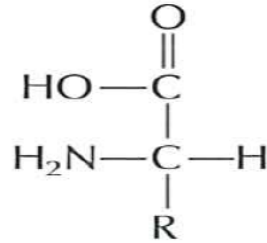


ΑΜΙΝΟΞΕΑ

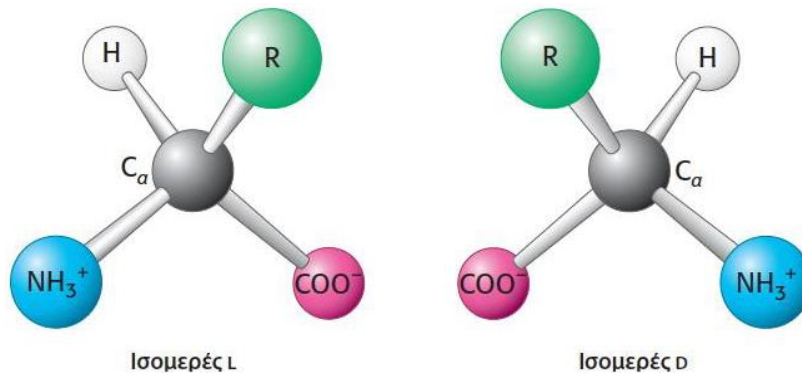
Τα αμινοξέα είναι οργανικές ενώσεις που περιέχουν:

- Αμινομάδα, $-NH_2$.
- Καρβοξύλιο, $-COOH$.

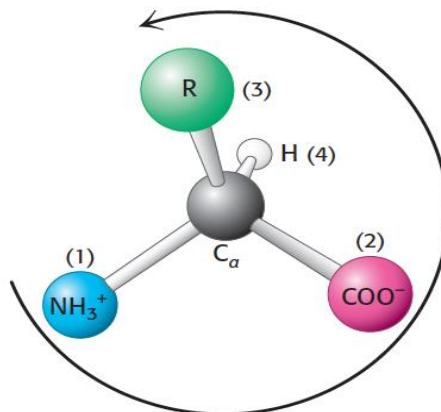
Τα αμινοξέα που συναντώνται στις πρωτεΐνες είναι **α - αμινοξέα**, δηλαδή η αμινομάδα βρίσκεται στον άνθρακα που είναι συνδεδεμένος στη θέση α , ως προς το καρβοξύλιο:



Στα α - αμινοξέα, εκτός από τη Γλυκίνη, ο α - άνθρακας είναι ασύμμετρος, δηλαδή είναι συνδεδεμένος με τέσσερις διαφορετικούς υποκαταστάτες. Επομένως, για κάθε αμινοξύ υπάρχουν δύο **οπτικά ισομερή**:



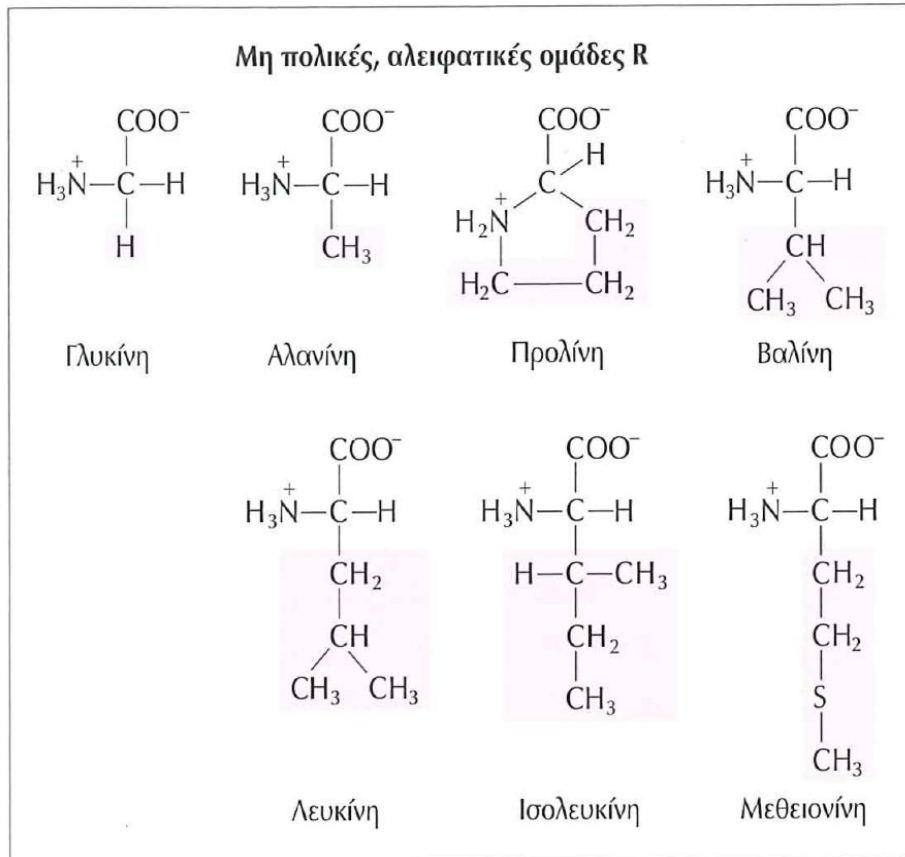
Από τα δύο οπτικά ισομερή, στις πρωτεΐνες βρίσκεται η **L - μορφή**:



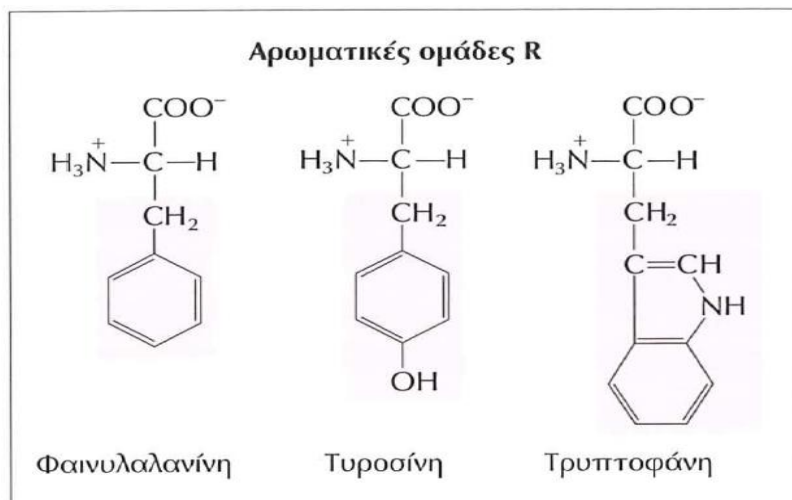
Τα αμινοξέα διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την **πλευρική ομάδα - R**. Το μέγεθος, το σχήμα και η πολικότητα της πλευρικής ομάδας καθορίζουν τις χημικές ιδιότητες του κάθε αμινοξέος.

Με κριτήρια το μέγεθος, το σχήμα και την πολικότητα της πλευρικής ομάδας, τα είκοσι βασικά αμινοξέα των πρωτεϊνών ταξινομούνται ως εξής:

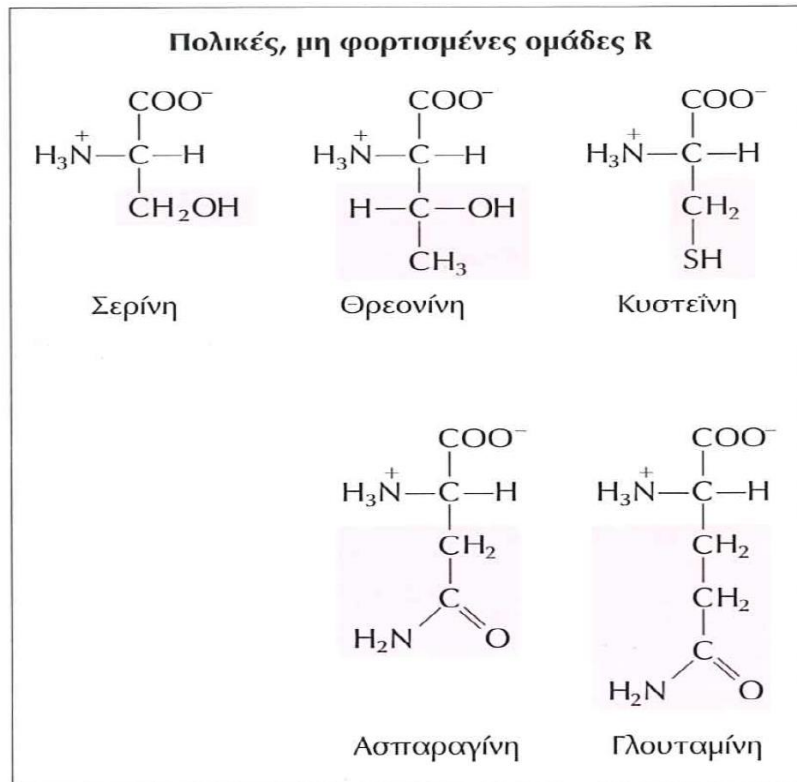
- **Μη πολικά – Μη φορτισμένα.** Οι πλευρικές ομάδες σταθεροποιούν την δομή της πρωτεΐνης με υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις. Εξαιρέση αποτελεί η **Γλυκίνη**.



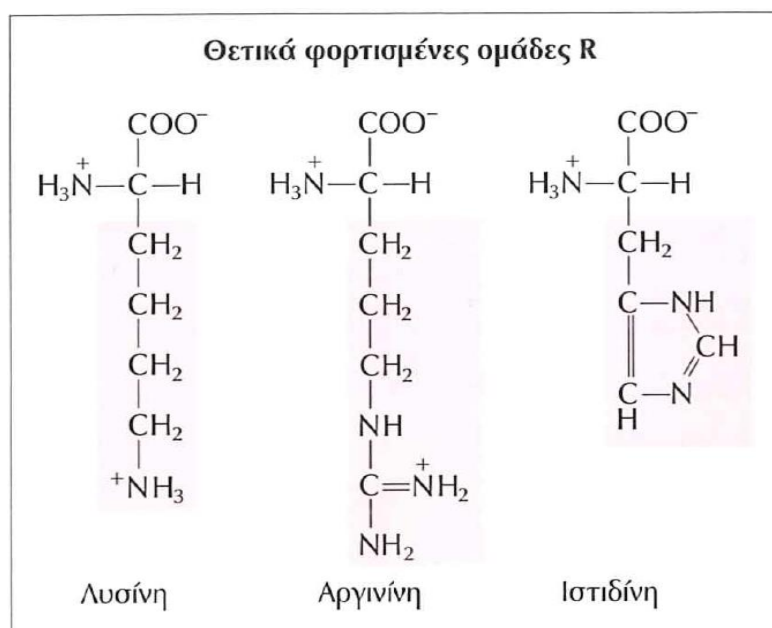
- **Αρωματικά.** Οι πλευρικές ομάδες τους είναι σχετικά μη πολικές & υδρόφοβες. Η Τρυπτοφάνη και η Τυροσίνη και σε πολύ μικρότερο βαθμό η Φαινυλαλανίνη απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία. Αυτή η ιδιότητα χαρακτηρίζει και τις περισσότερες από τις πρωτεΐνες.



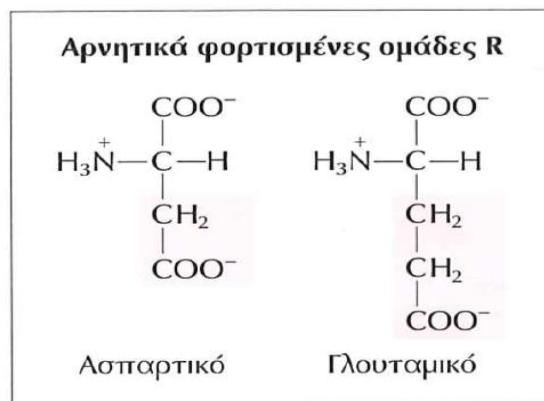
- Πολικά – Μη φορτισμένα.** Οι πλευρικές ομάδες τους μπορούν να σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου με μόρια H_2O , δηλαδή είναι υδατοδιαλυτές. Η **Κυστεΐνη**, οξειδώνεται εύκολα σε **Κυστίνη**, η οποία είναι εξαιρετικά υδρόφοβη. Για την ακρίβεια, δύο μόρια Κυστεΐνης συνδέονται με **δισουλφιδικό δεσμό**. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η περαιτέρω σταθεροποίηση των πρωτεϊνικών δομών.



- Θετικά Φορτισμένα.** Οι πλευρικές αλυσίδες περιέχουν αζωτούχες ομάδες, με συνέπεια να είναι δέκτες πρωτονίων.



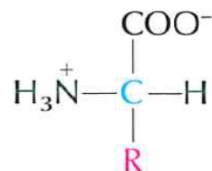
- **Αρνητικά Φορτισμένα.** Στις πλευρικές ομάδες βρίσκεται καρβοξύλιο.



Εκτός από τα είκοσι βασικά αμινοξέα, οι πρωτεΐνες μπορεί να περιέχουν αμινοξέα που δημιουργούνται με τροποποίηση βασικών αμινοξέων, όταν αυτά ενσωματωθούν στην αλυσίδα. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η 4 – υδροξυπρολίνη, η 5 – υδροξυλοσίνη, η 6 – N – μεθυλολουσίνη, το γ – καρβοξυγλουταμικό και η δεσμοσίνη, ενώ η ορνιθίνη και η κιτρουλίνη δεν βρίσκονται σε πρωτεΐνες αλλά επιτελούν σημαντικές λειτουργίες. Επίσης, η σεληνοκυστεΐνη εισάγεται κατά την πρωτεϊνοσύνθεση.

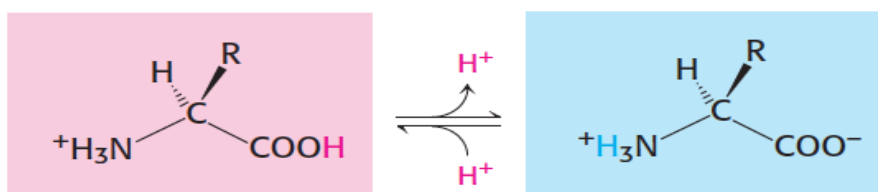
➤ Οξεοβασική Συμπεριφορά των Αμινοξέων

Τα αμινοξέα περιέχουν μια όξινη και μια βασική ομάδα, αμινομάδα και καρβοξύλιο, Για το λόγο αυτό, σε **ουδέτερο pH**, συμβαίνει μια ενδομοριακή οξεοβασική αντίδραση με αποτέλεσμα να μετατρέπονται σε **διπολικά**, ή **αμφοτερικά ιόντα**:

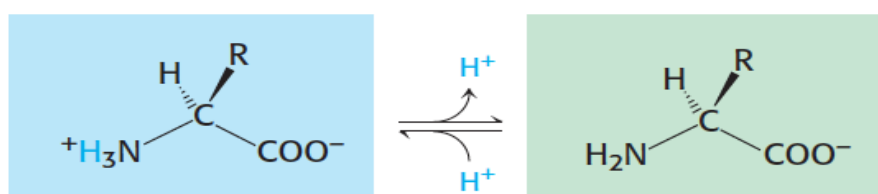


Τα αμφοτερικά αμινοξέα:

- σε **όξινο περιβάλλον**, πρωτονιώνονται και σχηματίζουν **κατιόντα**.

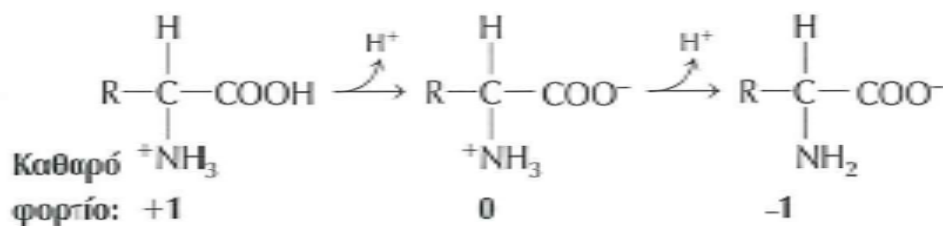


- σε **βασικό περιβάλλον**, αποπρωτονιώνονται και σχηματίζουν **ανιόντα**.

