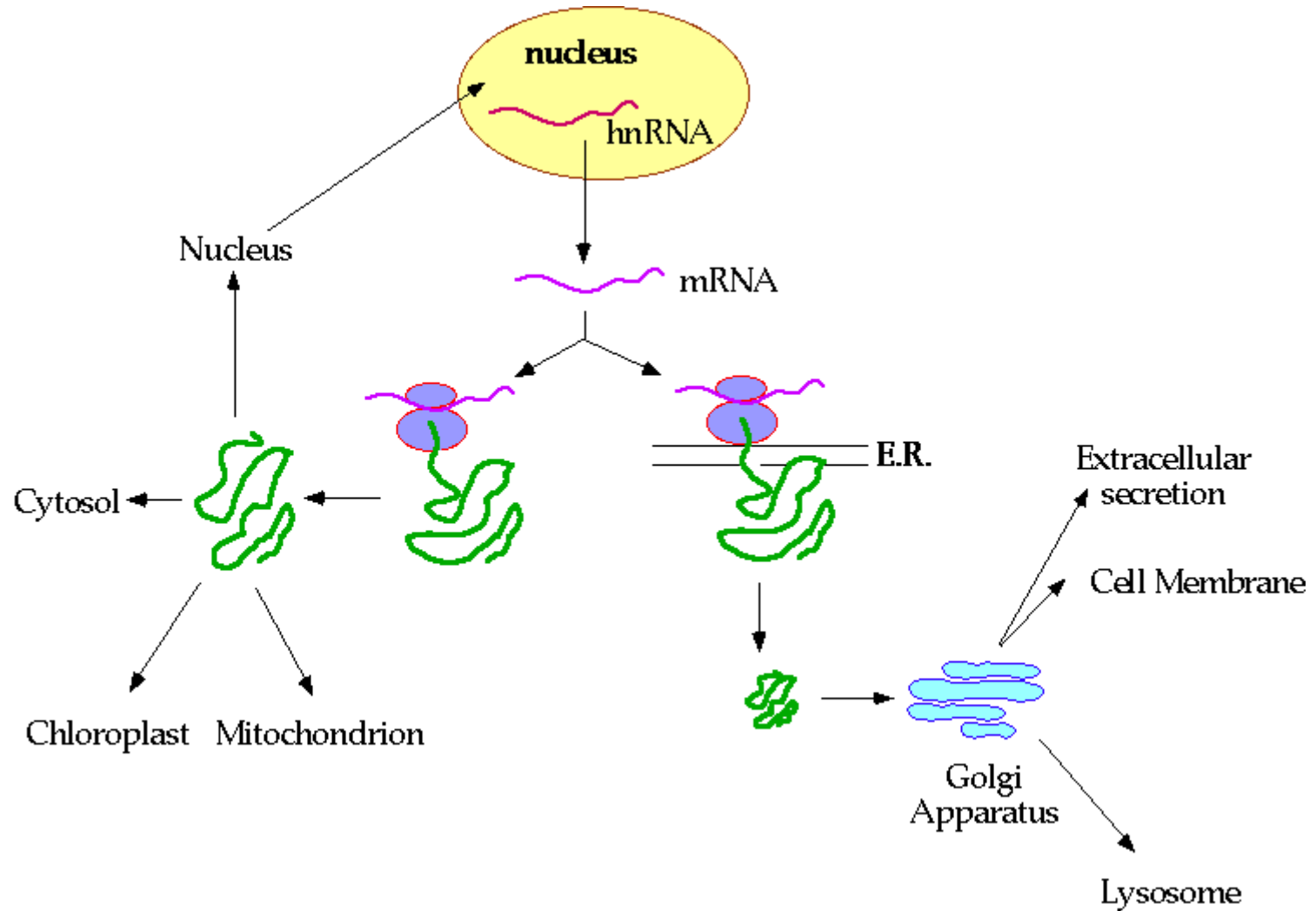
Met Met Ile Thr Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala Thr Val Ala Gln Ala Ala Pro --

Figure 27-43

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Usmerjanje proteinov - evkarionti



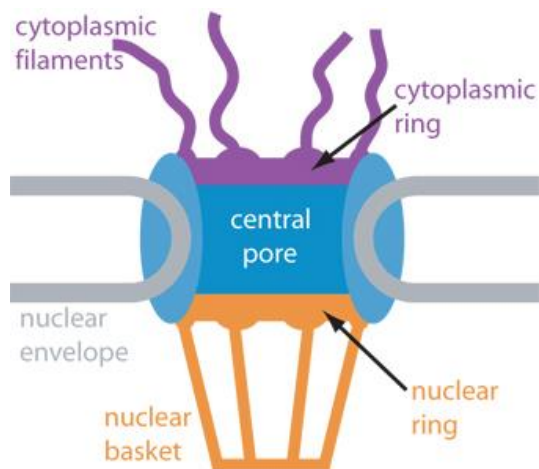
Usmerjanje proteinov v jedro

Prenos v jedro poteka preko jedrnih por.

Signal za prenos v jedro (NLS) se nahaja znotraj zaporedja jedrnih proteinov.

Tovor v jedro prenesejo **importini**, ki se nato prenesejo nazaj v citosol.

jedrna pora:



<http://www.ks.uiuc.edu/Research/npc/NPC.jpg>

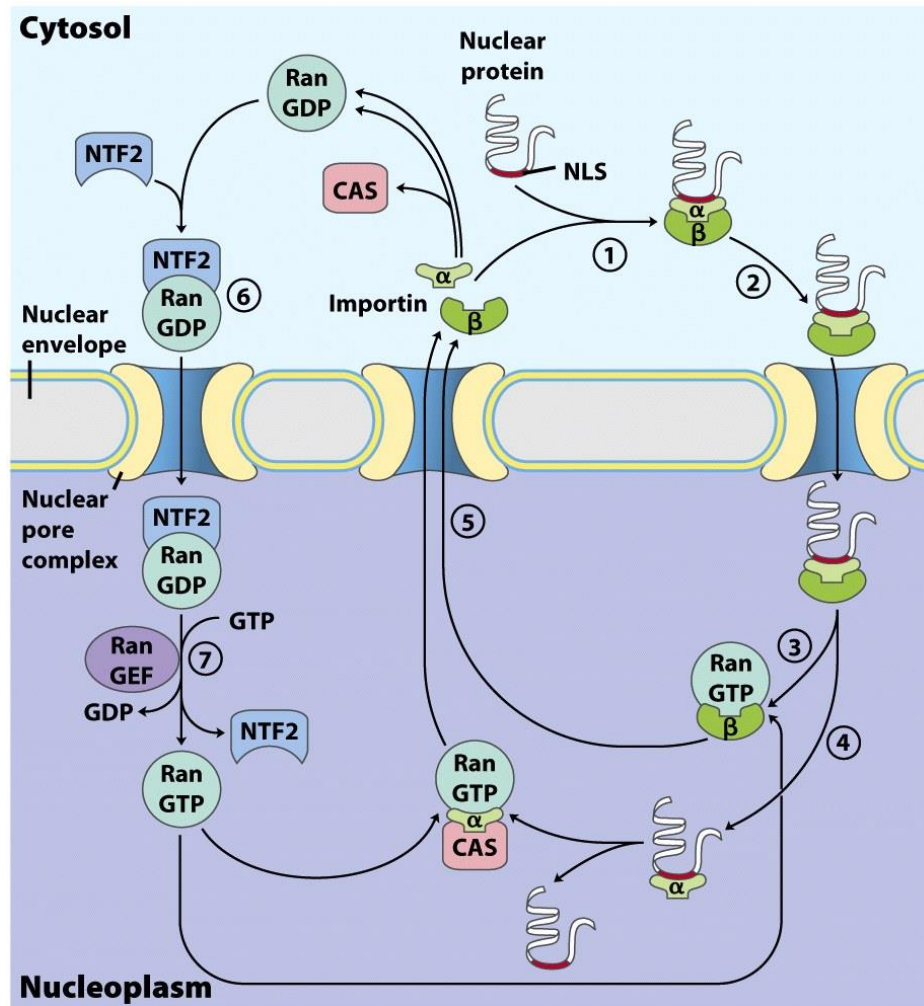


Figure 27-42a

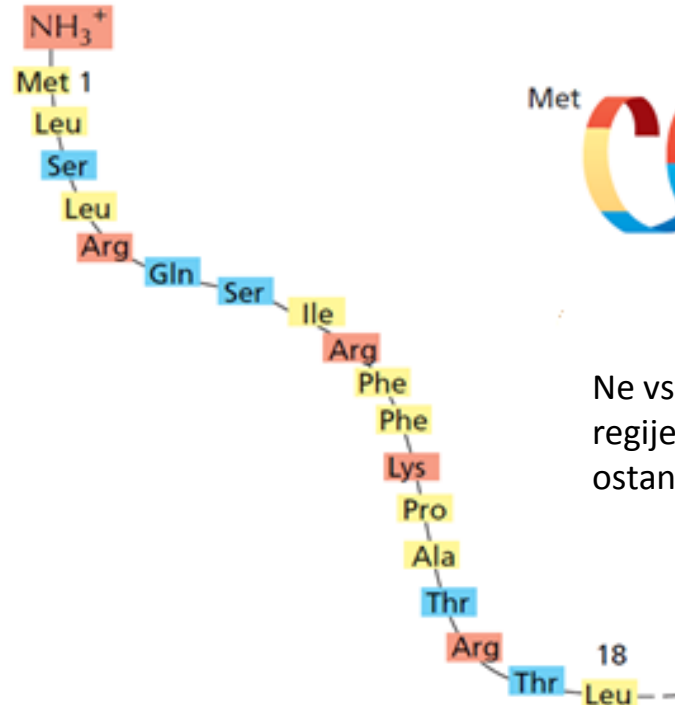
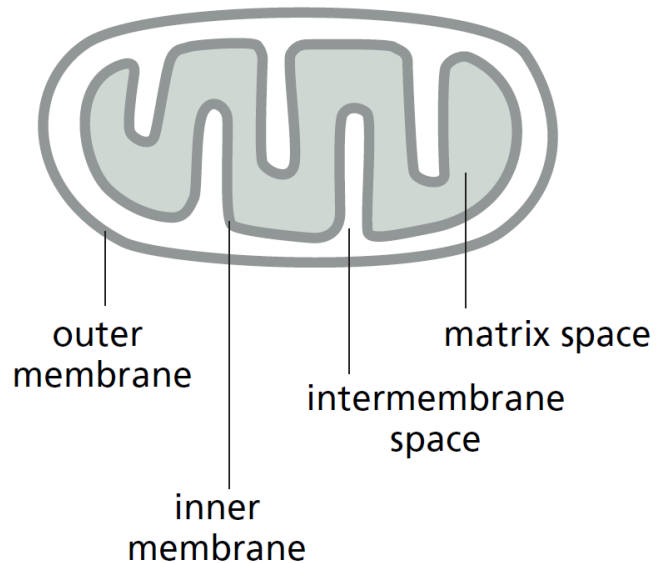
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Usmerjanje proteinov v mitohondrij

Večina mitohondrijskih proteinov je zakodiranih v jedrni DNA. Ti proteini se sintetizirajo v citosolu in vsebujejo N-končen α -vijačen signalni motiv za prenos v mitohondrij.

MITOCHONDRION

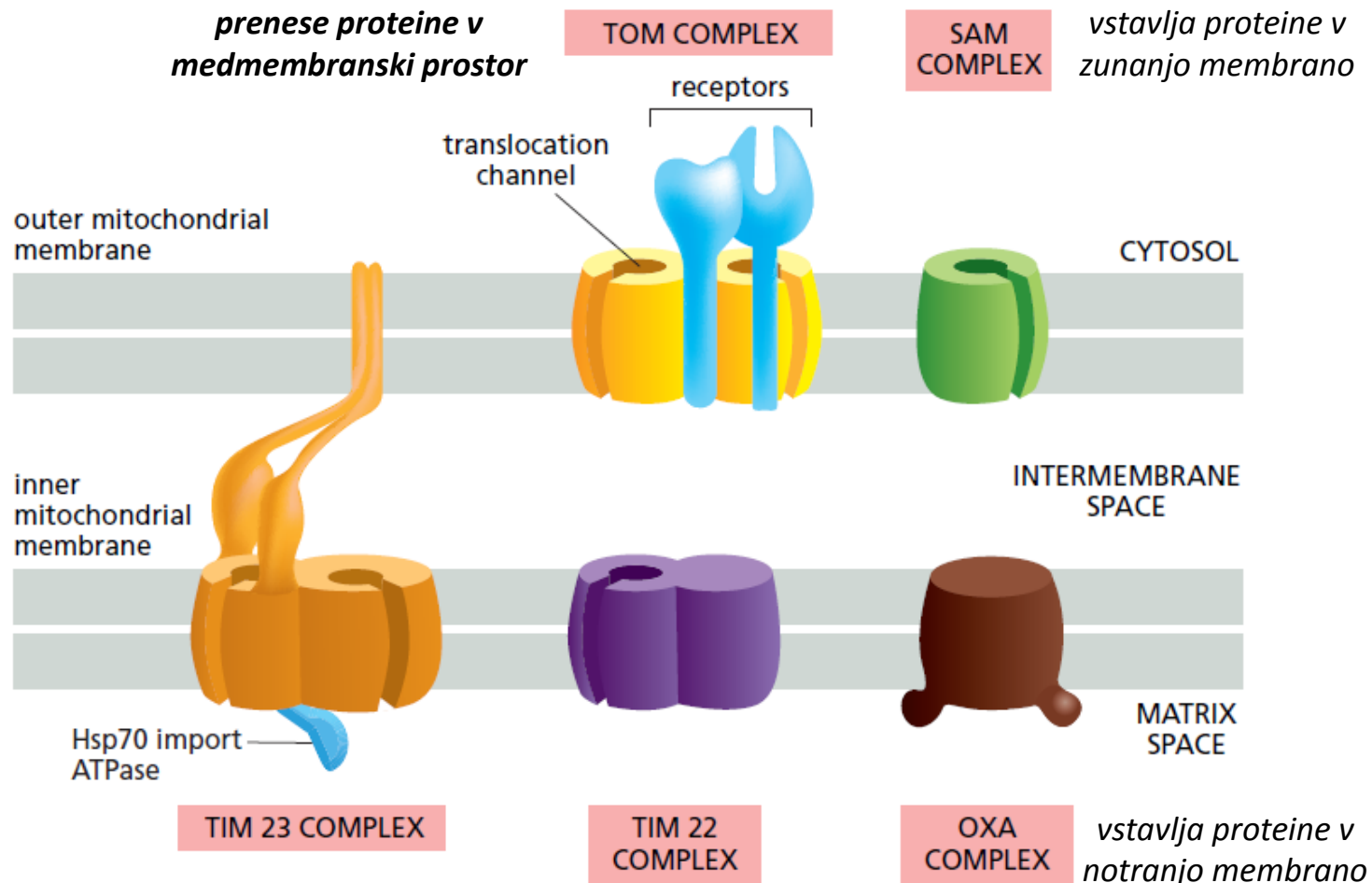
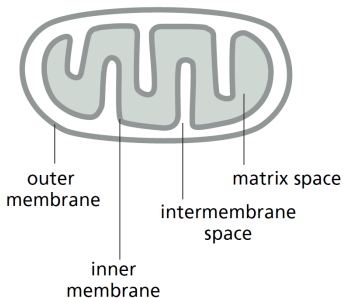


Ne vsebuje dolge hidrofobne regije, ampak vzorec bazičnih ostankov na isti strani vijačnice.

Usmerjanje proteinov v mitohondrij

Večina mitohondrijskih proteinov je zakodiranih v jedrni DNA. Ti proteini se sintetizirajo v citosolu in vsebujejo N-končen α -vijačen signalni motiv za prenos v mitohondrij.