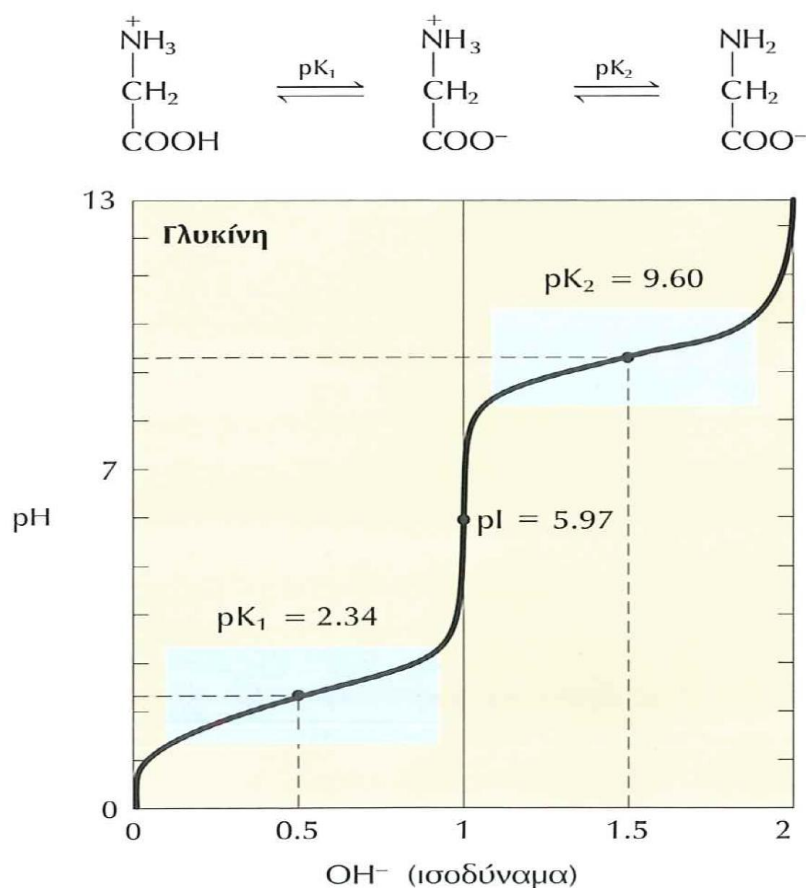


Ένα πλήρως πρωτονιωμένο αμινοξύ συμπεριφέρεται ως **διπρωτικό οξύ**, διότι διαθέτει τουλάχιστον δύο ομάδες που μπορούν να προσφέρουν πρωτόνια. Αν η πλευρική ομάδα είναι μη φορτισμένη, τότε το αμινοξύ αποπρωτονιώνεται σε δύο φάσεις:

- αρχικά, αποπρωτονιώνεται το καρβοξύλιο, $-\text{COOH}$, με το φορτίο να γίνεται από (+1) μηδέν (0), ενώ στη συνέχεια,
- αποπρωτονιώνεται η αμινομάδα, $-\text{NH}_3^+$, με το φορτίο να γίνεται (-1).



Στο διάγραμμα που ακολουθεί φαίνεται η **καμπύλη τιτλοποίησης**, για τη **Γλυκίνη**:



Στην καμπύλη τιτλοποίησης υπάρχουν δύο **ρυθμιστικές περιοχές**, μια σε κάθε φάση, άρα και αντίστοιχα **ισοδύναμα σημεία**, στα οποία εξισώνονται οι δότες με τους δέκτες πρωτονίων και μεγιστοποιείται η ρυθμιστική ικανότητα. Στις ρυθμιστικές περιοχές, ισχύει η **εξίσωση Henderson – Hasselbach**.

Εάν συγκριθούν οι τιμές pK_1 και pK_2 με τις τιμές pK του οξικού οξέος και μιας αμίνης, φαίνεται ότι τόσο η α – καρβοξυλομάδα όσο και η α – αμινομάδα του αμινοξέος είναι πολύ περισσότερο όξινες. Αυτό οφείλεται:

- στην απωστική δύναμη που ασκείται στο πρωτόνιο του καρβοξυλίου από την γειτονική NH_3^+ ,
- στην ελκτική δύναμη που δέχεται το πρωτόνιο της NH_3^+ , από το COO^- .

Επίσης, υπάρχει μια τιμή του pH , το λεγόμενο **ισοηλεκτρικό σημείο**, στην οποία έχει ολοκληρωθεί η αποπρωτονίωση του $COOH$ και ξεκινά η αποπρωτονίωση της NH_3^+ .

Εκεί, το καθαρό φορτίο είναι μηδέν. Ισχύει:

$$pI = \frac{1}{2}(pK_1 + pK_2).$$

Εάν η πλευρική ομάδα είναι φορτισμένη, η αποπρωτονίωση γίνεται σε τρεις φάσεις:

- αρχικά, αποπρωτονιώνεται το καρβοξύλιο, – $COOH$, με pK_1 ,
- στη συνέχεια, αποπρωτονιώνεται η πλευρική ομάδα, με pK_R ,
- στο τέλος, αποπρωτονιώνεται η αμινομάδα, – NH_3^+ , με pK_2 .

Το ισοηλεκτρικό σημείο ισούται με το ημίαθροισμα των pK αμέσως πριν και αμέσως μετά το μηδενισμό του καθαρού φορτίου. Δηλαδή:

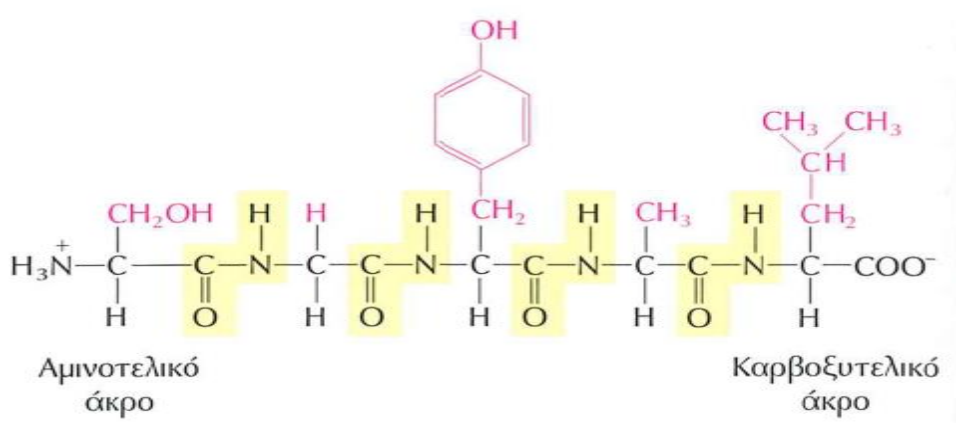
- $pI = \frac{1}{2}(pK_1 + pK_R)$, για αρνητική πλευρική ομάδα,
- $pI = \frac{1}{2}(pK_R + pK_2)$, για θετική πλευρική ομάδα.

Χαρακτηριστικές είναι οι καμπύλες τιτλοποίησης για το Γλουταμικό και την Ιστιδίνη.

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Οι πρωτεΐνες είναι πολυμερή των αμινοξέων. Ειδικότερα, δύο ή περισσότερα αμινοξέα συνδέονται ομοιοπολικά και δημιουργούν **πεπτιδικές αλυσίδες**, οι οποίες διπλώνουν σε ποικίλες διαμορφώσεις, ανάλογα με την αλληλουχία των αμινοξέων της αλυσίδας. Έτσι, δημιουργούνται οι πρωτεΐνες.

Τα πεπτίδια διαθέτουν **αμινοτελικό & καρβοξυτελικό άκρο**, ενώ γράφονται με αρχή το αμινοτελικό άκρο:



Η **οξεοβασική συμπεριφορά**, ενός **πεπτιδίου**, καθορίζεται:

- από τις λειτουργικές ομάδες των άκρων του, αλλά και
- το φορτίο των πλευρικών ομάδων,

ενώ, όπως τα ελεύθερα αμινοξέα, το πεπτίδιο διαθέτει **καμπύλη τιτλοποίησης**, αλλά και ισοηλεκτρικό σημείο.

Ειδικά, για ένα **ολιγοπεπτίδιο**, το οποίο είναι μέρος μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας, το καθαρό ηλεκτρικό φορτίο καθορίζεται από τη θέση του στην αλυσίδα, δηλαδή από το αν βρίσκεται στο αμινοτελικό ή καρβοξυτελικό άκρο, ή στο εσωτερικό της αλυσίδας. Σε κάθε περίπτωση, για τον υπολογισμό του καθαρού φορτίου αθροίζονται τα καθαρά ηλεκτρικά φορτία των ελεύθερων λειτουργικών ομάδων και των πλευρικών ομάδων.

Ορισμένες πρωτεΐνες αποτελούνται από μια μόνο πολυπεπτιδική αλυσίδα, **μονομερείς**, ενώ άλλες, οι **πολυμερείς πρωτεΐνες**, σχηματίζονται με την ομοιοπολική σύνδεση δύο ή και περισσότερων μονομερών.

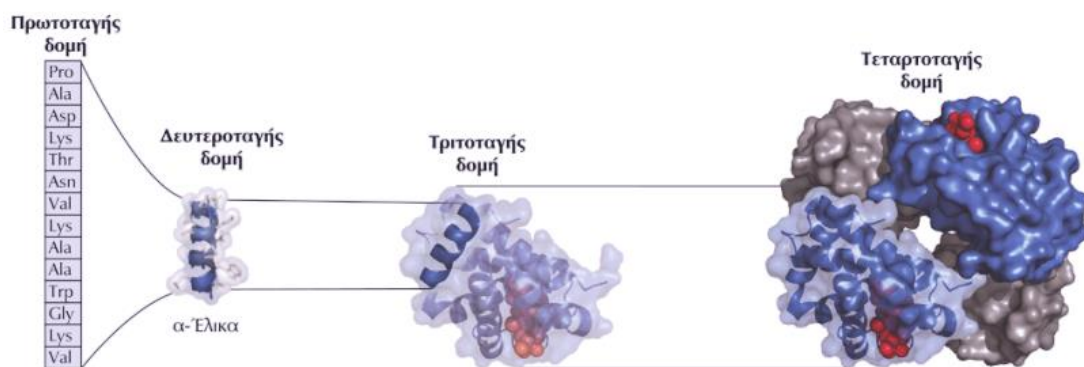
Μια πρωτεΐνη μπορεί να είναι **συζευγμένη**, δηλαδή να έχει προσδέσει βιομόρια όπως:

- λιπίδια – λιποπρωτεΐνες,
- σάκχαρα – γλυκοπρωτεΐνες,

ή και διάφορα μέταλλα, όπως ο σίδηρος – Fe. Το μη αμινοξικό τμήμα μιας πρωτεΐνης καλείται **προσθετική ομάδα**.

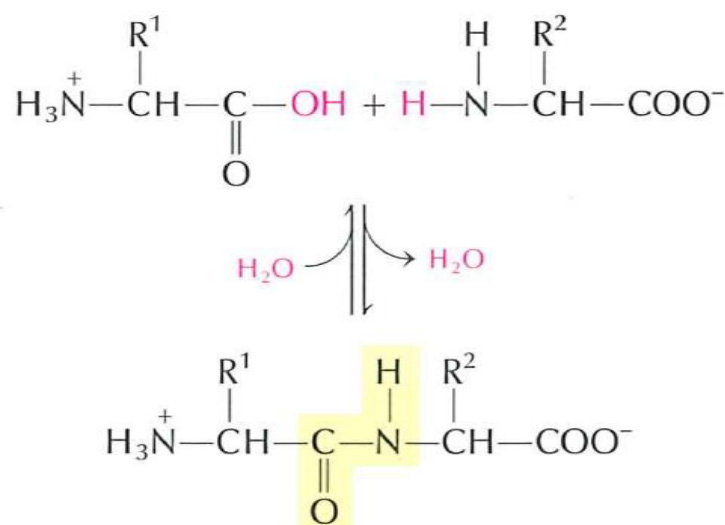
Γενικά, υπάρχουν τέσσερα **επίπεδα πρωτεϊνικής δομής**, με τα οποία περιγράφεται η διαμόρφωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας μιας πρωτεΐνης στο χώρο:

- Η αλληλουχία των αμινοξέων που συνθέτουν την πολυπεπτιδική αλυσίδα μιας πρωτεΐνης καλείται **πρωτοταγής δομή**.
- Οι εξειδικευμένες διαμορφώσεις της πολυπεπτιδικής αλυσίδας, στο εσωτερικό μιας πρωτεΐνης, αναφέρονται ως **δευτεροταγής δομή**.
- Η συνολική διαμόρφωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας μιας πρωτεΐνης, με όλες τις τοπικές διαφοροποιήσεις, αναφέρεται ως **τριτοταγής δομή**.
- Η διαμόρφωση των πολυμερών πρωτεϊνών, οι οποίες συγκροτούνται από δύο ή περισσότερα μονομερή, αναφέρεται ως **τεταρτοταγής δομή**.



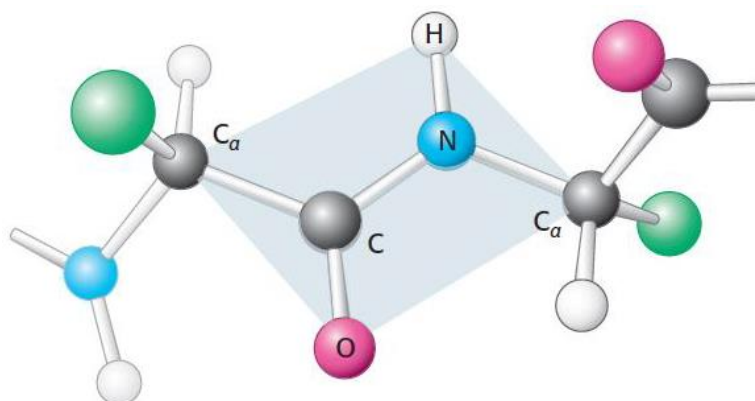
➤ Πεπτιδικός Δεσμός

Μεταξύ δύο αμινοξέων δημιουργείται ένας **πεπτιδικός δεσμός**, δηλαδή συνδέονται με ομοιοπολικό δεσμό ο άνθρακας του καρβοξυλίου του ενός με το άζωτο της αμινομάδας του άλλου αμινοξέος:

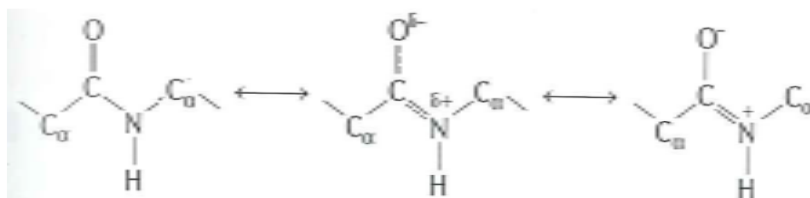


Κατά το σχηματισμό πεπτιδικού δεσμού αφαιρείται από τις λειτουργικές ομάδες των αμινοξέων ένα H_2O , δηλαδή γίνεται **συμπύκνωση**. Οι πεπτιδικοί δεσμοί διασπώνται με **υδρόλυση**. Αμινοξέα που έχουν χάσει H_2O αναφέρονται ως **κατάλοιπα**.

Ανάμεσα σε άτομα α – άνθρακα, γειτονικών αμινοξέων, υπάρχουν τρεις ομοιοπολικοί δεσμοί: $C\alpha - C$, $C - N$, $N - C\alpha$, διαδοχικά.

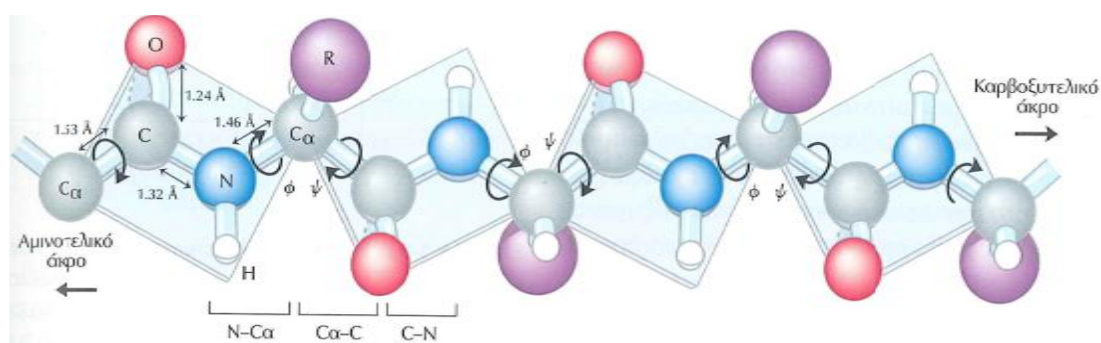


Το μήκος ενός πεπτιδικού δεσμού είναι μικρότερο από το συνήθες μήκος ενός δεσμού $C - N$. Δηλαδή ο πεπτιδικός δεσμός βρίσκεται σε **συντονισμό**, με αποτέλεσμα να έχει, **εν μέρει χαρακτήρα διπλού δεσμού**, γύρω από τον οποίο δεν γίνεται περιστροφή:



Αυτό σημαίνει ότι τα έξι άτομα της πεπτιδικής ομάδας βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο, ενώ το καρβονυλικό οξυγόνο και το αμιδικό άζωτο διατάσσονται σε θέσεις *trans*.

Περιστροφή μπορεί να γίνει μόνο γύρω από τους δεσμούς $C\alpha - C$ και $N - C\alpha$. Έτσι, η πεπτιδική αλυσίδα απεικονίζεται ως μια σειρά άκαμπτων επιπέδων που εφάπτονται σε α – άνθρακες:

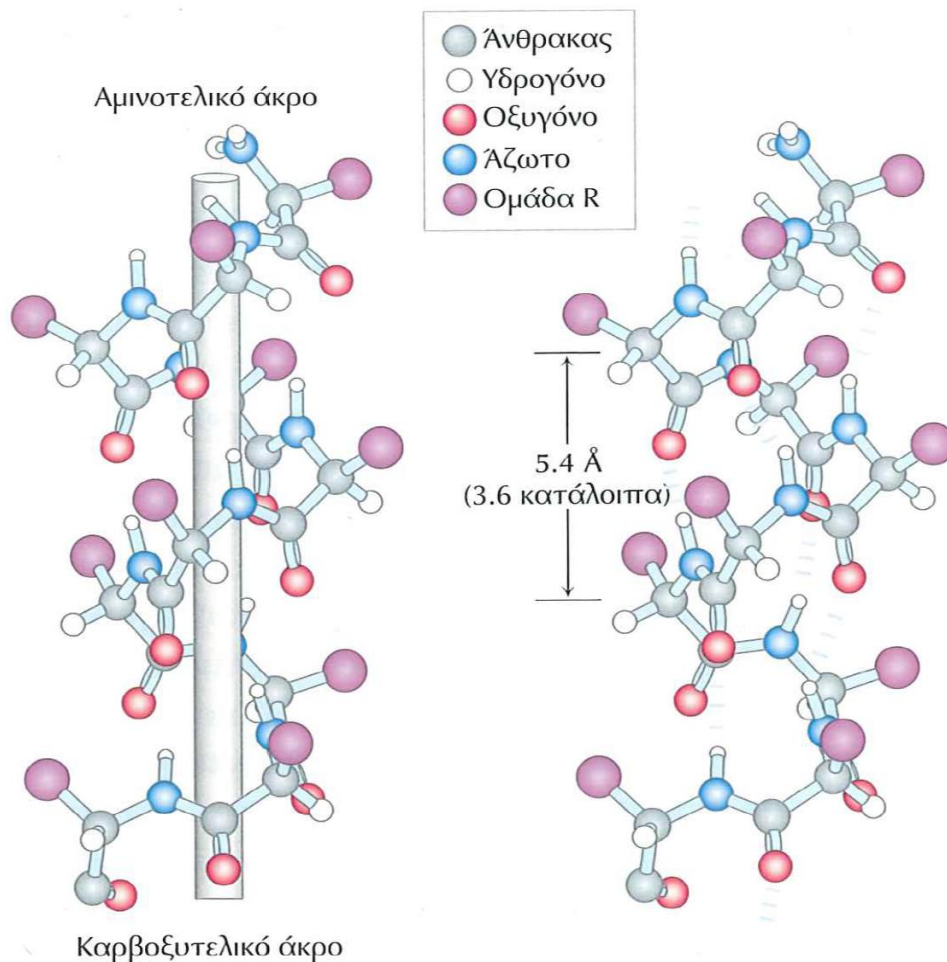


Οι γωνίες μεταξύ των δεσμών $N - C\alpha$ και $C\alpha - C$, μετά την περιστροφή γύρω από τους α – άνθρακες, συμβολίζονται ως ϕ και ψ αντίστοιχα και λαμβάνουν την τιμή των 180° όταν οι πεπτιδικές ομάδες βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο. Επίσης, κάποιες τιμές για τις γωνίες ϕ και ψ αποκλείονται εξαιτίας στερεοτακτικής παρεμβολής μεταξύ των ατόμων του πεπτιδικού σκελετού και των πλευρικών ομάδων. Οι επιτρεπόμενες τιμές για τις γωνίες ϕ & ψ , απεικονίζονται στο λεγόμενο **διάγραμμα Ramachandran**.

➤ Δευτεροταγής Δομή των Πρωτεϊνών

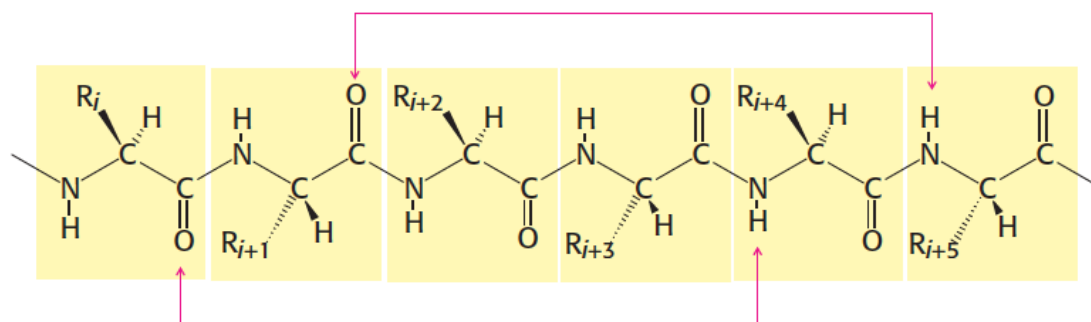
Με τον όρο «δευτεροταγής δομή» περιγράφεται η **τοπική διαμόρφωση**, της αλυσίδας ενός πολυπεπτιδίου.

Η απλούστερη δευτεροταγής δομή για μια πολυπεπτιδική αλυσίδα είναι η **α – έλικα**, στην οποία ο σκελετός της αλυσίδας τυλίγεται σε ελικοειδή διαμόρφωση γύρω από ένα νοητό άξονα. Οι πλευρικές ομάδες των αμινοξέων βρίσκονται εκτός της έλικας:



Η α – έλικα συνήθως είναι **δεξιόστροφη**, ενώ σε κάθε περιστροφή της βρίσκονται κατά μέσο όρο 3,6 κατάλοιπα αμινοξέων.

Η α – έλικα σταθεροποιείται με **δεσμούς υδρογόνου**, οι οποίοι σχηματίζονται μεταξύ των αμιδικών υδρογόνων και των καρβονυλικών οξυγόνων, **ανά τέσσερα κατάλοιπα:**



Έτσι, κάθε στροφή της α – έλικας συνδέεται με τις γειτονικές στροφές με 3 – 4 δεσμούς υδρογόνου. Παρά το ότι οι δεσμοί υδρογόνου είναι **ασθενείς**, αθροιστικά, προσδίδουν στην έλικα **σημαντική σταθερότητα**. Μια α – έλικα μπορεί να σχηματίζεται είτε από D – αμινοξέα είτε από L – αμινοξέα, αρκεί τα αμινοξέα της έλικας να έχουν την ίδια στερεοδιάταξη.

Η τάση ενός τμήματος πολυπεπτιδικής αλυσίδας να πτυχώνεται ως α – έλικα εξαρτάται από το είδος, αλλά και την αλληλουχία των αμινοξέων που περιέχει, δηλαδή από την πρωτοταγή δομή της.

Η σταθερότητα μιας α – έλικας εξαρτάται από την πρωτοταγή δομή της πολυπεπτιδικής αλυσίδας, διότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ γειτονικών πλευρικών ομάδων ενδέχεται να αποσταθεροποιούν τη δομή της έλικας. Ειδικότερα, για την **α – έλικα**, ισχύει ότι:

- Οι ομώνυμα φορτισμένες πλευρικές ομάδες απωθούνται και, έτσι, αποτρέπουν το σχηματισμό α – έλικας. Αυτό συμβαίνει για κατάλοιπα **Glu**, αλλά και για τα κατάλοιπα **Lys – Arg**.
- Ορισμένα κατάλοιπα, όπως **Asn – Ser – Thr – Cys**, έχουν πλευρικές ομάδες με σχήμα και όγκο τέτοια ώστε να αποτρέπουν το σχηματισμό α – έλικας.
- Στην **Προλίνη – Pro**, το αμιδικό – N αποτελεί μέρος ενός συμπαγούς δακτυλίου και, έτσι, δεν μπορεί να συμβεί στροφή γύρω από το δεσμό N – C α .
- Η **Γλυκίνη – Gly**, διαθέτει εξαιρετική ευλυγισία και σχηματίζει σπειροειδείς δομές που διαφέρουν σημαντικά από την α – έλικα.

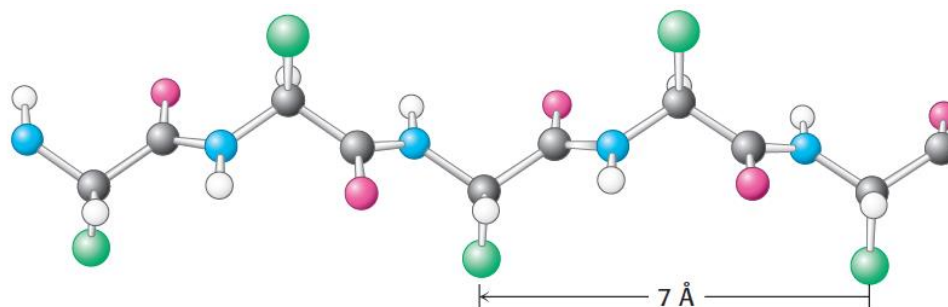
Σε κάθε πεπτιδικό δεσμό δημιουργείται **ηλεκτρικό δίπολο**, με αποτέλεσμα τα δίπολα που συνδέονται με δεσμούς υδρογόνου σε μια α – έλικα να σχηματίζουν συνολικά ένα δίπολο που εκτείνεται σε όλο μήκος της έλικας. Τα **αρνητικά φορτισμένα αμινοξέα**, συνήθως εντοπίζονται στο αμινοτελικό άκρο όπου αλληλεπιδρούν με τον θετικό πόλο και σταθεροποιούν την έλικα. Το αντίθετο συμβαίνει με τα αμινοξέα που έχουν θετικά φορτισμένη πλευρική ομάδα.

Γενικά, η **σταθερότητα**, μιας α – έλικας, επηρεάζεται από:

- την ηλεκτροστατική άπωση, ή έλξη, μεταξύ γειτονικών πλευρικών ομάδων,
- τον όγκο των γειτονικών πλευρικών ομάδων,
- τις αλληλεπιδράσεις πλευρικών ομάδων που μεταξύ τους 3 – 4 θέσεις,
- την παρουσία καταλοίπων Pro – Gly,
- την αλληλεπίδραση μεταξύ καταλοίπων που βρίσκονται στα άκρα της αλυσίδας και του ενδογενούς ηλεκτρικού διπόλου της έλικας.

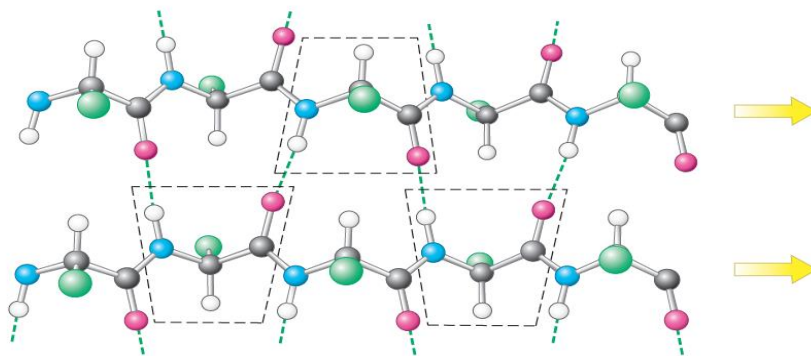
Στη **β – διαμόρφωση**, η πολυπεπτιδική αλυσίδα διπλώνει σε τεθλασμένα τμήματα που τοποθετούνται το ένα δίπλα στο άλλο και σχηματίζουν μια σειρά από φύλλα. Η δομή σταθεροποιείται με **δεσμούς υδρογόνου**.

Οι πλευρικές ομάδες γειτονικών καταλοίπων προβάλλουν εναλλάξ – εκατέρωθεν του σκελετού της αλυσίδας.

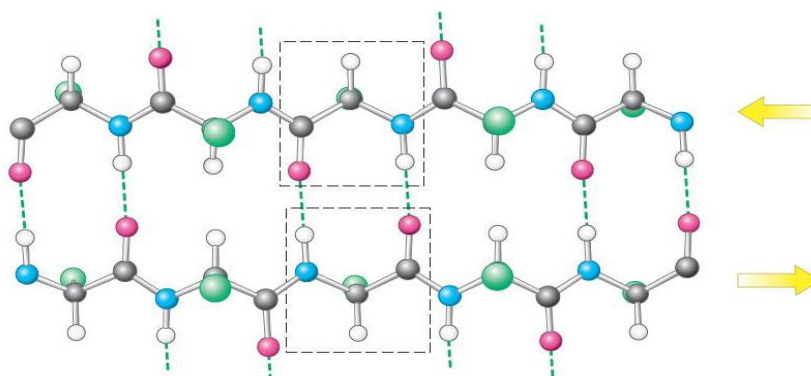


Σε ένα **β – φύλλο**, οι γειτονικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες ενδέχεται να έχουν τον ίδιο ή αντίθετο προσανατολισμό των αμινοτελικών και καρβοξυτελικών άκρων, δηλαδή να είναι **παράλληλες**, ή **αντιπαράλληλες**, ή και **μεικτές**. Οι δομές είναι παρόμοιες, παρά το γεγονός ότι διαφέρουν ως προς το μήκος των περιόδων, αλλά και το σχηματισμό των δεσμών υδρογόνου. Ειδικότερα:

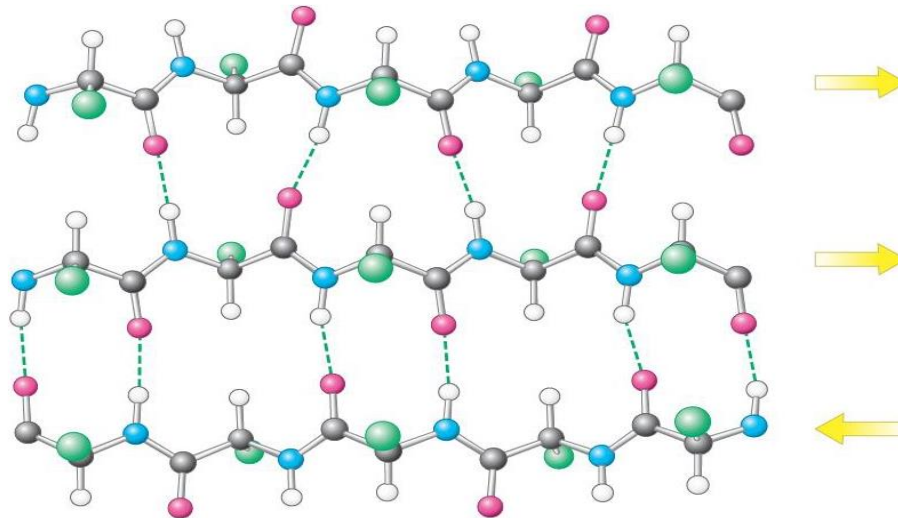
- Σε μια **παράλληλη β – επιφάνεια**, οι δεσμοί υδρογόνου συνδέουν κάθε αμινοξύ της μιας πτύχωσης με δύο διαφορετικά αμινοξέα της γειτονικής πτύχωσης:



- Σε μια **αντιπαράλληλη β – επιφάνεια**, οι δεσμοί υδρογόνου συνδέουν το κάθε αμινοξύ της μιας πτύχωσης με ένα μόνο αμινοξύ της γειτονικής πτύχωσης:

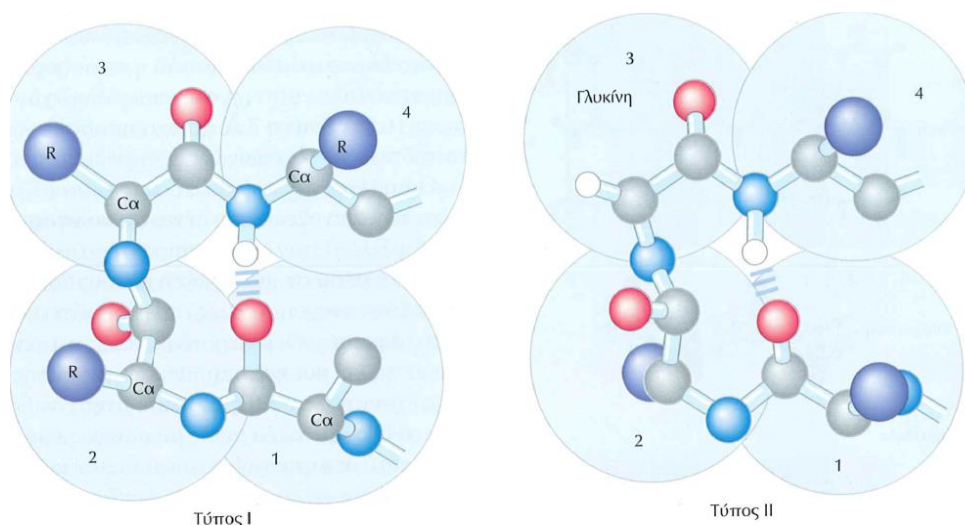


- Σε μια **μεικτή β – επιφάνεια**, εναλλάσσονται παράλληλες και αντιπαράλληλες πτυχώσεις:



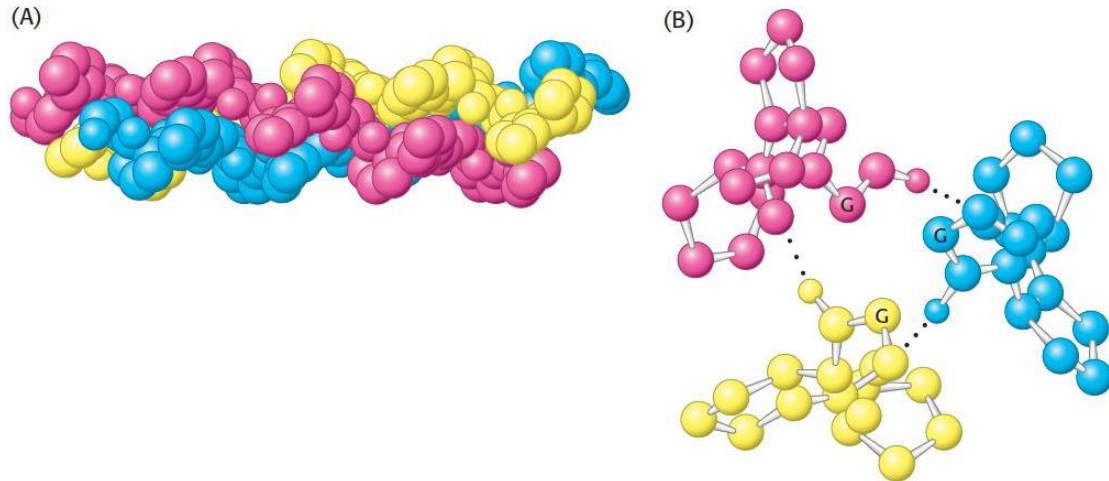
Όταν δύο ή περισσότερα β – φύλλα στοιβάζονται σε μια πρωτεΐνη, οι πλευρικές ομάδες των καταλοίπων στις επαφές πρέπει να είναι σχετικά μικρές και, για το λόγο αυτό, σε τέτοιες πρωτεΐνες υπάρχουν σε υψηλή αναλογία κατάλοιπα: **Gly – Ala**.

Σε **σφαιρικές πρωτεΐνες**, με συμπαγή πτυχωμένη δομή, σημαντικό μέρος αμινοξέων βρίσκεται σε στροφές ή θηλιές που συνδέουν τμήματα α – έλικας και β – διαμόρφωσης. Οι λεγόμενες **β – στροφές**, συνδέουν γειτονικά τμήματα αντιπαράλληλων β – φύλλων. Τις δομές αυτές σχηματίζουν τέσσερα αμινοξέα, ενώ το πρώτο από αυτά συνδέεται με δεσμό υδρογόνου με το τέταρτο. Στις β – στροφές είναι συχνή η παρουσία **Gly – Pro**. Η μεν Gly, διότι διαθέτει εξαιρετική ευλυγισία, η δε Pro διότι οι πεπτιδικοί δεσμοί του αζώτου της ιμινομάδας λαμβάνουν **cis – διαμόρφωση**.

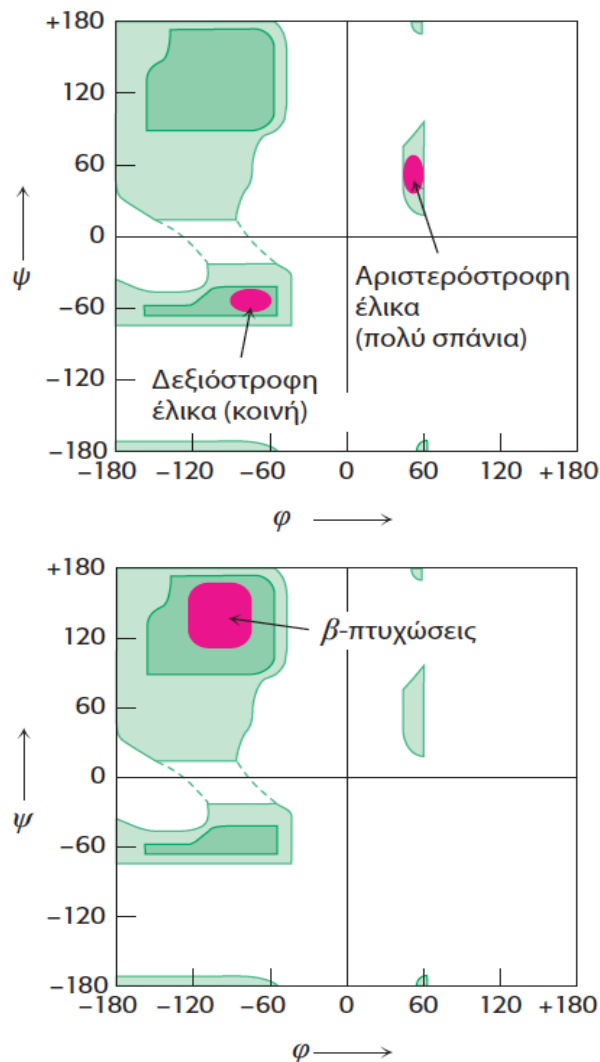


Υπάρχει και η **γ – στροφή**, στην οποία υπάρχουν τρία αμινοξέα και το πρώτο από αυτά συνδέεται με δεσμό υδρογόνου με το τρίτο:

Η α – έλικα και η β – διαμόρφωση είναι οι πλέον κοινές επαναληπτικές, δευτεροταγείς δομές των πρωτεϊνών. Υπάρχουν και άλλες δευτεροταγείς δομές, όπως στο **κολλαγόνο**, στο οποίο φαίνονται τρεις αλυσίδες που η κάθε μια σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου με τις άλλες δύο:

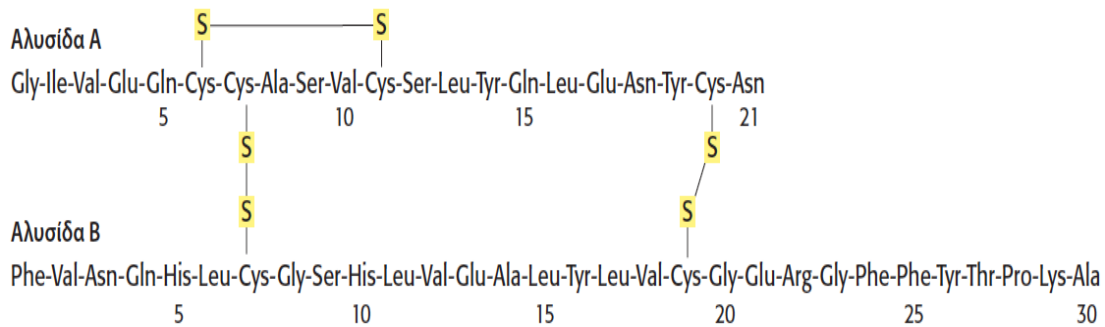
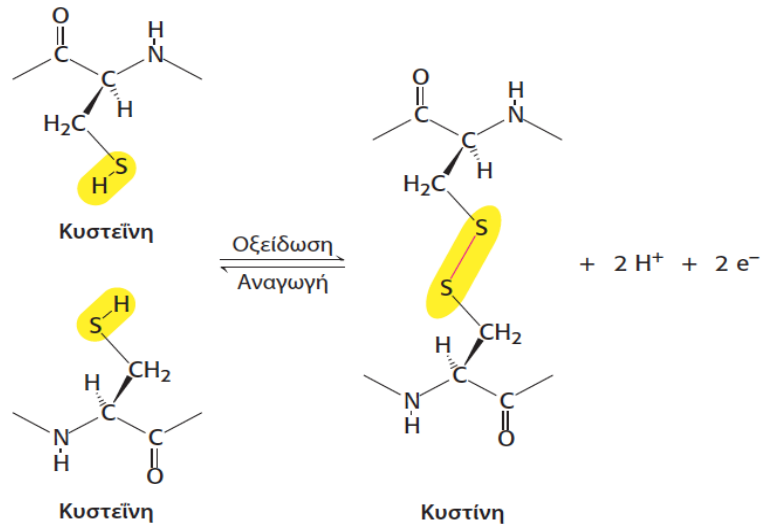


Οι διάφορες δευτεροταγείς δομές διακρίνονται από τις γωνίες ϕ και ψ στα αμινοξέα:



➤ **Τριτοταγείς & Τεταρτοταγείς Δομές των Πρωτεϊνών**

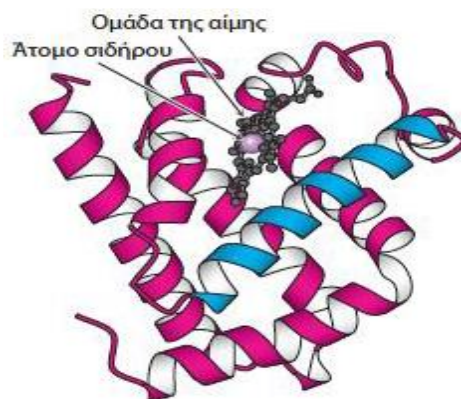
Η συνολική διαμόρφωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας σε μια πρωτεΐνη, αναφέρεται ως **τριτοταγής δομή**. Η τριτοταγής δομή σταθεροποιείται με διαφόρων ειδών ασθενείς αλληλεπιδράσεις, αλλά και σε ορισμένες περιπτώσεις με ομοιοπολικούς δεσμούς όπως ο **δισουλφιδικός δεσμός**, ο οποίος σχηματίζεται με οξείδωση δύο καταλοίπων **Cys**:



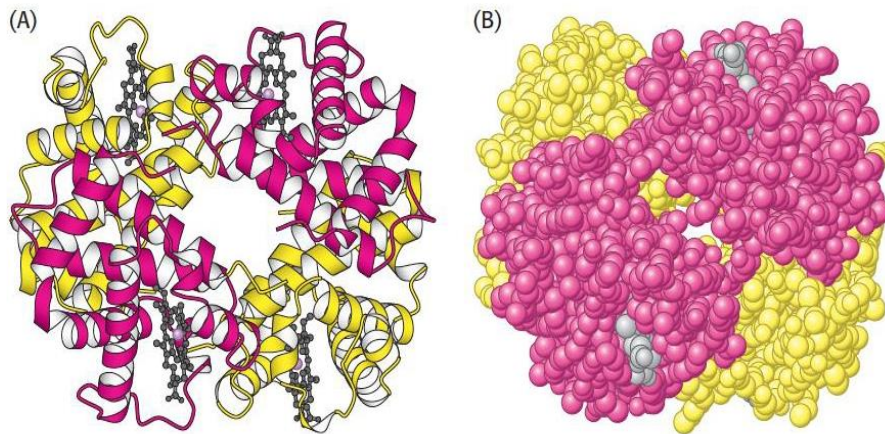
Ορισμένες πρωτεΐνες σχηματίζονται από δύο ή περισσότερες υπομονάδες που μπορεί να είναι ίδιες ή και διαφορετικές. Η τρισδιάστατη διαμόρφωση αυτών των πρωτεϊνών αναφέρεται ως **τεταρτοταγής δομή**.

Χαρακτηριστικές περιπτώσεις τριτοταγούς και τεταρτοταγούς δομής αποτελούν:

- η **Μυοσφαιρίνη**:



- η **Αιμοσφαιρίνη**:



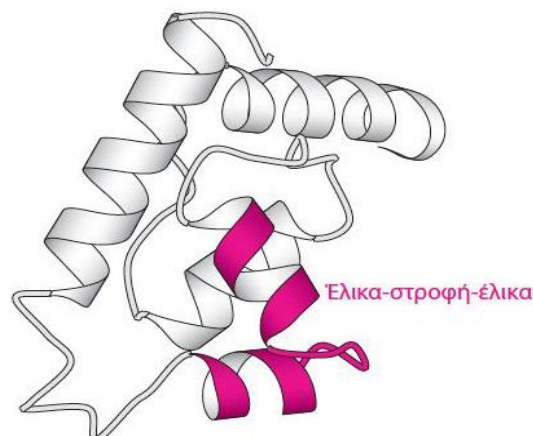
Οι πρωτεΐνες με τριτοταγή ή τεταρτοταγή δομή μπορεί να είναι:

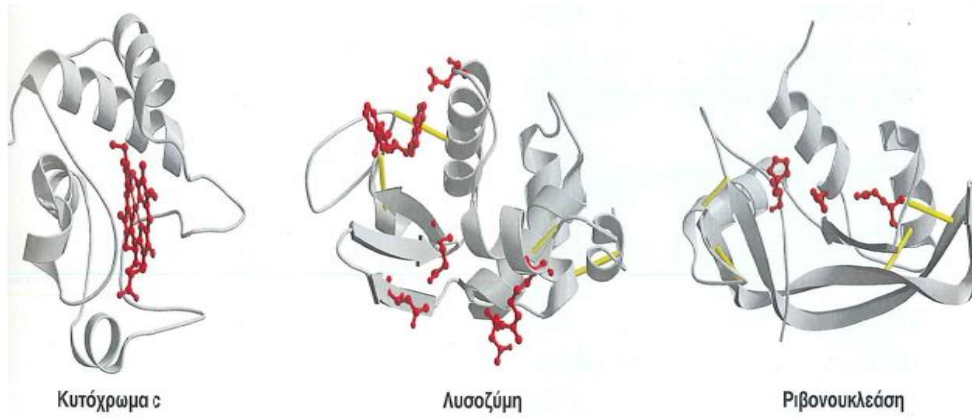
- **Ινώδεις**, στις οποίες οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες διαμορφώνονται σε κλώνους ή φύλλα. Οι ινώδεις πρωτεΐνες, συνήθως, σχηματίζονται από αλυσίδες με ενός είδους επαναλαμβανόμενη δευτεροταγή δομή και επιτελούν **μια λειτουργία**, με χαρακτηριστικές περιπτώσεις την α – κερατίνη, το κολλαγόνο και τη φμπροΐνη του μεταξιού, δηλαδή προσδίδουν αντοχή και ελαστικότητα.
- **Σφαιρικές**, στις οποίες οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες έχουν σφαιρική, συμπαγή δομή. Οι σφαιρικές πρωτεΐνες διακρίνονται από **δομική ποικιλότητα**, γεγονός που συνεπάγεται **λειτουργική ποικιλότητα**. Ένζυμα, μεταφορικές πρωτεΐνες, κινητήριες πρωτεΐνες, ρυθμιστικές πρωτεΐνες, αλλά και διαφόρων ειδών άλλες πρωτεΐνες, διακρίνονται για τη σφαιρική δομή τους.

Ειδικά στις **σφαιρικές πρωτεΐνες**, η τρισδιάστατη δομή θεωρείται ως συναρμολόγηση δευτεροταγών διαμορφώσεων α – έλικας και β – πτυχωτού φύλλου.