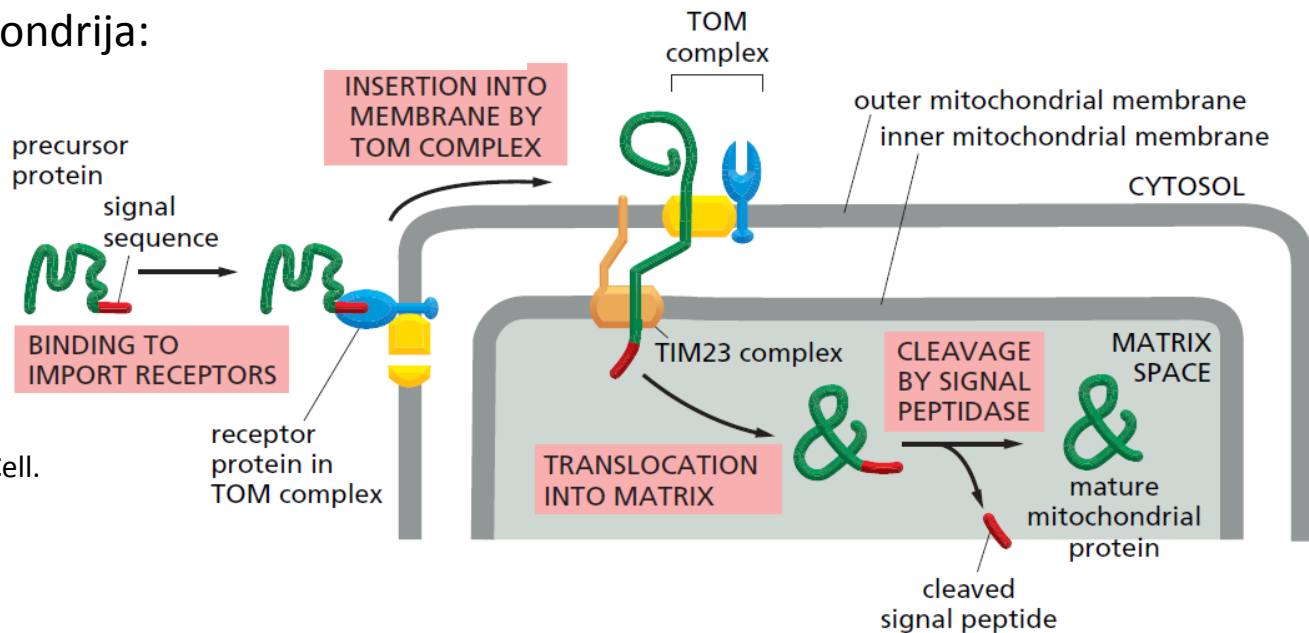
MITOCHONDRION



preneseta proteine v matriks

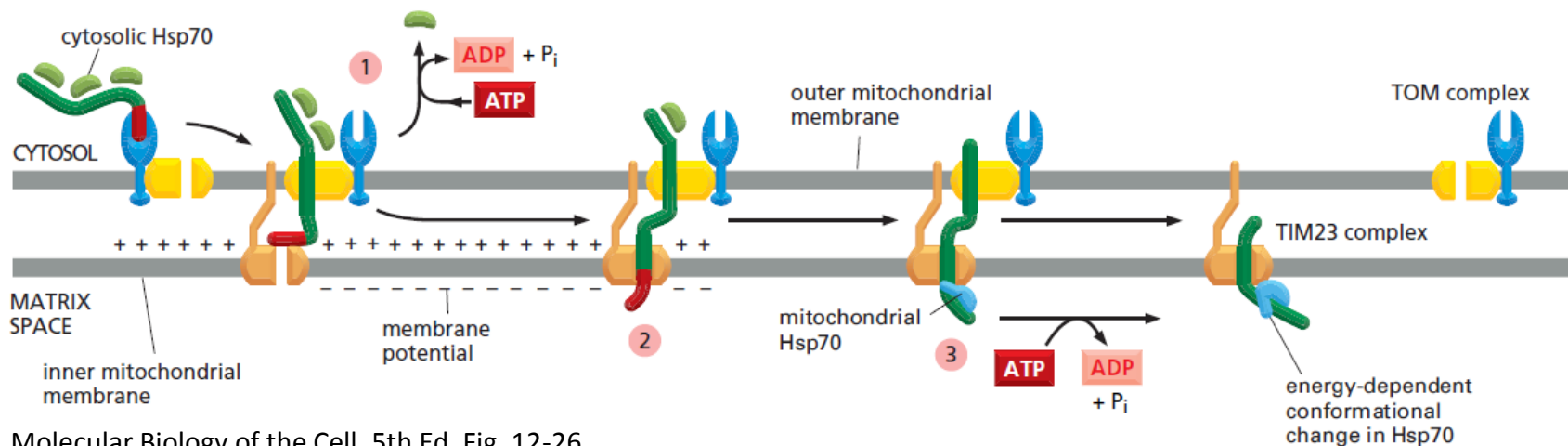
Usmerjanje proteinov v mitohondrij

Prenos v matriks mitohondrija:



Alberts. Molecular Biology of the Cell. 5th Ed. Fig. 12-25

Proteini se prenesejo v **razviti** obliki ob energiji hidrolize ATP in transmembranskega potenciala.



Alberts. Molecular Biology of the Cell. 5th Ed. Fig. 12-26

Usmerjanje proteinov - evkarionti

Prenos zunajceličnih in lizosomskih proteinov

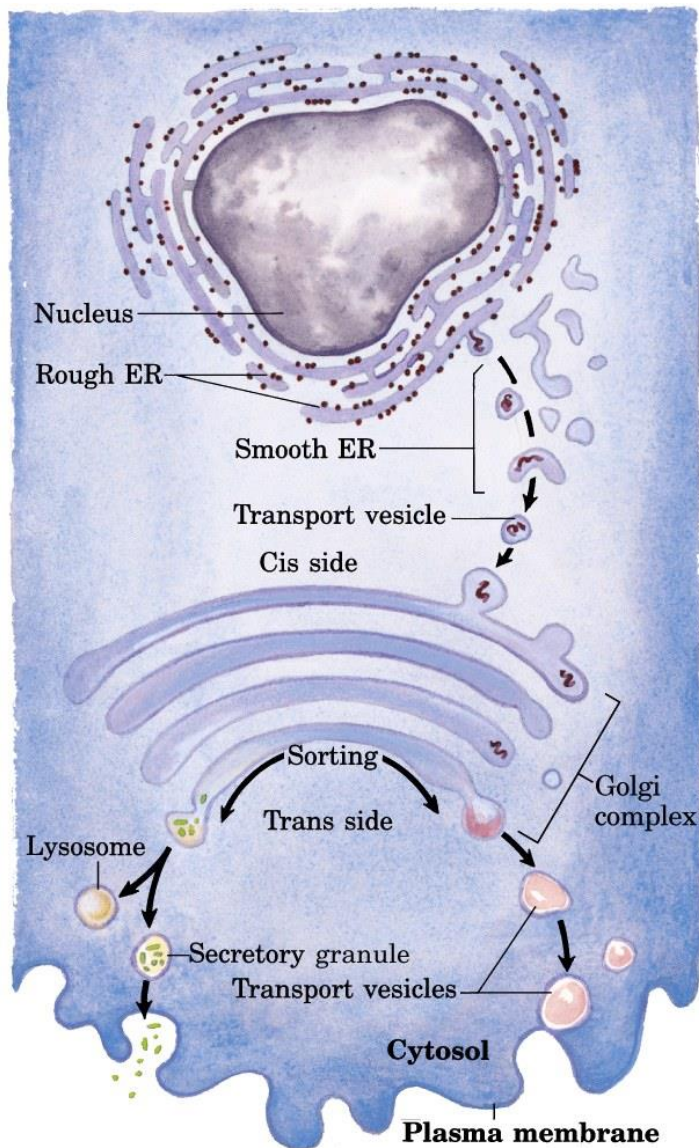


Figure 27-40
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Usmerjanje proteinov v ER

Prenos proteinov v ER poteka kotranslacijsko.