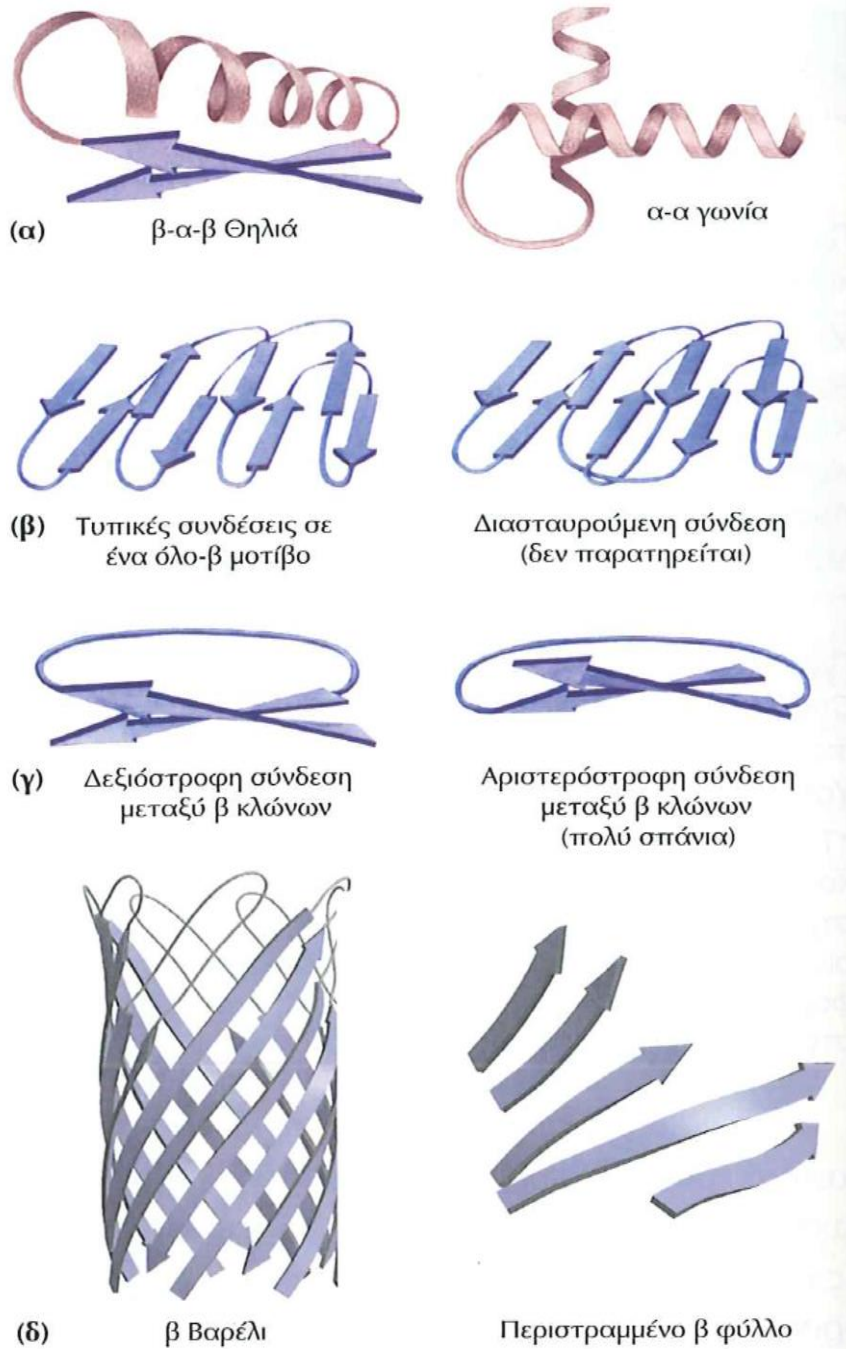
➤ **Σύνθετες Πρωτεϊνικές Δομές – Πρωτεϊνικά Μοτίβα**

Οι υπερδευτεροταγείς δομές των πρωτεϊνών, δηλαδή τα λεγόμενα **πρωτεϊνικά μοτίβα**, συγκροτούνται ως συνδυασμοί δευτεροταγών δομών και των μεταξύ τους συνδέσεων:





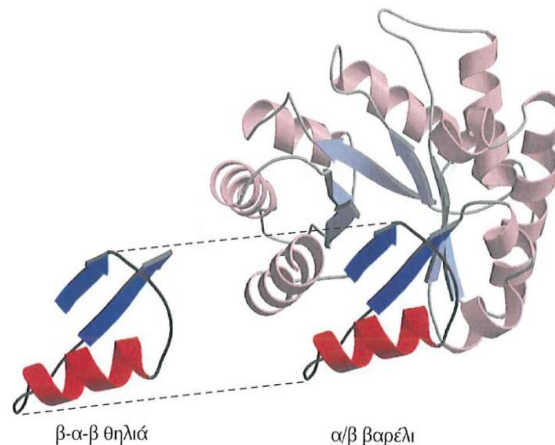
Ορισμένα σταθερά πρότυπα πτύχωσης των πρωτεϊνών είναι:



Τα μεγάλα πολυπεπίδια πτυχώνονται σε σφαιρικές μονάδες, τις **επικράτειες**, οι οποίες επιτελούν διαφορετικές λειτουργίες. Η πτύχωση των πρωτεϊνών υπόκειται σε κανόνες:

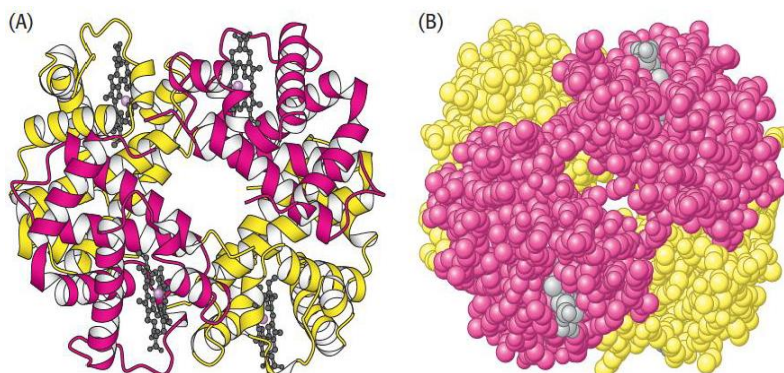
- Οι **υδρόφοβες πλευρικές ομάδες**, λαμβάνουν θέσεις στο εσωτερικό της δομής για να αποφύγουν την αλληλεπίδραση με τα μόρια του H₂O.
- Οι **α – έλικες**, αλλά και τα **β – φύλλα**, τοποθετούνται σε διαφορετικές δομικές στοιβάδες.
- Τα τμήματα της πολυπεπτιδικής αλυσίδας που είναι γειτονικά στην πρωτοταγή δομή βρίσκονται παράπλευρα και την τρισδιάστατη διαμόρφωση.
- Οι συνδέσεις μεταξύ δευτεροταγών δομών δεν μπορούν να διασταυρωθούν.
- Η β – διαμόρφωση σταθεροποιείται καλύτερα όταν είναι δεξιόστροφη.

Βάσει των προηγούμενων κανόνων, απλά πρωτεϊνικά μοτίβα μπορούν να συνδυασθούν και να δημιουργήσουν σύνθετα μοτίβα. Μια τέτοια περίπτωση είναι το **α / β – βαρέλι**, το οποίο σχηματίζεται από μια **σειρά β – α – β βρόχων**:

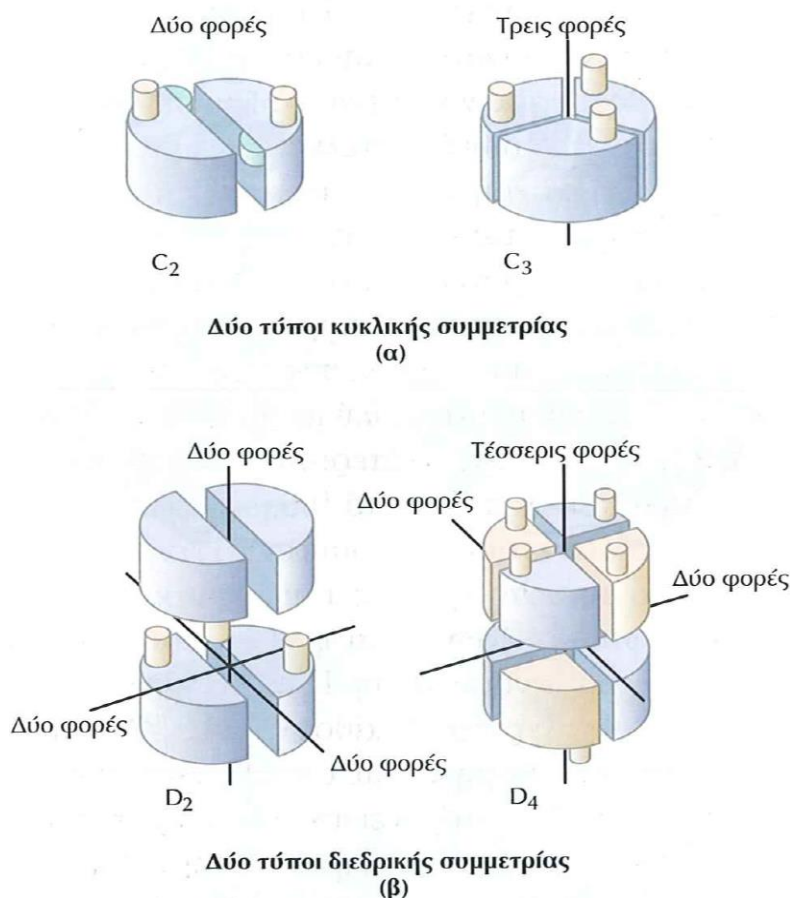


Σε ένα α / β – βαρέλι, παράλληλα β – φύλλα συνδέονται μεταξύ τους με α – έλικες, ενώ η δομή αυτή βρίσκεται σε ένζυμα και αποτελεί θέση πρόσδεσης.

Μια **πολυμερής πρωτεΐνη**, δομείται από δύο ή περισσότερες **υπομονάδες**, οι οποίες μπορεί να είναι όμοιες ή διαφορετικές. Μια χαρακτηριστική περίπτωση πολυμερούς πρωτεΐνης συνιστά η **αιμοσφαιρίνη**, η οποία αποτελείται από τέσσερις υπομονάδες:



Στις περισσότερες πολυμερείς πρωτεΐνες, η τεταρτοταγής δομή φαίνεται ως επανάληψη **όμοιων υπομονάδων, ή ομάδων ανόμοιων υπομονάδων, σε συμμετρική διάταξη:**



Η συμμετρία μπορεί να είναι εξαιρετικά σύνθετη, ακόμη και εικοσαεδρική.

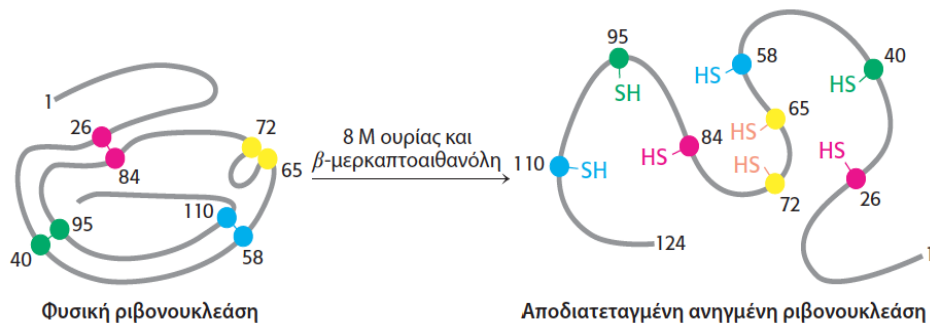
➤ Μετουσίωση & Πτύχωση των Πρωτεϊνών

Οι όποιες μεταβολές στο περιβάλλον μιας πτυχωμένης πρωτεΐνης επιφέρουν μεταβολές στη διαμόρφωση της πρωτεΐνης, δηλαδή απώλεια της τρισδιάστατης δομής και, τελικά, απώλεια της λειτουργικότητας. Αυτή η μεταβολή λέγεται **μετουσίωση**, ενώ συνήθως προκαλείται από **θερμοκρασιακές μεταβολές**.

Με την θερμοκρασιακή αύξηση, αρχικά η πρωτεΐνη διατηρεί τη δομή της. Αλλά, γύρω από μια ορισμένη **θερμοκρασία τήξης – T_m** , συμβαίνει απότομη απώλεια της δομής. Η μετουσίωση μιας πρωτεΐνης συμβαίνει και σε **ακραίες τιμές pH**, στις οποίες αλλάζει το καθαρό φορτίο της πρωτεΐνης και ασκούνται απωστικές ηλεκτροστατικές δυνάμεις που προκαλούν θραύση δεσμών υδρογόνου. Επίσης, μετουσίωση προκαλούν διάφορα **αποδιατακτικά μέσα**.

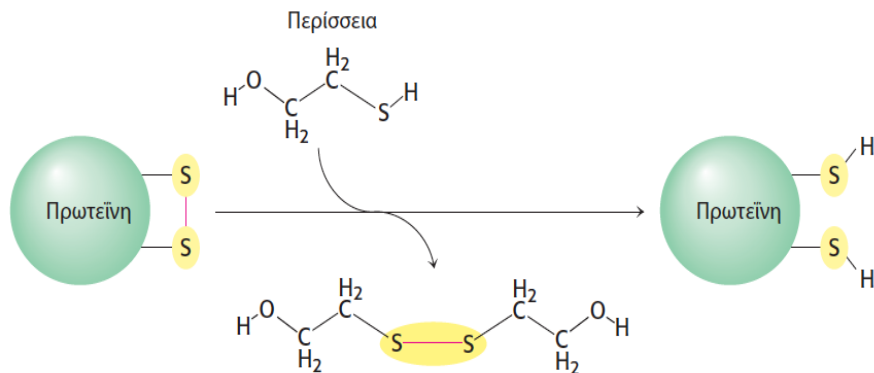
Η μετουσίωση, εφόσον αποκατασταθούν οι αρχικές ευνοϊκές συνθήκες, ακολουθείται από **επαναδιάταξη**, δηλαδή την επαναφορά της κανονικής, με βάση την πρωτοταγή δομή, διαμόρφωσης της πρωτεΐνης.

Η καθαρή **ριβονουκλεάση**, μετουσιώνεται πλήρως μέσα σε πυκνό διάλυμα ουρίας και με παρουσία αναγωγικού μέσου:



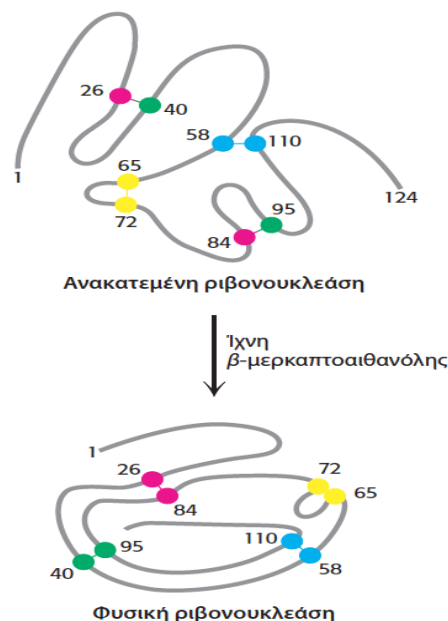
Ειδικότερα:

- Το αναγωγικό, **β – μερκαπταιθανόλη**, διασπά τους **δισουλφιδικούς δεσμούς**,



- ενώ η ουρία διαταράσσει τις σταθεροποιητικές **υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις**.

Η **επαναδιάταξη**, της ριβονουκλεάσης, γίνεται αυθόρμητα με την αφαίρεση της ουρίας και του αναγωγικού μέσου και είναι τόσο ακριβής ώστε και οι τέσσερις δισουλφιδικοί δεσμοί σχηματίζονται στις ίδιες θέσεις με τη φυσική ριβονουκλεάση. Σε αυτό συμβάλει η παρουσία των ασθενών αλληλεπιδράσεων.



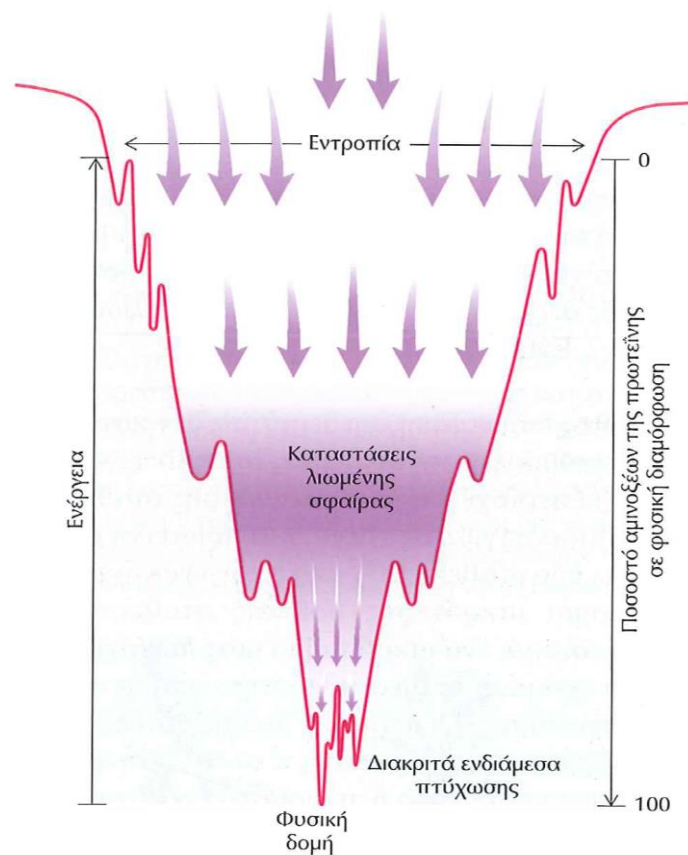
Η **αναδίπλωση**, μιας μεγάλης πολυπεπτιδικής αλυσίδας, γίνεται **ιεραρχικά**:

- αρχικά, σχηματίζονται **τοπικές δευτεροταγείς δομές**,
- στη συνέχεια αναπτύσσονται αλληλεπιδράσεις μεγαλύτερης κλίμακας, με τις οποίες σχηματίζονται **πλήρεις περιοχές**, ενώ πτυχώνεται συνολικά η πρωτεΐνη.



Εναλλακτικά, η αναδίπλωση ξεκινά με την αυθόρμητη μετάπτωση του πολυπεπτιδίου σε περισσότερο συμπαγή κατάσταση. Σε αυτή την **υδρόφοβη μετάπτωση**, μπορεί να υπάρχουν δευτερογενείς δομές, αλλά μεγάλος αριθμός πλευρικών αλυσίδων αμινοξέων δεν βρίσκεται ακόμη στην τελική θέση:

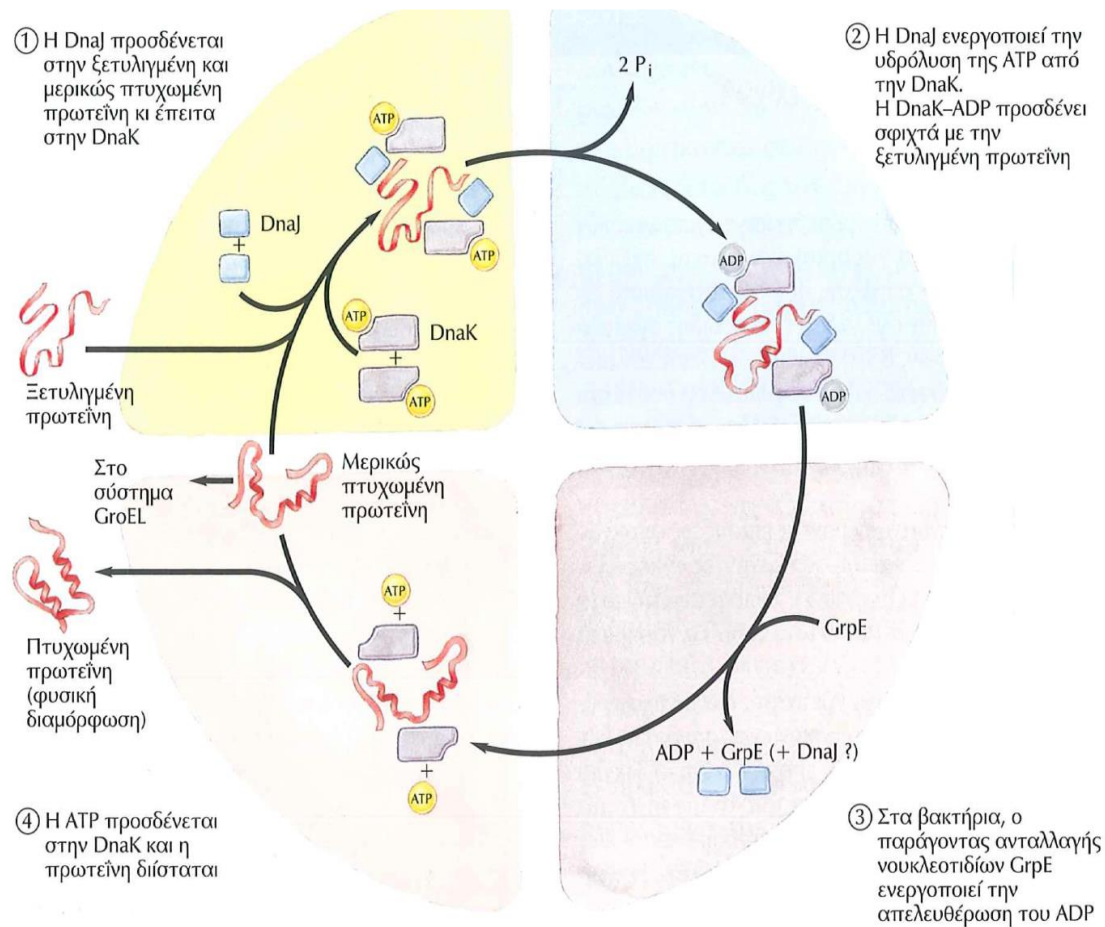
Αρχή του σχηματισμού της έλικας και κατάρρευση



Οι περισσότερες πρωτεΐνες αναδιπλώνονται με μια διαδικασία που είναι συνδυασμός των δύο προηγούμενων μοντέλων.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η **λανθασμένη πτύχωση**, ορισμένων πρωτεϊνών, είναι το αίτιο ποικίλων γενετικών διαταραχών, άρα και αντίστοιχων νόσων. Τέτοια περίπτωση αποτελεί η **κυστική ίνωση**.

Στην αναδίπλωση συνεισφέρουν ειδικές πρωτεΐνες, οι λεγόμενοι **μοριακοί συνοδοί**, οι οποίες αλληλεπιδρούν με μερικώς πτυχωμένα ή κακοπτυχωμένα πολυπεπίδια:



Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι πρωτεΐνες Hsp – 70, αλλά και οι χαπερονίνες.

Δύο ένζυμα καταλύουν **αντιδράσεις ισομερισμού**, κατά την **αναδίπλωση πρωτεϊνών**:

- Η ισομεράση του δισουλφιδρυλίου καταλύει τη μετατροπή των δισουλφιδικών δεσμών μέχρι να σχηματισθεί η φυσική διαμόρφωση. Επίσης, η PDI καταλύει την εξάλειψη ενδιάμεσων πτυχώσεων με λάθος δισουλφιδικούς δεσμούς.
- Η cis – trans ισομεράση του προπυλοπεπτιδίου – PPI, καταλύει τη μετατροπή μεταξύ cis και trans ισομερών των πεπτιδικών δεσμών στην Προλίνη – Pro.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ των ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

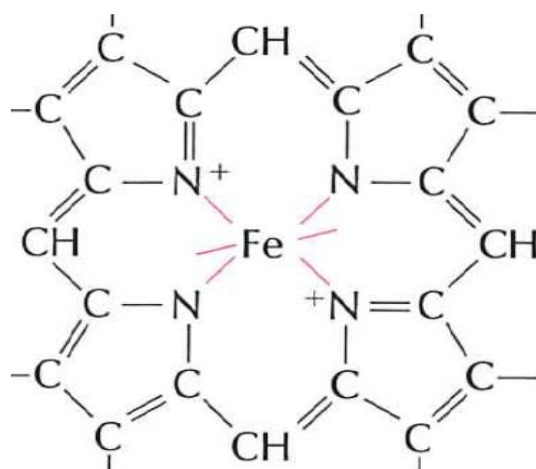
Η λειτουργική εξειδίκευση μιας πρωτεΐνης εξαρτάται από την τρισδιάστατη δομή της, δηλαδή από την πρωτοταγή δομή που καθορίζεται από την αλληλουχία των αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα.

Ορισμένες πρωτεΐνες προσδέχουν συγκεκριμένα μόρια, τους **συνδέτες**, η οποία γίνεται σε **θέσεις πρόσδεσης**, δηλαδή περιοχές της πρωτεΐνης που είναι συμπληρωματικές με το συνδέτη ως προς το μέγεθος και το σχήμα, το ηλεκτρικό φορτίο, τον υδρόφιλο ή τον υδρόφοβο χαρακτήρα. Σε μια πρωτεΐνη ενδέχεται να υπάρχουν θέσεις πρόσδεσης για περισσότερους του ενός διαφορετικούς συνδέτες. Όταν ένας συνδέτης προσδέεται σε μια πρωτεΐνη προκαλείται **αλλαγή διαμόρφωσης**, της **πρωτεΐνης**, η οποία μπορεί και να ευνοεί την περαιτέρω πρόσδεση όμοιων συνδετών. Αυτή η δομική προσαρμογή που συμβαίνει ανάμεσα σε πρωτεΐνη και συνδέτη λέγεται **επαγόμενη προσαρμογή**. Στις δε **πολυμερείς πρωτεΐνες**, η αλλαγή στη διαμόρφωση της μιας υπομονάδας επιδρά στη διαμόρφωση των υπολοίπων υπομονάδων. Σε ορισμένες περιπτώσεις η αλληλεπίδραση συνδέτη – πρωτεΐνης ρυθμίζεται από άλλους συνδέτες, τους λεγόμενους **ρυθμιστές**.

➤ Πρόσδεση Οξυγόνου στην Προσθετική Ομάδα της Αίμης

Ο ελεύθερος σίδηρος – Fe προσδένει εύκολα μεν το οξυγόνο, αλλά και συμβάλλει στη δημιουργία ριζών όπως το υδροξύλιο – OH που προκαλούν βλάβες στο DNA.

Για το λόγο αυτό, η αντιστρεπτή πρόσδεση οξυγόνου στα κύτταρα γίνεται από σίδηρο που είναι προσδεδεμένος σε **σύνθετες δομές**, οι οποίες τον απομονώνουν και μειώνουν τη δραστηριότητά του. Μια τέτοια δομή είναι η **αίμη**, στην οποία περιέχεται ο λεγόμενος **δακτύλιος πρωτοπορφυρίνης**:



Ο σίδηρος διαθέτει έξι δεσμούς συντονισμού, από τους οποίους τέσσερεις μεσολαβούν για τη σύνδεση με τα άτομα αζώτου – N του δακτυλίου της πορφυρίνης. Οι υπόλοιποι δύο δεσμοί συντονισμού είναι κάθετοι στην πορφυρίνη.

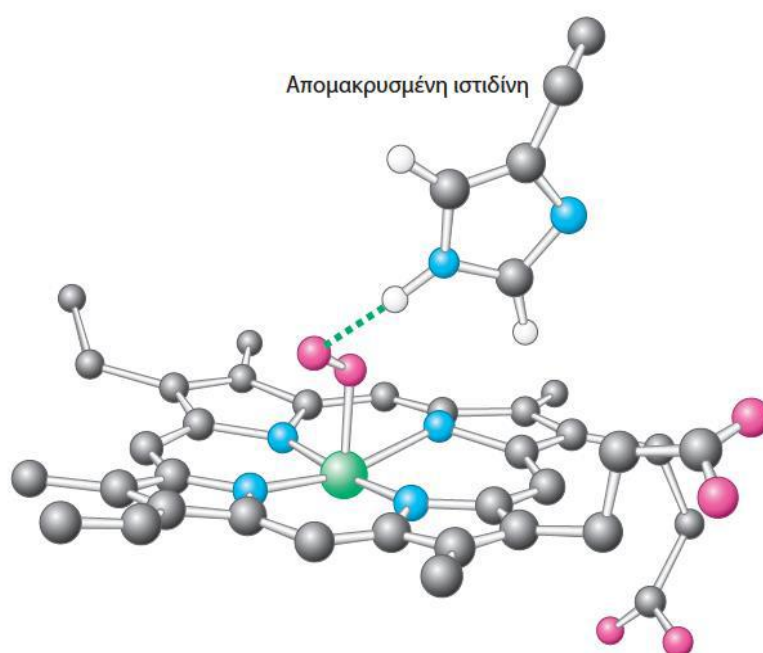
Στο δακτύλιο της πρωτοπορφυρίνης είναι προσδεδεμένος **δισθενής σίδηρος** – Fe^{+2} , ο οποίος προσδένει αντιστρεπτά οξυγόνο, ενώ ο σίδηρος – Fe^{+3} δεν προσδένει οξυγόνο. Τα άτομα αζώτου του δακτυλίου πορφυρίνης αποτρέπουν την οξείδωση του δισθενούς σε τρισθενή σίδηρο. Πρέπει να σημειωθεί ότι **ελεύθερα μόρια αίμης**, επιτρέπουν την οξείδωση του Fe^{+2} που οδηγεί σε Fe^{+3} , ενώ όταν η αίμη βρίσκεται σε **πρωτεϊνική δομή**, η οξείδωση αποτρέπεται. Από τους δύο ελεύθερους δεσμούς συντονισμού του σιδήρου της αίμης, όταν αυτή βρίσκεται μέσα σε μια πρωτεΐνη, ο ένας δεσμεύεται από το άζωτο της πλευρικής ομάδας που ανήκει σε μια **Ιστιδίνη – His**, ενώ ο άλλος διατίθεται για να προσδεθεί **μοριακό οξυγόνο** – O_2 .

Κάποια μικρά μόρια όπως το μονοξείδιο του άνθρακα – CO , προσδένονται ευκολότερα στο σίδηρο της αίμης από ότι το μοριακό οξυγόνο και το αποκλείουν. Έτσι, εξηγείται η τοξικότητα τους για τους αερόβιους οργανισμούς.

➤ **Στερεοταξική Παρεμπόδιση**

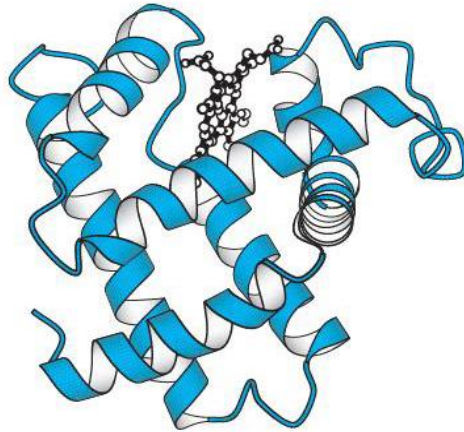
Το μονοξείδιο του άνθρακα προσδένεται πολύ πιο εύκολα στην ελεύθερη αίμη από ότι στην αίμη που βρίσκεται σε πρωτεϊνική δομή.

Όταν μοριακό οξυγόνο προσδένεται στην ελεύθερη αίμη ο άξονας του δεσμού $\text{O} - \text{O}$ βρίσκεται υπό γωνία ως προς το δεσμό $\text{Fe} - \text{O}$, ενώ για το μονοξείδιο του άνθρακα τα άτομα $\text{Fe} - \text{C} - \text{O}$ βρίσκονται στην ίδια ευθεία. Αντιθέτως, όταν η αίμη βρίσκεται μέσα σε μια πρωτεϊνική δομή όπως η μυοσφαιρίνη, η Ιστιδίνη – His E7 που απέχει αρκετά και δεν μπορεί να συντονισθεί με το Fe σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με το $\text{O} - \text{O}$ και παρεμποδίζει την πρόσδεση CO :



➤ Μυοσφαιρίνη

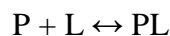
Πρόκειται για ένα απλό πολυπεπίδιο με 153 κατάλοιπα που περιέχει μια ομάδα αίμης. Το πολυπεπίδιο διαμορφώνεται σε οκτώ α – έλικες που συνδέονται με καμπές:



Η πρόσδεση μοριακού οξυγόνου στη μυοσφαιρίνη εξαρτάται από **δομικές μεταβολές**. Ειδικότερα, η ομάδα αίμης βρίσκεται στο βάθος της πρωτεΐνης και δεν υπάρχει άμεση πρόσβαση στη θέση πρόσδεσης. Παρά ταύτα, με ταχεία κάμψη των πλευρικών ομάδων των αμινοξέων σχηματίζονται κοιλότητες που επιτρέπουν την πρόσβαση στο οξυγόνο. Σημαντική οδός πρόσβασης δημιουργείται από την περιστροφή της πλευρικής ομάδας στην περιφερειακή Ιστιδίνη – His.