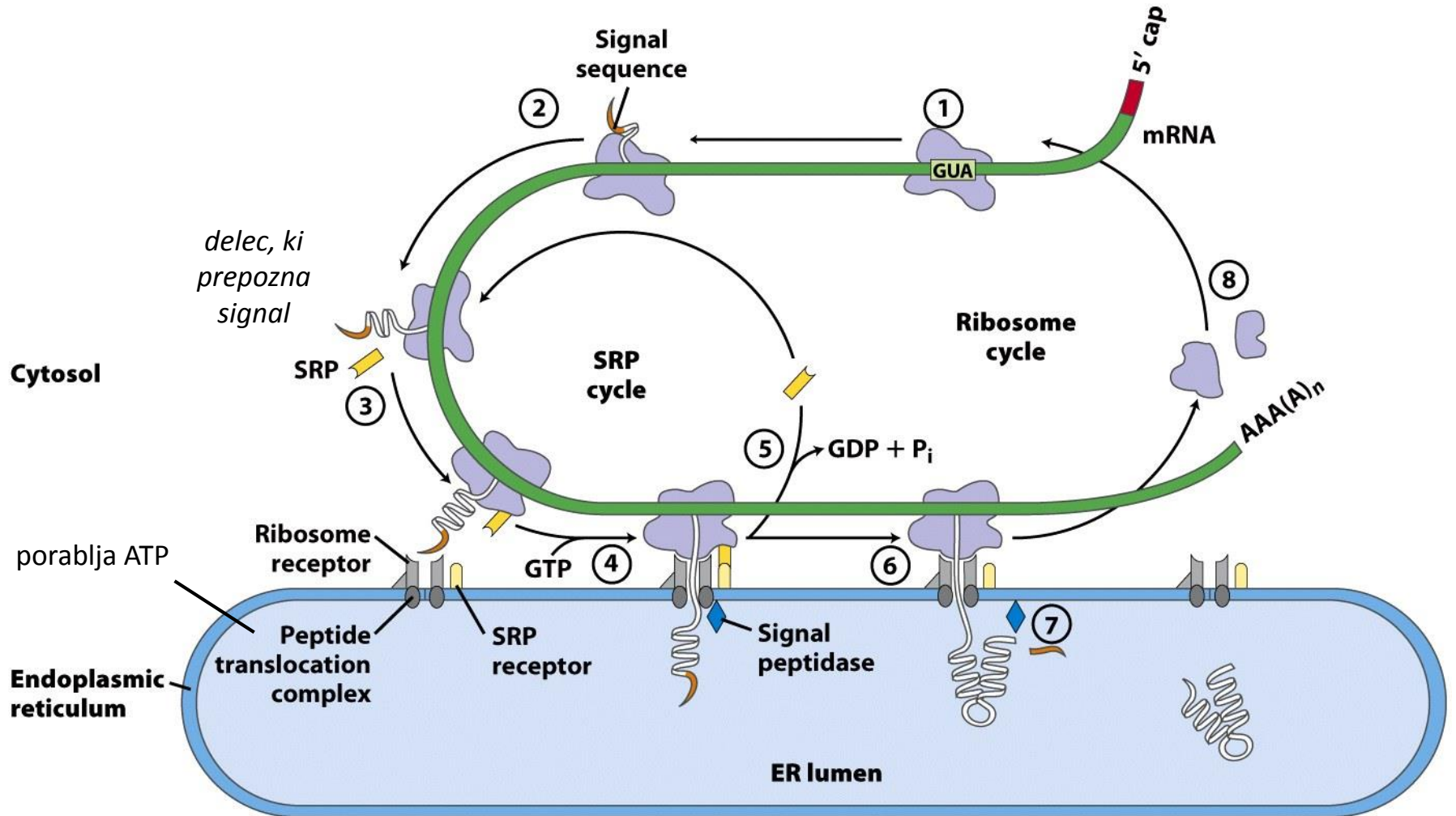
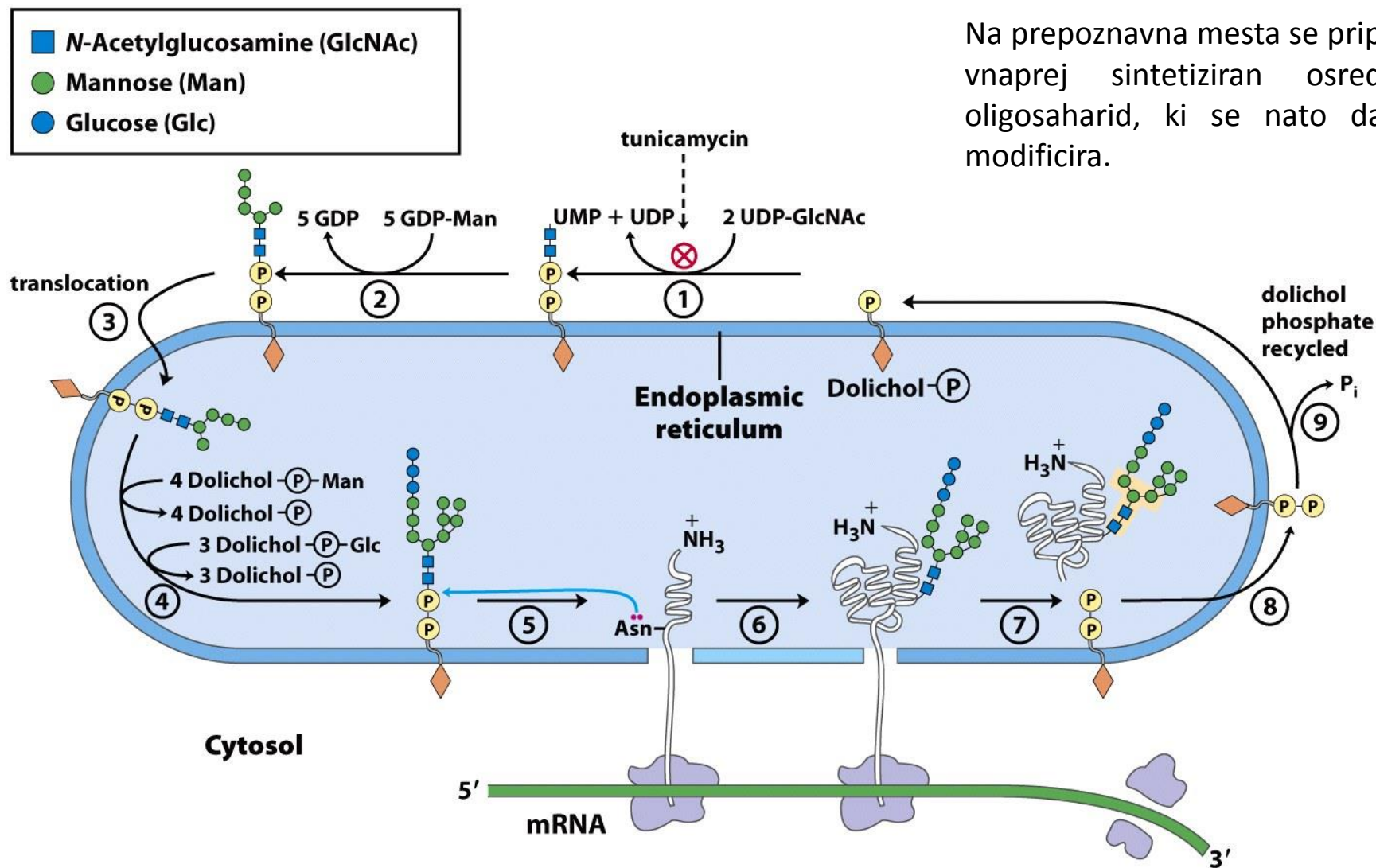


Figure 27-38

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

N-glikozilacija proteinov



Na prepoznavna mesta se pripne vnaprej sintetiziran osrednji oligosaharid, ki se nato dalje modificira.

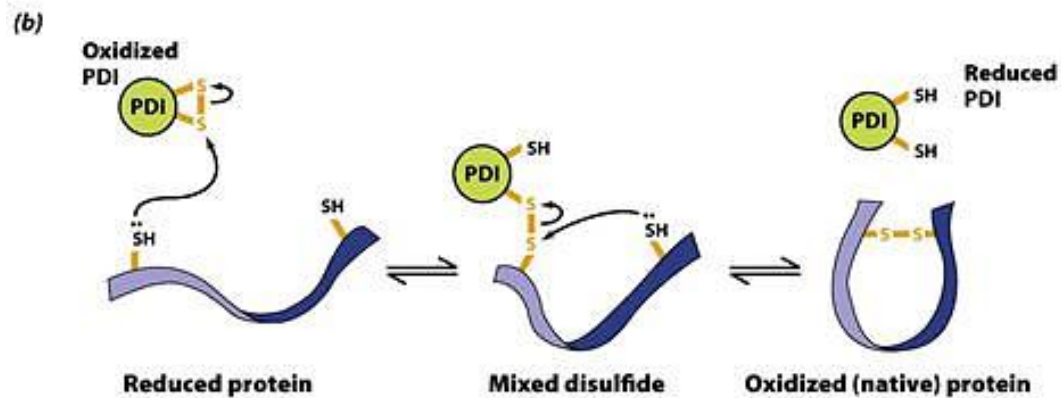
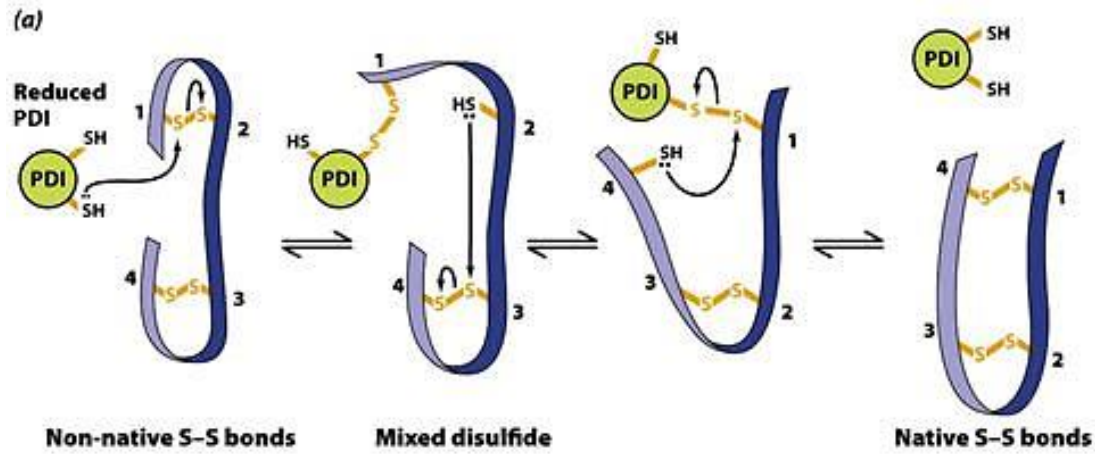
Figure 27-39

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

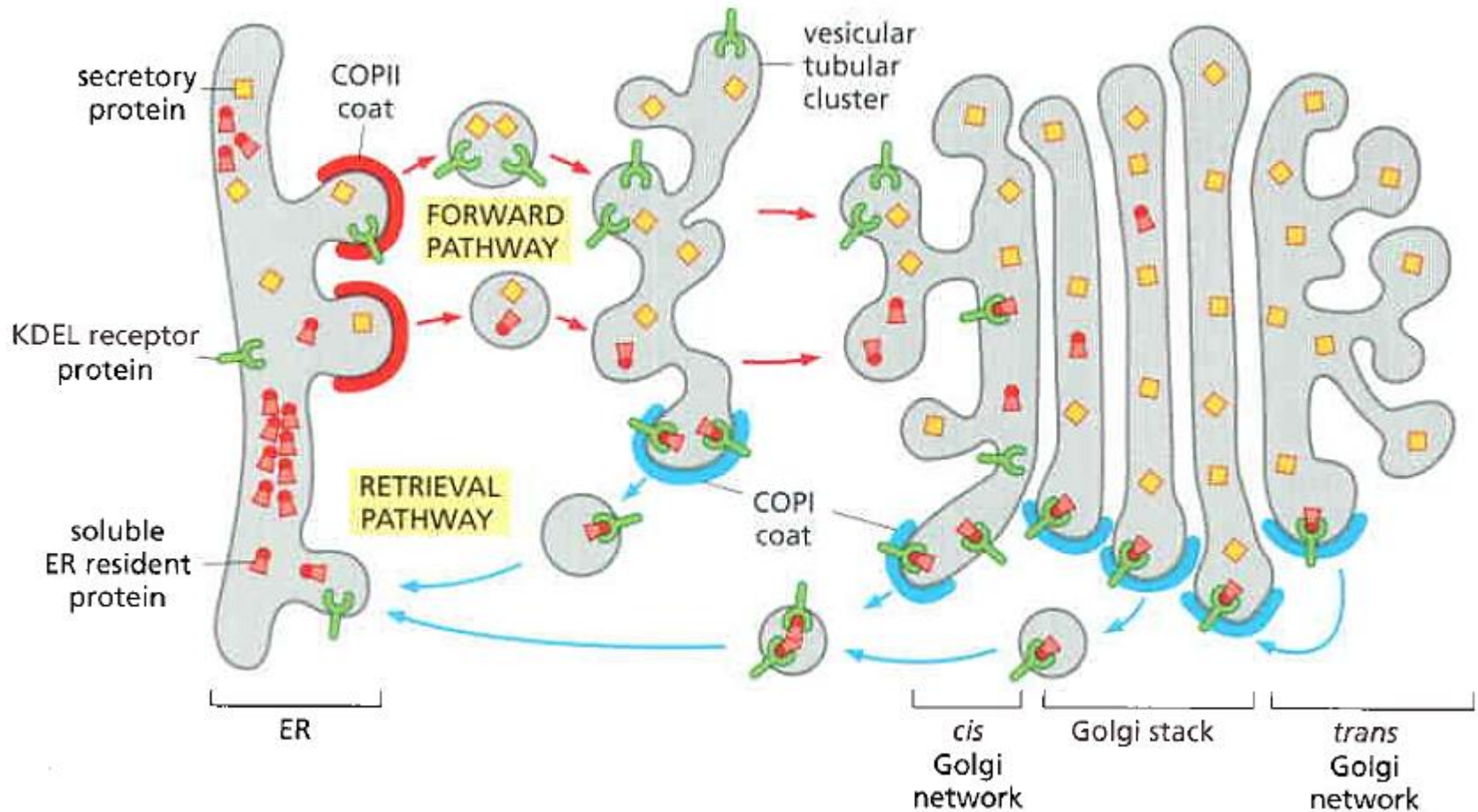
Tvorba disulfidnih vezi

Tvorbo pravih S-S vezi v ER katalizira encim protein disulfid izomeraza (PDI).



Vezikularni transport iz ER v GA

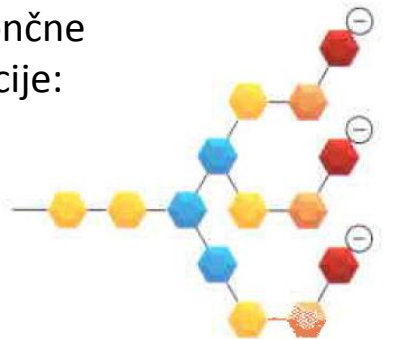
Ko so proteini pravilno zvit, se preko veziklov transportirajo v Golgijev aparat. ER-rezidentni proteini se vrnejo v ER preko specifičnega receptorja KDEL.



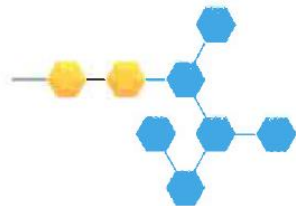
Glikozilacija proteinov v GA

V Golgijevem aparatu potekajo nadaljnje modifikacije glikozilacije proteinov (N-glikozilacija, O-glikozilacija, dodajanje glikozaminoglikanov, fosforilacija manoze → signal za lizosom).

Primeri končne N-glikozilacije:



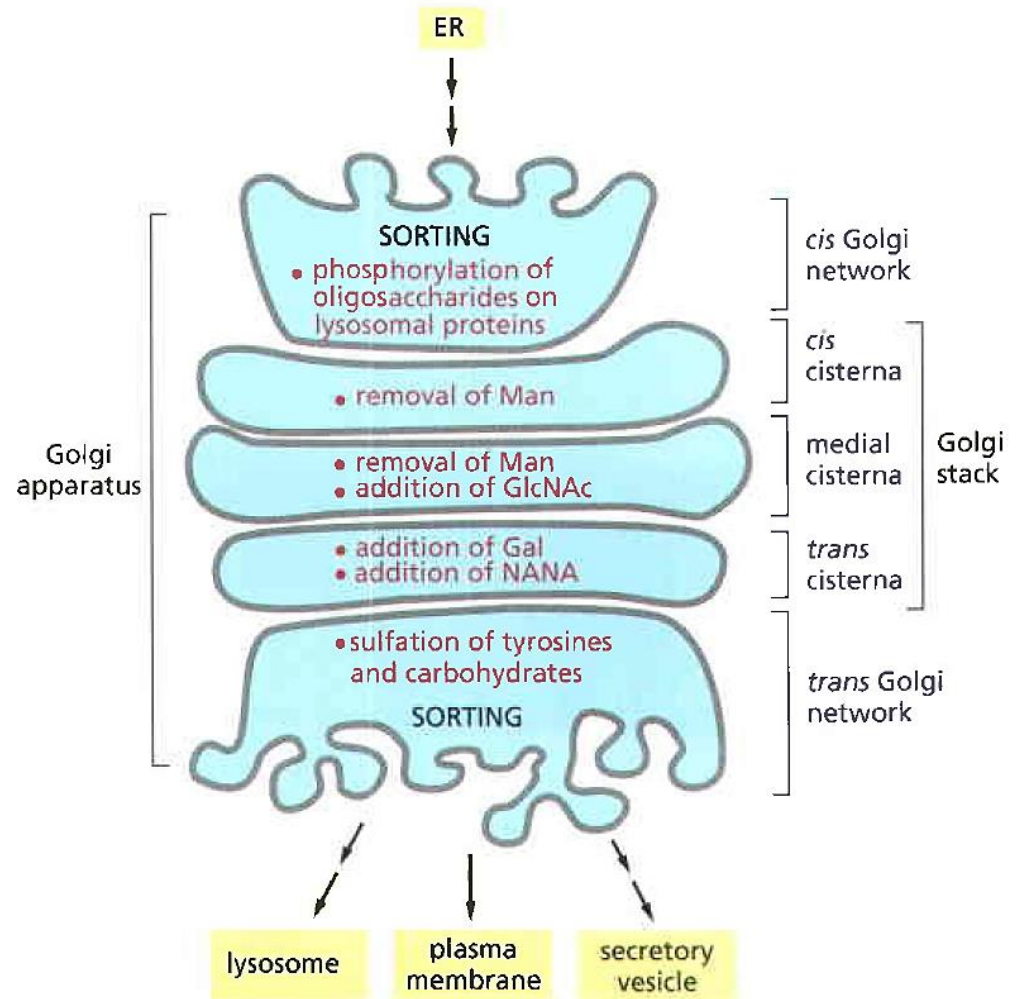
(B) COMPLEX OLIGOSACCHARIDE



(C) HIGH-MANNOSE OLIGOSACCHARIDE

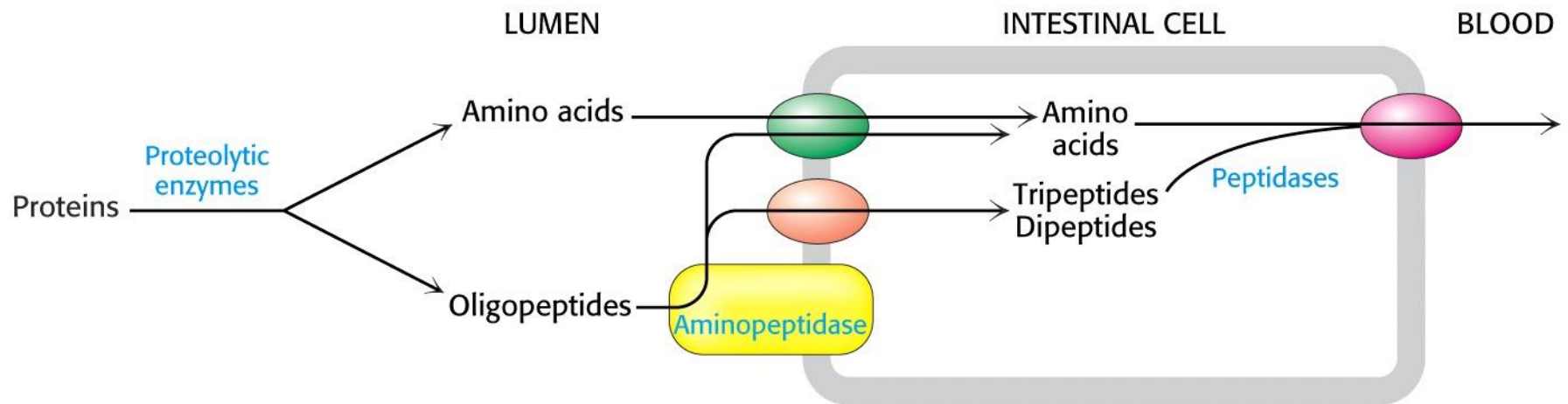
KEY

- = N-acetylglucosamine (GlcNAc)
- = mannose (Man)
- = galactose (Gal)
- = N-acetylneuraminic acid (sialic acid, or NANA)