➤ Πρόσδεση Οξυγόνου από τη Μυοσφαιρίνη

Η μυοσφαιρίνη έχει την ικανότητα να προσδένει και να αποδίδει μοριακό οξυγόνο στη μοναδική θέση πρόσδεσης που διαθέτει. Πρόκειται για μια **αμφίδρομη διαδικασία**:



Για την αντίδραση αυτή, ισχύει:

$$K_a = \frac{[PL]}{[P][L]}$$

Ως K_a ορίζεται η σταθερά ισορροπίας, ενώ $[P]$, $[L]$, $[PL]$ ορίζονται οι συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης, του συνδέτη και των μορίων πρωτεΐνης που έχουν προσδέσει συνδέτη. Η σταθερά K_a είναι **σταθερά πρόσδεσης**, ενώ ορίζεται και το **κλάσμα πρόσδεσης**:

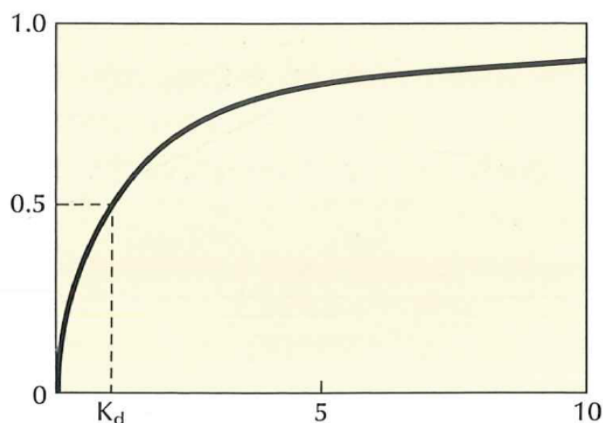
$$\theta = \frac{[PL]}{[PL] + [P]}$$

Το κλάσμα πρόσδεσης – θ εκφράζει το ποσοστό των συνολικών θέσεων πρόσδεσης της πρωτεΐνης που είναι κατειλημμένες από μόρια του συνδέτη σε κατάσταση ισορροπίας. Δηλαδή πρόκειται για τη **συγγένεια πρόσδεσης**, ως προς το συγκεκριμένο συνδέτη για ορισμένη συγκέντρωση του συνδέτη.

Από το συνδυασμό των δύο προηγούμενων εξισώσεων προκύπτει ότι:

$$\theta = \frac{[L]}{[L] + K_d}$$

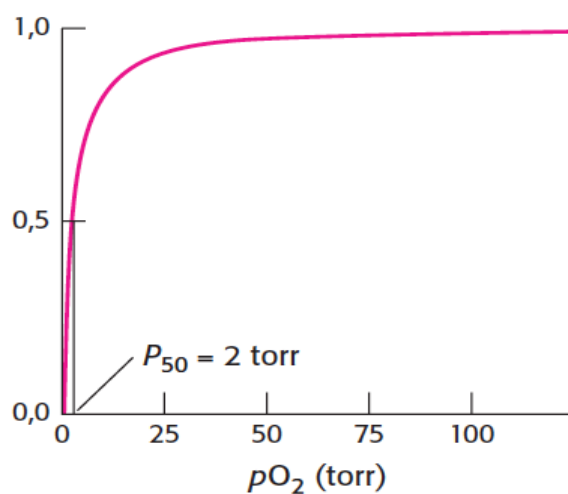
Η σταθερά $K_d = 1 / K_a$ είναι «σταθερά διάστασης», δηλαδή σταθερά ισορροπίας για την απόδοση μορίων συνδέτη από την πρωτεΐνη.



Στο διάγραμμα απεικονίζεται το κλάσμα πρόσδεσης – θ , η και βαθμός κορεσμού, της πρωτεΐνης ως προς τη συγκέντρωση του συνδέτη – $[L]$. Προφανώς, η σταθερά K_d είναι ίση με τη συγκέντρωση μορίων συνδέτη για την οποία είναι συμπληρωμένο το ήμισυ των συνολικών διαθέσιμων θέσεων πρόσδεσης της πρωτεΐνης.

- ✓ Επίσης, φαίνεται ότι σε κάποια οριακή τιμή της συγκέντρωσης των μορίων του συνδέτη επέρχεται κορεσμός και για να προσδεθούν άλλα μόρια συνδέτη πρέπει να αυξηθεί η συγκέντρωση της πρωτεΐνης. Αυτή η διαπίστωση έχει ιδιαίτερη σημασία στις ενζυμικές αντιδράσεις.

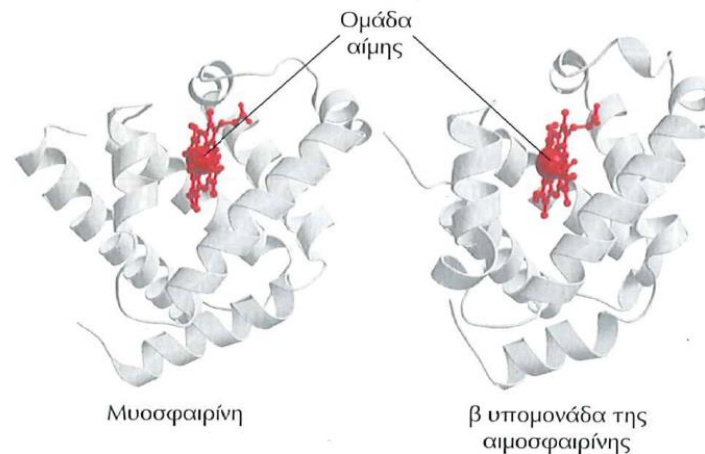
Ειδικά για τη **μυοσφαιρίνη**:



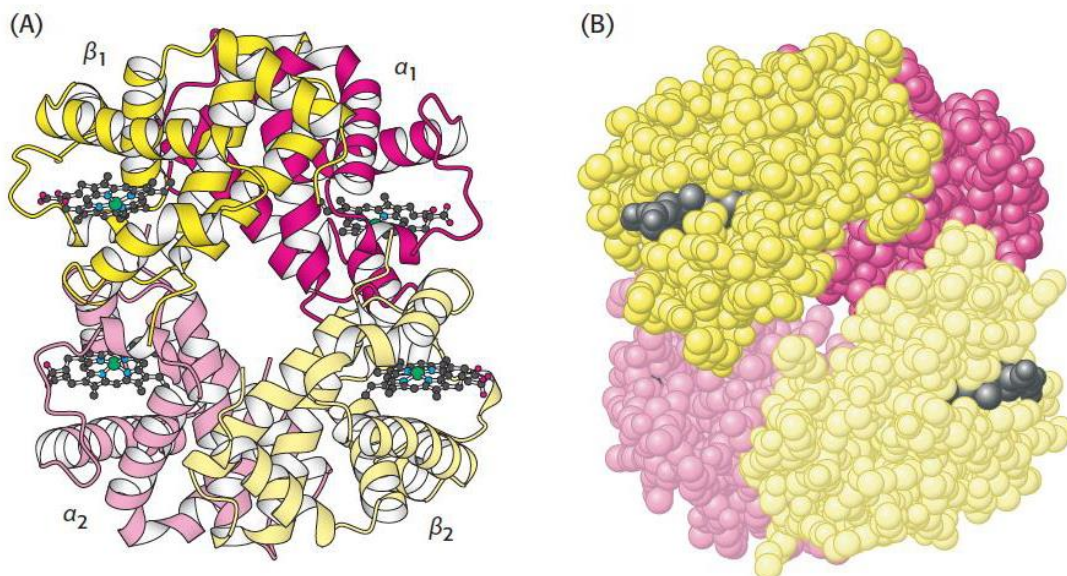
Δεδομένου ότι το οξυγόνο – O_2 είναι αέριο, αντί της συγκεντρώσεως του σε **mol / lit**, χρησιμοποιείται η **μερική πίεση – pO_2** , η οποία είναι ανάλογη της συγκεντρώσεως, όπως και σε κάθε άλλο αέριο.

➤ Αιμοσφαιρίνη

Η αιμοσφαιρίνη – Hb, είναι μια τετραμερής πρωτεΐνη με τέσσερις ομάδες αίμης, μια σε κάθε υπομονάδα. Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από σφαιρίνες δύο ειδών. Δηλαδή, δύο **α** – αλυσίδες, με 141 κατάλοιπα, αλλά και δύο **β** – αλυσίδες, με 146 κατάλοιπα, ενώ οι α & β υπομονάδες περιέχουν όμοια αμινοξέα σε ποσοστό λιγότερο από 50%. Η τρισδιάστατη διαμόρφωση των υπομονάδων αιμοσφαιρίνης προσομοιάζει με αυτή της μυοσφαιρίνης, παρά το ότι οι πολυπεπτιδικές τους αλυσίδες διαφέρουν κατά 80%.

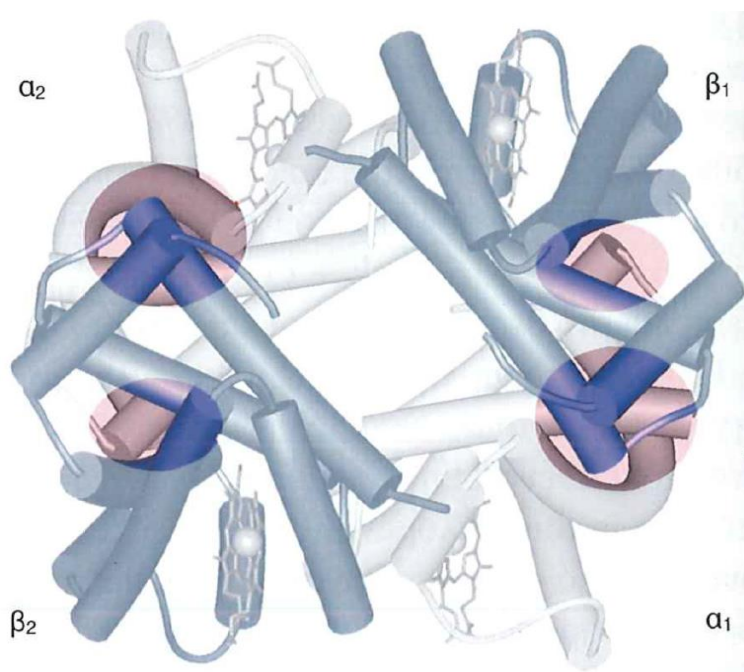


Στην τεταρτοταγή δομή της αιμοσφαιρίνης εμφανίζονται **ισχυρές αλληλεπιδράσεις**, ειδικότερα στις διαφάσεις $\alpha_1\beta_1$ & $\alpha_2\beta_2$, ενώ στις διαφάσεις $\alpha_1\beta_2$ & $\alpha_2\beta_1$ επικρατούν οι **υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις**. Αυτό έχει ως συνέπεια τον σχετικά εύκολο διαχωρισμό σε $\alpha\beta$ – διμερή, τα οποία παραμένουν σταθερά.



Εκτός από ισχυρές και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, στην τεταρτοταγή δομή υπάρχουν **δεσμοί υδρογόνου**, αλλά και **ιοντικά ζεύγη**.

Όπως φαίνεται και στο σχήμα που ακολουθεί, ισχυρότερες αλληλεπιδράσεις ασκούνται μεταξύ διαφορετικών υπομονάδων:



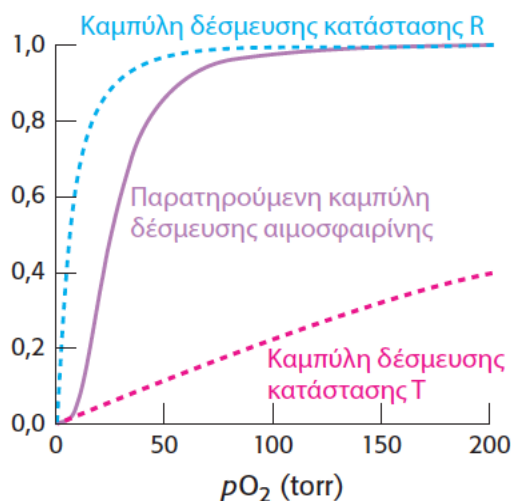
Αυτό συνάγεται και από το γεγονός ότι η πρόσδεση μοριακού οξυγόνου δεν προκαλεί σημαντική μεταβολή στη διάφαση $\alpha_1\beta_1$, σε αντίθεση με τη διάφαση $\alpha_1\beta_2$ που υφίσταται δραστική αλλαγή εξαιτίας της θραύσης ιοντικών ζευγών.

➤ Συνεργατική Πρόσδεση O_2 στην Αιμοσφαιρίνη

Η αιμοσφαιρίνη λαμβάνει δύο βασικές διαμορφώσεις:

- **κατάσταση R – χαλαρή**, στην οποία εμφανίζει υψηλή συγγένεια πρόσδεσης για το οξυγόνο,
- **κατάσταση T – τεταμένη**, στην οποία προσδένει το οξυγόνο σχετικά δύσκολα.

Η κατάσταση αυτή σταθεροποιείται από μεγάλο αριθμό ιοντικών ζευγών που βρίσκονται κυρίως στη διάφαση $\alpha_1\beta_2$.

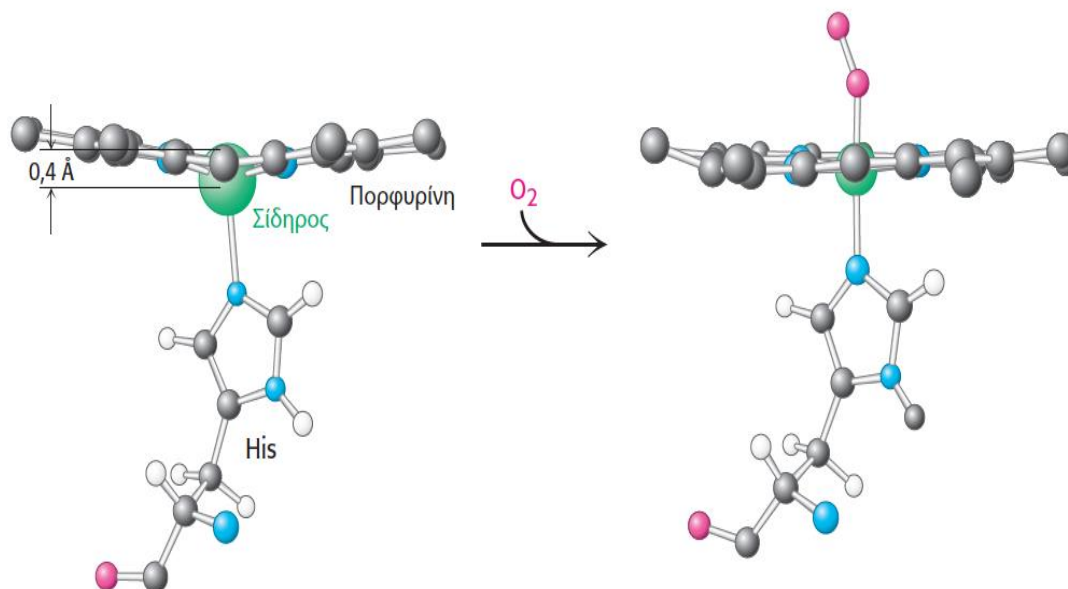


Η κατάσταση – T είναι η βασική διαμόρφωση για τη **δεοξυαιμοσφαιρίνη**, αλλά, όταν προσδεθεί ένα μόριο οξυγόνου σε μια υπομονάδα της αιμοσφαιρίνης που βρίσκεται σε **κατάσταση – T**, προκαλείται αλλαγή διαμόρφωσης σε **κατάσταση – R**. Αυτό γίνεται, διότι κάποια από τα ιοντικά ζεύγη που σταθεροποιούν την κατάσταση – T διασπώνται και σχηματίζονται άλλα ζεύγη.

Σύμφωνα με τον **Max Perutz**, η μετάβαση αυτή γίνεται εξαιτίας αλλαγών στις θέσεις σημαντικών αμινοξέων που βρίσκονται πλησίον της αίμης. Ειδικότερα:

- Στην **κατάσταση T**, ο δακτύλιος της πορφυρίνης εμφανίζει ελαφρά κάμψη και ο σίδηρος της αίμης προεξέχει προς την κεντρική His.
- Η **πρόσδεση O₂**, ωθεί την αίμη προς μια επίπεδη διαμόρφωση που μετατοπίζει την κεντρική His.

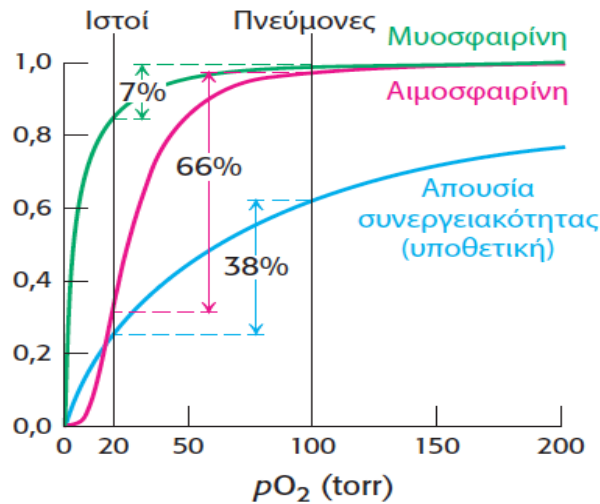
Αυτές οι μεταβολές προκαλούν αλλαγή των ιοντικών ζευγών στη διάφραση α₁β₂.



Για τη μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς, χρειάζεται μια πρωτεΐνη που μπορεί να προσδέσει εύκολα οξυγόνο στους πνεύμονες και να το αποδίδει, επίσης εύκολα, στους ιστούς. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι:

- Μια πρωτεΐνη με **υψηλή συγγένεια πρόσδεσης O₂**, προσδέσει εύκολα οξυγόνο στους πνεύμονες, αλλά το αποδίδει δύσκολα στους ιστούς.
- Μια πρωτεΐνη με **χαμηλή συγγένεια πρόσδεσης O₂**, το αποδίδει εύκολα στους ιστούς, αλλά δεν το προσδέσει σε ικανοποιητική ποσότητα στους πνεύμονες.

Η **αιμοσφαιρίνη**, καθώς προσδέσει οξυγόνο, μεταβαίνει από μια κατάσταση χαμηλής σε μια κατάσταση υψηλής συγγένειας. Αντιθέτως, μια **μονομερής πρωτεΐνη**, μένει σε μια σταθερή κατάσταση είτε χαμηλής είτε υψηλής συγγένειας πρόσδεσης:

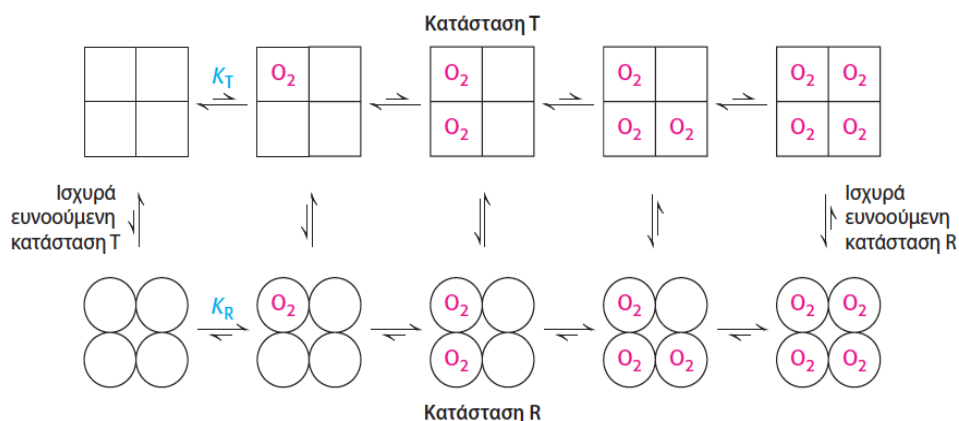


Η **καμπύλη πρόσδεσης O_2** , για την **αιμοσφαιρίνη**, είναι **σιγμοειδής**. Αντιθέτως, για τη μυοσφαιρίνη, η καμπύλη πρόσδεσης O_2 είναι ορθογώνια υπερβολή, διότι εμφανίζει μια σταθερά υψηλή συγγένεια πρόσδεσης.

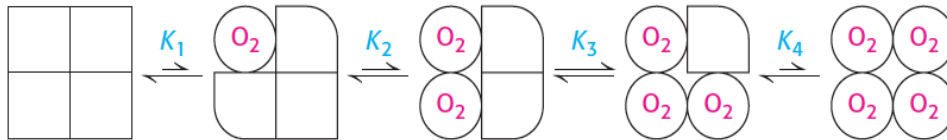
Η αιμοσφαιρίνη είναι μια αλλοστερική πρωτεΐνη. Σε **αλλοστερικές πρωτεΐνες**, με την πρόσδεση συνδέτη σε κάποια θέση, επηρεάζεται η συγγένεια πρόσδεσης σε άλλη θέση πρόσδεσης της πρωτεΐνης. Ο συνδέτης που επιφέρει τη μεταβολή καλείται **ρυθμιστής**. Όταν ρυθμιστής και συνδέτης ταυτίζονται, πρόκειται για **ομότροπη ρύθμιση**, ενώ όταν είναι διαφορετικοί, πρόκειται για **ετερότροπη ρύθμιση**. Ο αλλοστερισμός εμφανίζεται σε πολυμερείς πρωτεΐνες, στις οποίες οι θέσεις πρόσδεσης αποτελούνται από σταθερά τμήματα που είναι γειτονικά με σχετικά ασταθή τμήματα.

Για τη **συνεργατική πρόσδεση**, υπάρχουν δύο πιθανοί μηχανισμοί που δεν αποκλείουν ο ένας τον άλλο, δηλαδή μπορεί να ισχύσουν διαδοχικά. Αυτοί είναι:

- Το **συνδυαστικό**, ή **εναρμονισμένο μοντέλο**. Οι υπομονάδες είναι ταυτόσημες και μπορούν να υφίστανται σε δύο μόνο διαμορφώσεις. Η μετάβαση γίνεται με αυτόματο τρόπο για όλες τις υπομονάδες.



- Το **διαδοχικό**, ή **μοντέλο ακολουθίας**. Με την πρόσδεση του συνδέτη αλλάζει η διαμόρφωση σε μια υπομονάδα και η μεταβολή μεταδίδεται σε μια γειτονική υπομονάδα που ευνοεί την πρόσδεση ενός ακόμη μορίου του συνδέτη.

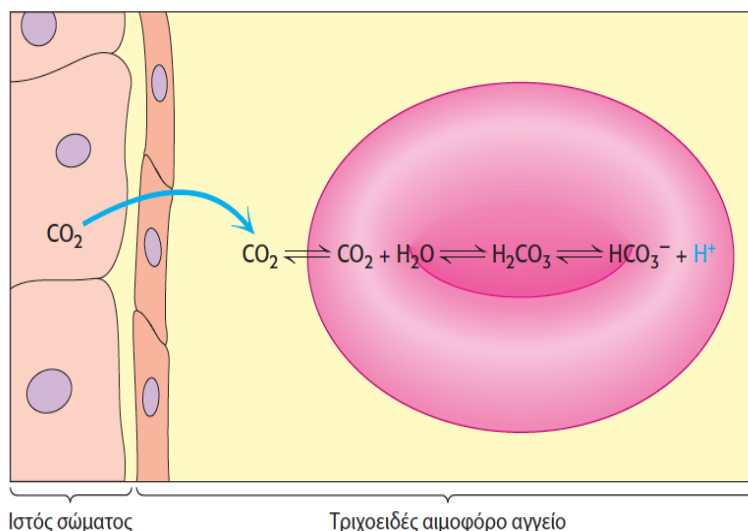


Στην **αιμοσφαιρίνη**, εξαιτίας του αλλοστερισμού, γίνεται **συνεργατική πρόσδεση O₂**. Δηλαδή, με την πρόσδεση οξυγόνου σε μια υπομονάδα μεταβάλλεται η συγγένεια στις γειτονικές υπομονάδες. Ειδικότερα, η πρόσδεση του οξυγόνου στην πρώτη υπομονάδα γίνεται σε κατάσταση – T. Στη συνέχεια, γίνεται αλλαγή διαμόρφωσης της υπομονάδας σε κατάσταση – R, η οποία μεταδίδεται στις γειτονικές υπομονάδες. Έτσι, η περαιτέρω πρόσδεση του οξυγόνου είναι ευκολότερη. Στην περίπτωση της αιμοσφαιρίνης, το O₂ λειτουργεί ως **ομότροπος ρυθμιστής**.

Η αιμοσφαιρίνη προσδένει και άλλα μόρια που αλλάζουν τη συγγένεια πρόσδεσης για το οξυγόνο και λειτουργούν ως **ετερότροποι ρυθμιστές**. Τέτοιες περιπτώσεις είναι το μονοξειδίο και το διοξειδίο του άνθρακα, αλλά και το 2,3 διφωσφογλυκερικό – BPG. Η συνεργατική πρόσδεση περιγράφεται ποσοτικά από την **εξίσωση & διάγραμμα Hill**.

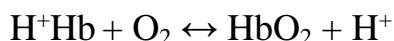
➤ **Επίδραση του pH στη Συγγένεια Πρόσδεσης του O₂ – Επίδραση Bohr**

Εκτός από οξυγόνο, η αιμοσφαιρίνη μεταφέρει προϊόντα του μεταβολισμού, δηλαδή το **διοξειδίο του άνθρακα – CO₂**, αλλά και **πρωτόνια – H⁺**, από τους ιστούς προς τους νεφρούς και τους πνεύμονες:

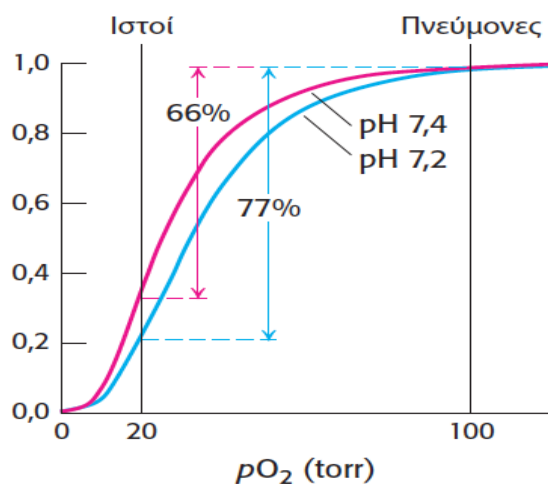


Η επίδραση του pH και της συγκέντρωσης CO₂ στη συγγένεια πρόσδεσης O₂ από την αιμοσφαιρίνη αναφέρεται ως: **επίδραση Bohr**.

Τα **πρωτόνια** – H^+ , συνδέονται σε διαφορετικές θέσεις πρόσδεσης από του οξυγόνου. Δηλαδή προσδένονται σε αμινοξέα, όπως η **Ιστιδίνη** – **His**, η οποία με την πρωτονίωση σχηματίζει ιοντικά ζεύγη τέτοια ώστε να σταθεροποιούν την δεοξυαιμοσφαιρίνη στην **κατάσταση** – **T**. Η πρωτονίωση των αμινοτελικών αμινοξέων στις α – υπομονάδες έχει παρόμοια επίδραση. Τελικά, η πρόσδεση πρωτονίων – H^+ στην αιμοσφαιρίνη μειώνει την συγγένεια πρόσδεσης του οξυγόνου. Αυτή η διαπίστωση, τεκμηριώνεται και από την **ισορροπία πρόσδεσης O_2** , από την **αιμοσφαιρίνη** – **Hb**:



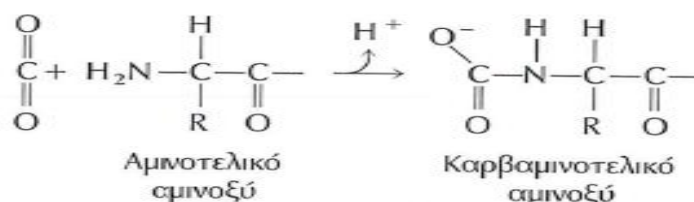
Προφανώς, βάσει της ισορροπίας πρόσδεσης O_2 στην Hb, η συγκέντρωση των H^+ και η συγγένεια πρόσδεσης του O_2 είναι **αντιστρόφως ανάλογα μεγέθη**:



Το **διοξείδιο του άνθρακα** – CO_2 , ενυδατώνεται ως εξής:

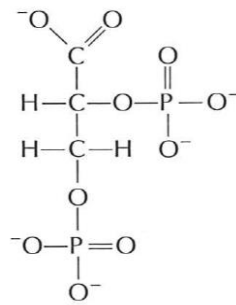


Η αντίδραση αυτή καταλύεται από την **καρβονική ανυδράση**, ενώ οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης των πρωτονίων και, ως εκ τούτου, μειώνει τη συγγένεια πρόσδεσης του O_2 . Επίσης, το **διοξείδιο του άνθρακα** – CO_2 , προσδένεται στην αιμοσφαιρίνη ως **καρβαμική ομάδα**, στο αμινοτελικό άκρο των αλυσίδων σφαιρίνης και σχηματίζει την καρβαμινοαιμοσφαιρίνη:

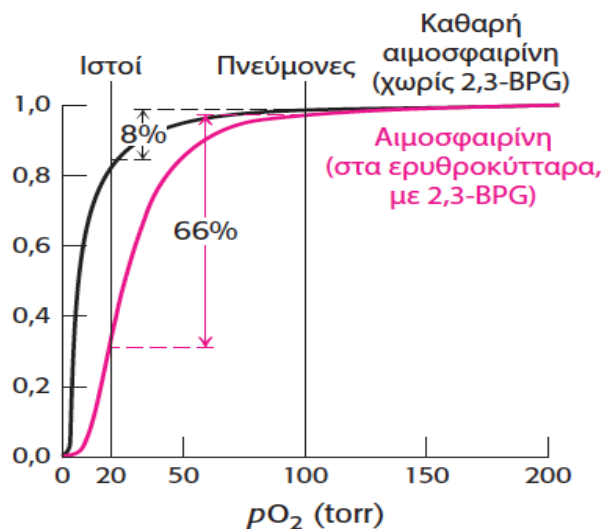
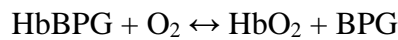


Αυτή η αντίδραση παράγει **πρωτόνια** – H^+ , με αποτέλεσμα τη μείωση της συγγένειας πρόσδεσης του O_2 . Εκτός αυτού, οι καρβαμικές ομάδες σχηματίζουν ιοντικές γέφυρες που σταθεροποιούν την κατάσταση – **T**.

➤ 2,3 διφωσφογλυκερινικό – BPG

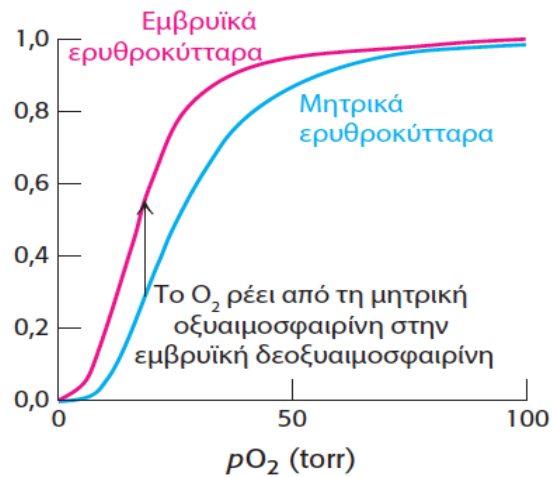


Η αλληλεπίδραση του BPG με την αιμοσφαιρίνη – Hb συνιστά περίπτωση ετερότροπης αλλοστερικής ρύθμισης. Στα **ερυθροκύτταρα**, η συγκέντρωση BPG είναι υψηλή και η αιμοσφαιρίνη έχει προσδέσει σε σημαντικό ποσοστό BPG με αποτέλεσμα να μειώνεται η συγγένεια πρόσδεσης του O₂. Αυτό επιβεβαιώνεται από την **ισορροπία**:



Το BPG προσδέεται σε άλλη θέση πρόσδεσης από του O₂ και ρυθμίζει τη συγγένεια της Hb για O₂, δηλαδή επιτελεί ετερότροπη αλλοστερική ρύθμιση. Ειδικότερα, το BPG προσδέεται σε μια κοιλότητα ανάμεσα σε β – υπομονάδες όταν η αιμοσφαιρίνη – Hb βρίσκεται σε κατάσταση – T. Στην κοιλότητα υπάρχουν θετικά φορτισμένα αμινοξέα, τα οποία αλληλεπιδρούν με τις ηλεκτραρνητικές ομάδες του BPG. Με αυτό τον τρόπο σταθεροποιείται η κατάσταση – T. Η μετάβαση στην κατάσταση – R μειώνει το εύρος της κοιλότητας και, έτσι, παρεμποδίζεται η πρόσδεση BPG.

Η ρύθμιση της συγγένειας πρόσδεσης του O₂ στην Hb είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά την **εμβρυϊκή ανάπτυξη**. Το έμβρυο διαθέτει αιμοσφαιρίνη με γ – υπομονάδες, αντί β – υπομονάδων, με συνέπεια να σχηματίζεται α2γ2 – **αιμοσφαιρίνη**, η οποία έχει σχετικά χαμηλή συγγένεια πρόσδεσης για το BPG:



Έτσι, διευκολύνεται η άντληση οξυγόνου από το **μητρικό αίμα**.

Εξαιρετικά σημαντικός είναι ο ρόλος του BPG στη ρύθμιση της συγγένειας πρόσδεσης του O_2 στην Hb, από έναν οργανισμό που βρίσκεται σε μεγάλο υψόμετρο, όπου η pO_2 είναι χαμηλή.