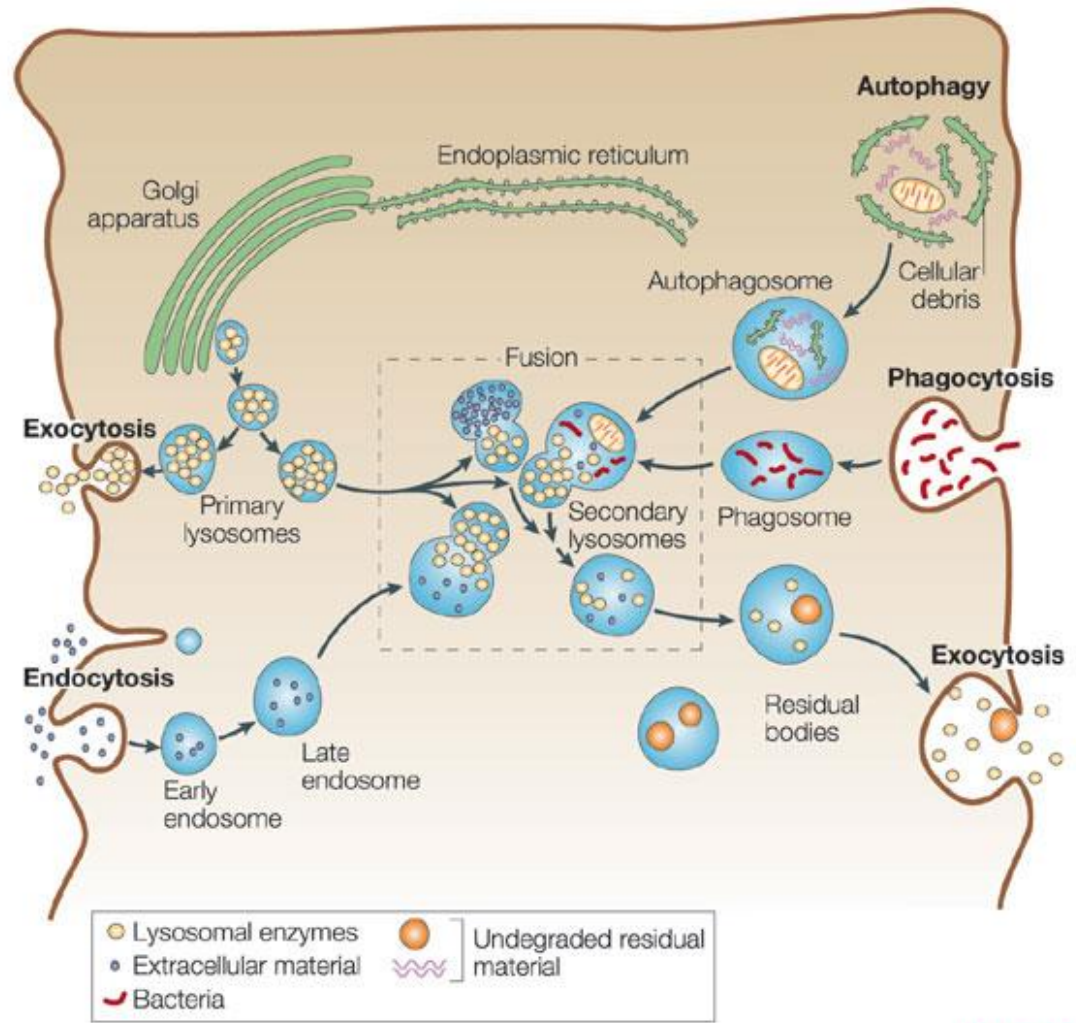
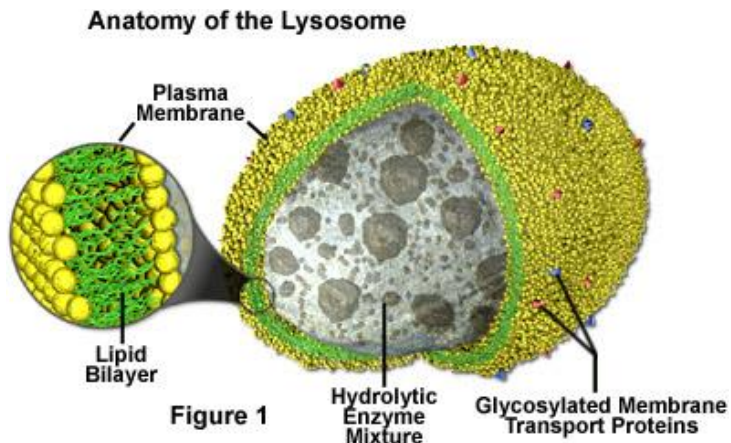
Razgradnja proteinov

Prehrambeni proteini se razgradijo v črevesju in prenesejo preko celic črevesnega epitelijskega tkiva v kri v obliki aminokislin in krajših peptidov.



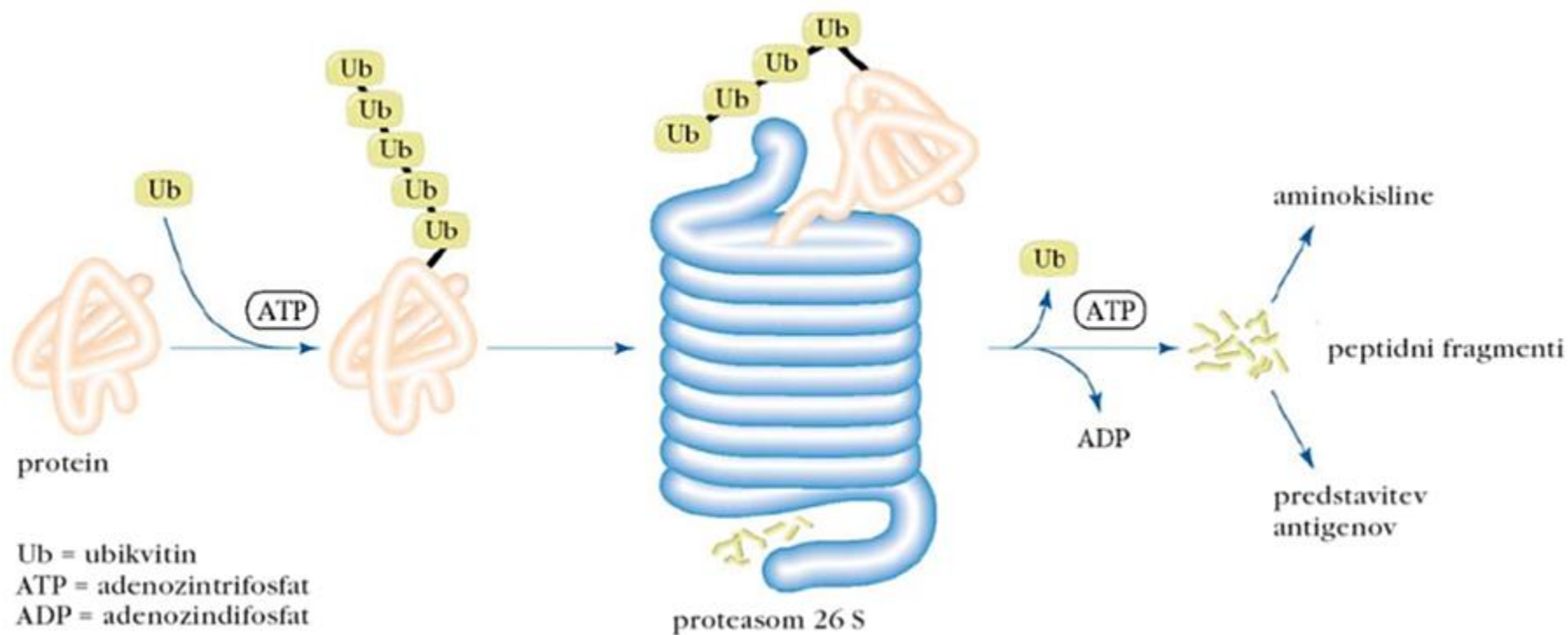
Razgradnja proteinov

Endocitirani proteini se razgradijo v endolizosomih.



Razgradnja proteinov

Znotrajcelični proteini se razgradijo v proteolitičnem kompleksu, imenovanem **proteasom**. Za usmerjanje v proteasom se proteini označijo z majhnim proteinom **ubikvitinom**. Proces je odvisen od ATP.



Razgradnja proteinov

Stabilnost proteinov je pogojena z aminokislino na N-koncu

TABLE 23.1 Dependence of the half-lives of cytosolic yeast proteins on the nature of their amino-terminal residues

Highly stabilizing residues

($t_{1/2} > 20$ hours)

Ala	Cys	Gly	Met
Pro	Ser	Thr	Val

Intrinsically destabilizing residues

($t_{1/2} = 2$ to 30 minutes)

Arg	His	Ile	Leu
Lys	Phe	Trp	Tyr

Destabilizing residues after chemical modification

($t_{1/2} = 3$ to 30 minutes)

Asn	Asp	Gln	Glu
-----	-----	-----	-----

ornitin dekarboksilaza – 11 min

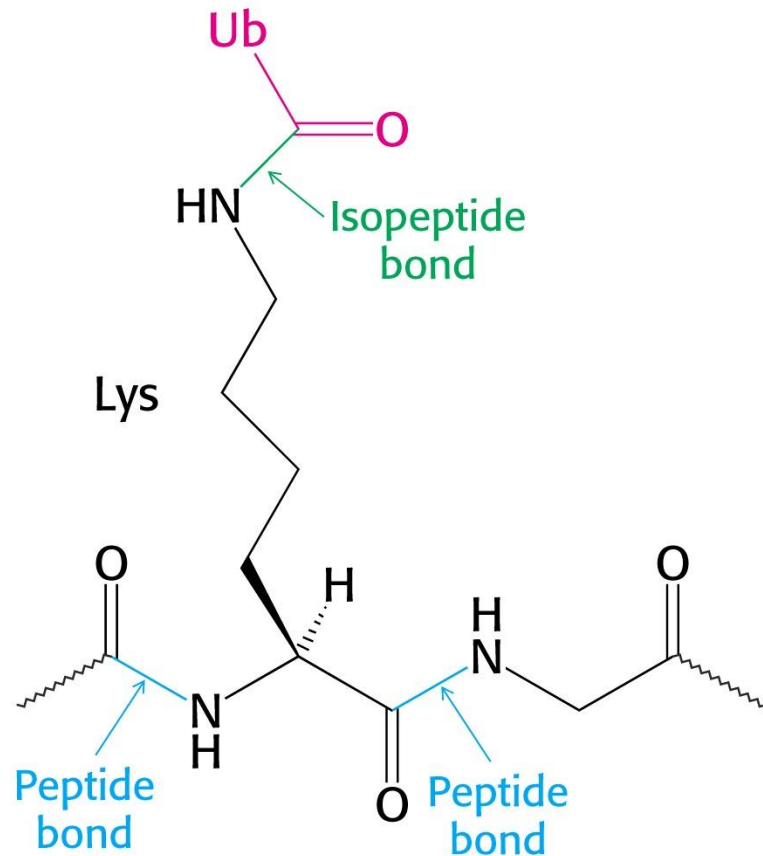
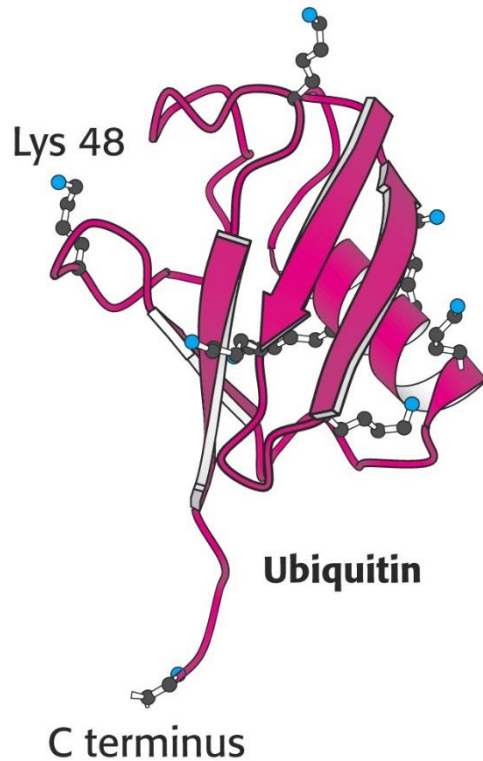
hemoglobin – celotna življenjska doba eritrocita

kristalin v lečah oči – celotna življenjska doba človeka

Source: J. W. Tobias, T. E. Schrader, G. Rocap, and A. Varshavsky. *Science* 254(1991):1374.

Razgradnja proteinov

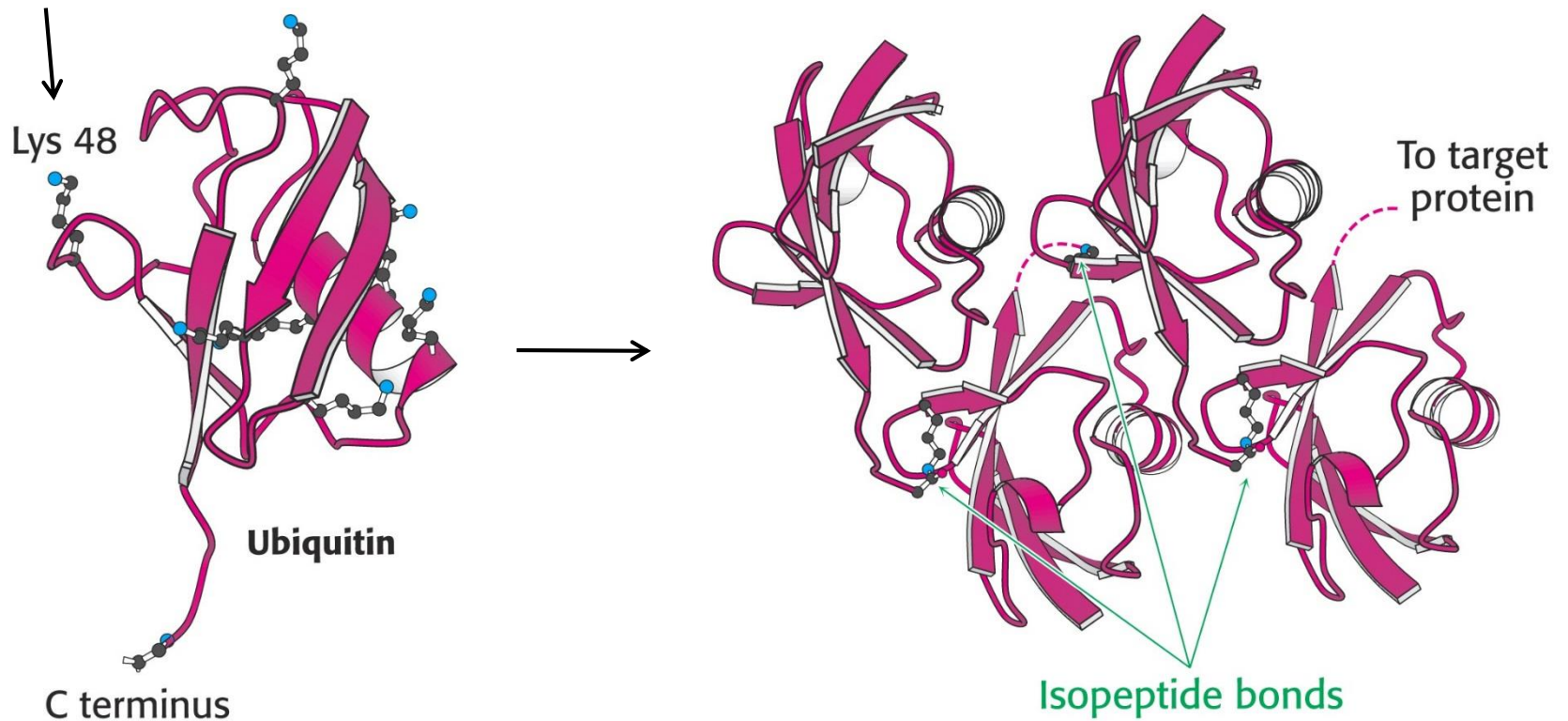
Protein se za razgradnjo označi s poliubikvitinacijo – pripenjanjem večih molekul proteina ubikvitina. Ub se na protein pripne preko **izopeptidne vezi**.



Razgradnja proteinov

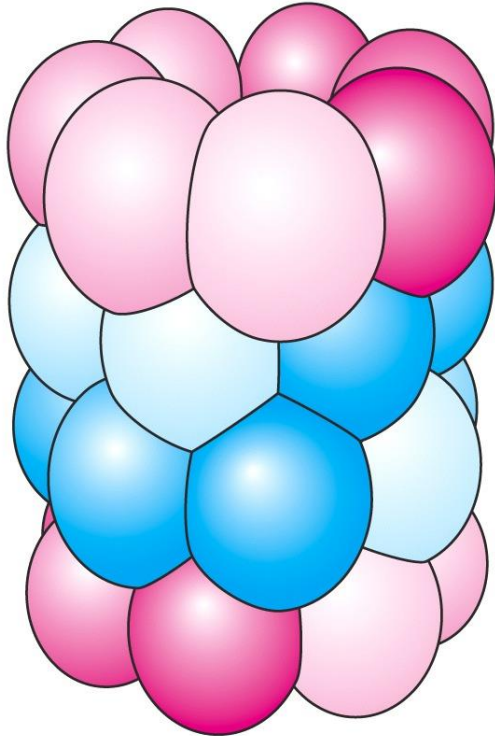
Protein se za razgradnjo označi s poliubikvitinacijo – pripenjanjem večih molekul proteina ubikvitina. Ub se na protein pripne preko **izopeptidne vezi**.

nova molekula Ub



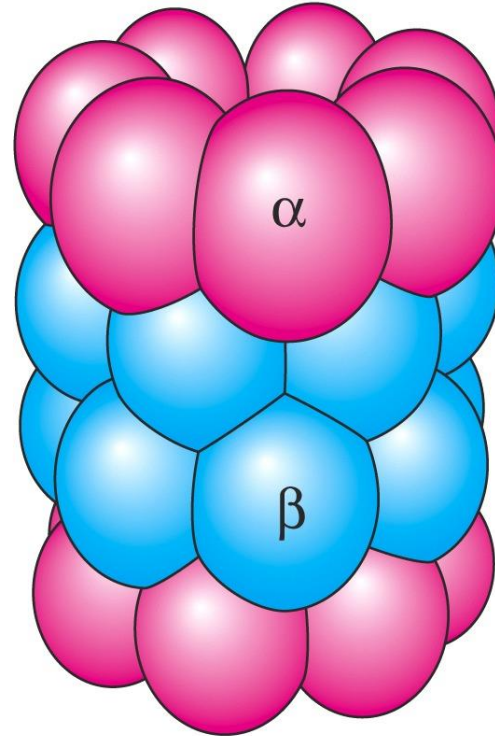
Razgradnja proteinov

Struktura 20S proteasoma



Eukaryotic proteasome

sedem različnih α podenot
sedem različnih β podenot

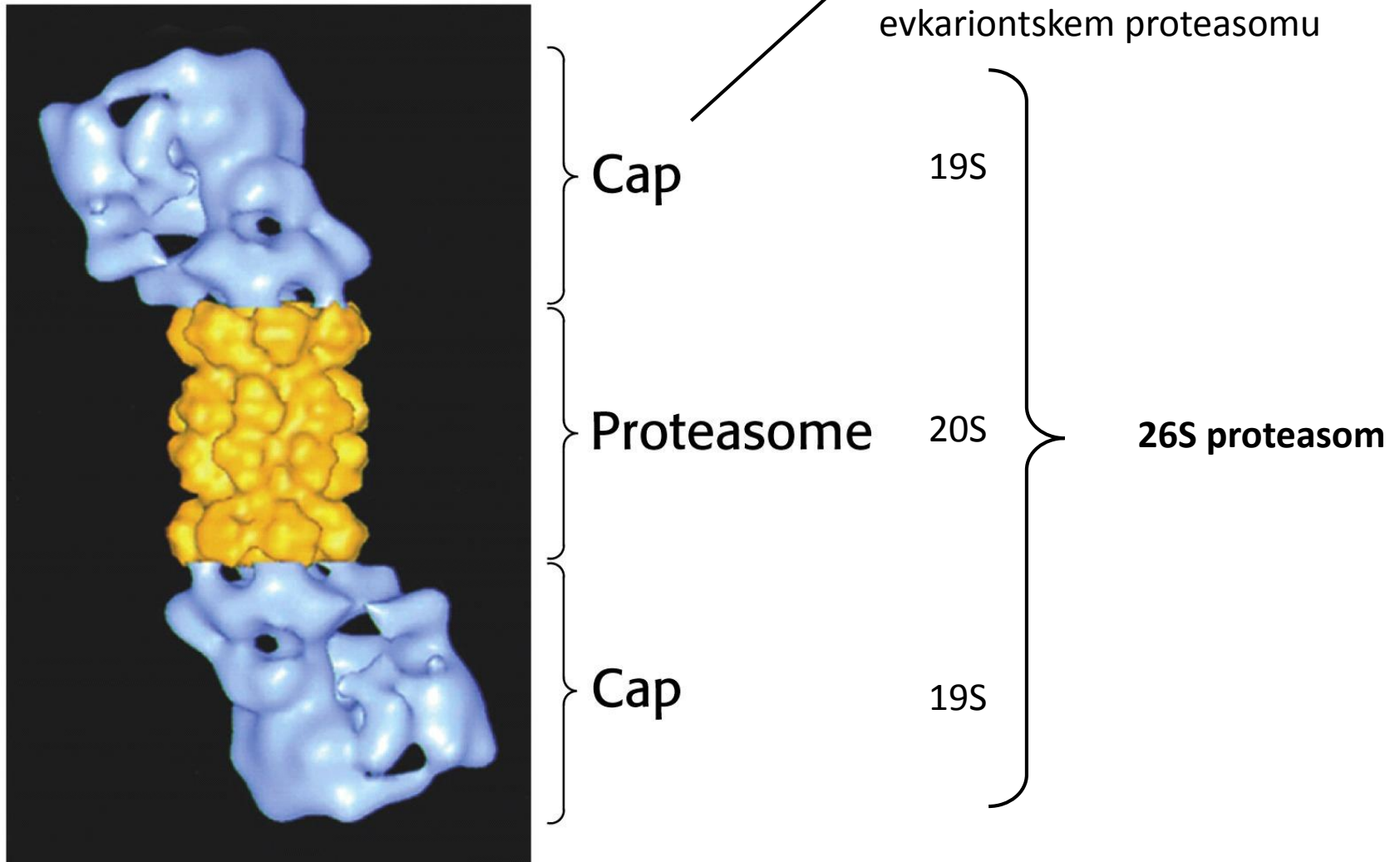


Archaeal proteasome

en tip α in β podenote
ni ubikvitinacije substratov

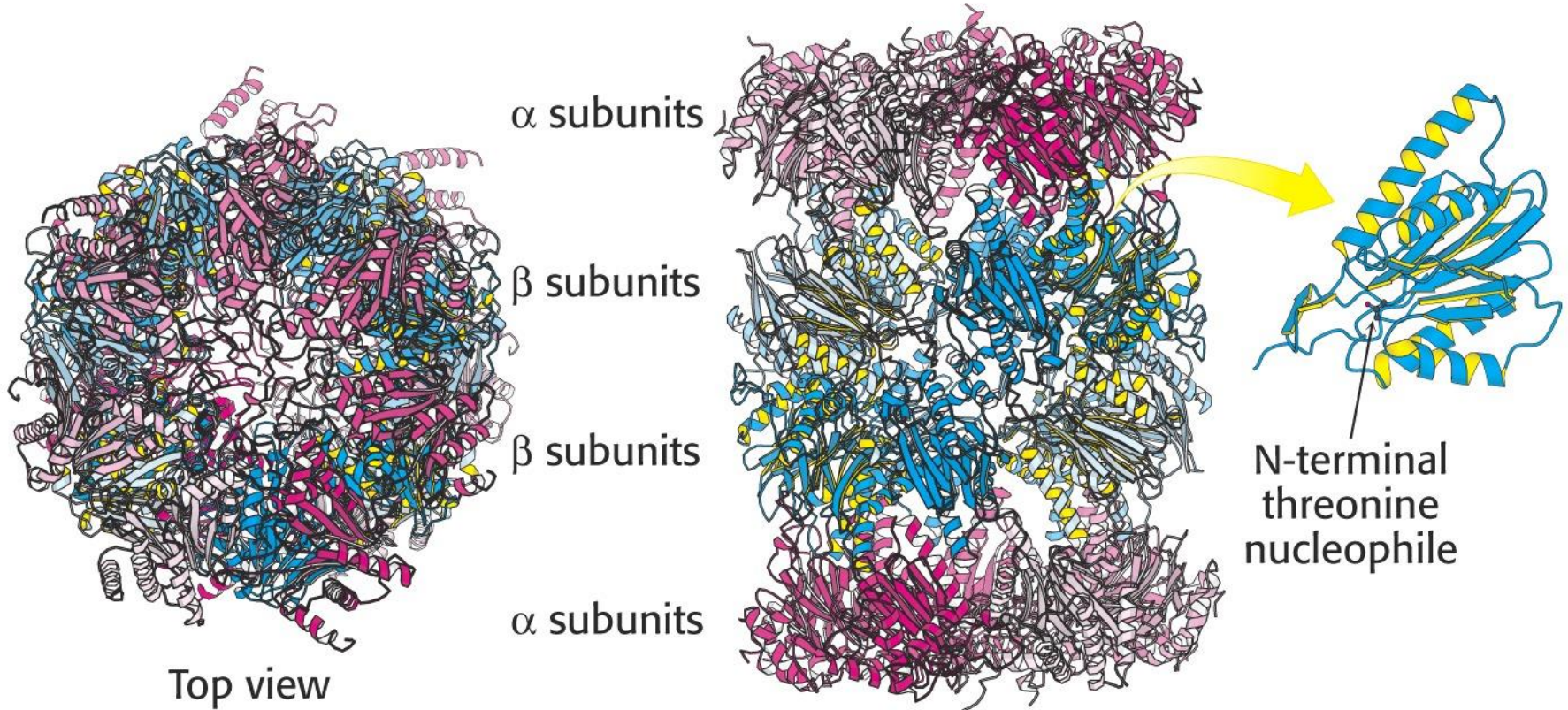
Razgradnja proteinov

Struktura proteasoma:



Razgradnja proteinov

Struktura 20S proteasoma:



α podenote – strukturna vloga
 β podenote – katalitična aktivnost

Razgradnja proteinov

Delovanje proteasoma:

