



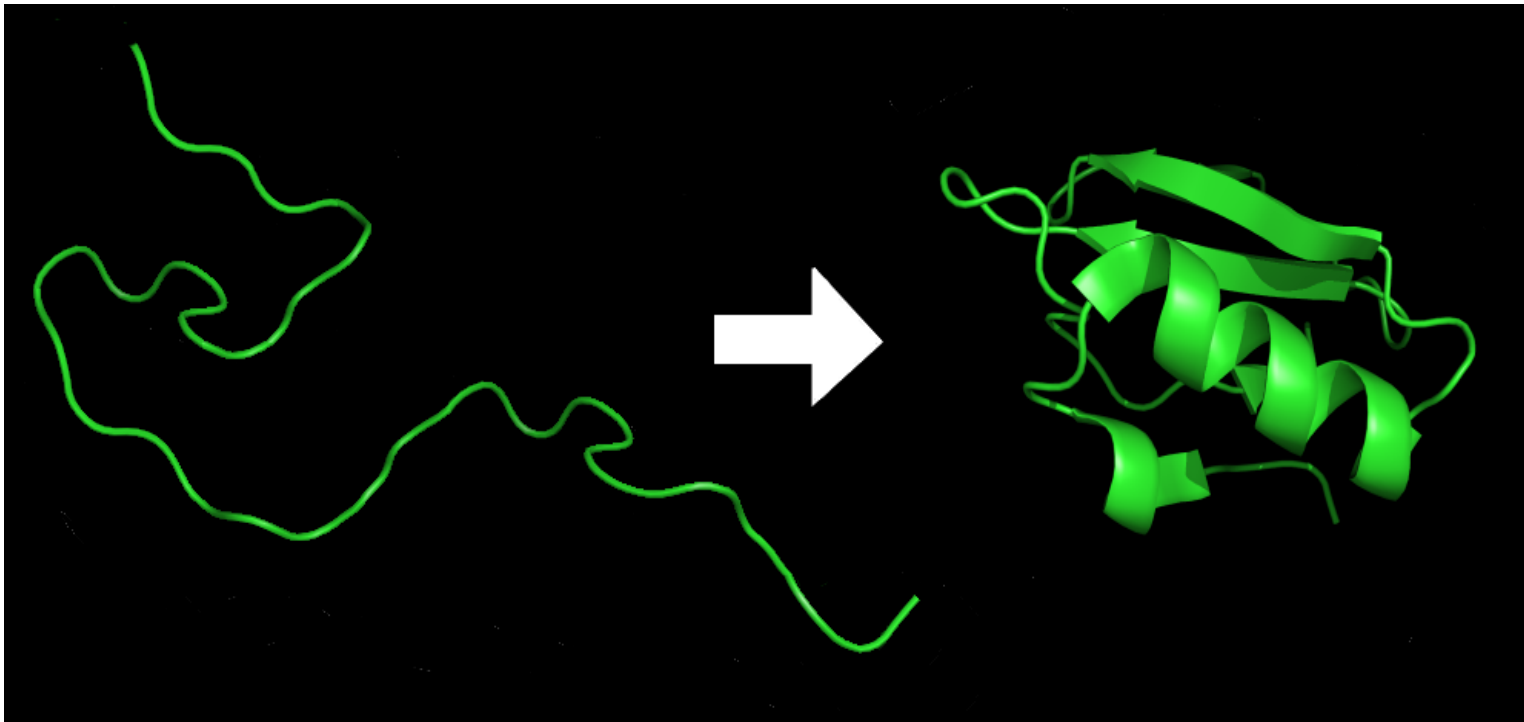
**PROTEINER OCH AMINOSYROR – DEL 4:
VECKNING AV PROTEINER TILL RÄTT 3D-STRUKTUR**
NIKLAS DAHRÉN



Flera steg innan vi har ett färdigt protein

	Steg 1 - Transkription:	Steg 2 - Translation:	Steg 3 - Veckning:	Steg 4 - Modifiering:
Vart?	I cellkärnan	I ribosomerna	I cytoplasman och i det endoplasmatiska nätverket (ER)	I det endoplasmatiska nätverket (ER) och i golgiapparaten
Vad?	När ett nytt protein ska syntetiseras måste först den gen som kodar för proteinet avläsas (transkriberas). Enzymet RNA-polymeras utför transkriptionen och skapar en genkopia, en s.k. mRNA-molekyl.	mRNA-molekylen transporteras till en ribosom. I ribosomen sammanfogas aminosyror till en polypeptidkedja utifrån instruktionen/koden i mRNA-molekylen.	Polypeptidkedjan veckas ihop och får en specifik 3D-struktur. Det mesta av veckningen sker spontant genom att olika delar attraheras och binder till varandra, men speciella proteiner (chaperoner) kan också assistera vid och kontrollera veckningen.	Många proteiner genomgår olika modifieringar innan de är färdiga proteiner. T.ex. kan andra molekyler kopplas ihop med polypeptidkedjan (t.ex. olika prostetiska grupper eller kolhydratmolekyler).

Efter translationen får proteinet sin tredimensionella struktur genom veckning



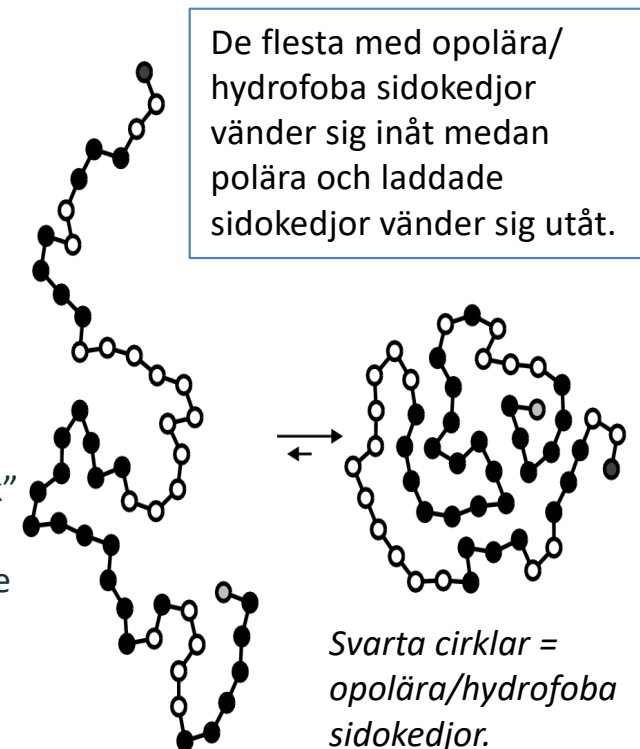
Bildkälla: DrKjaergaard, Public domain, via Wikimedia Commons

Proteinveckningen sker till stora delar spontant men även med hjälp av chaperoner

- ✓ **Proteinveckningen sker till stora delar spontant (hydrofob effekt):** Mycket av ett proteins veckning sker spontant. Aminosyror med opolära/hydrofoba sidokedjor kommer spontant vända dessa inåt bort från det omgivande vattnet medan aminosyror med polära/hydrofila sidokedjor kommer spontant vända dessa utåt mot vattnet (kallas för *hydrofoba effekten*). Samtidigt kommer vätebindningar och andra typer av bindningar (disulfidbryggor etc.) skapas mellan olika aminosyror sidokedjor vilket också bidrar till den spontana veckningen.
- ✓ **Chaperoner hjälper proteiner med en del av veckningen:** Det finns en typ av proteiner i cellen som heter *chaperoner* och som hjälper många proteiner med en del av veckningen. Efter att den spontana veckningen har skett så kommer ett chaperonprotein att binda polypeptidkedjan och underlätta den fortsatta veckningen. När veckningen är klar så lossnar det färdigveckade proteinet från chaperonproteinet.

Hydrofob effekt och interaktion är en viktig del i den spontana veckningen av proteiner

- ✓ **Hydrofoba effekten och hydrofoba interaktioner:** Hydrofoba effekten är det fenomen som innebär att aminosyror med opolära/hydrofoba sidokedjor spontant kommer vända sig inåt mot centrum av proteinet, långt borta från det omgivande vattnet och där kunna binda till varandra. Bindningarna som då uppstår är dels s.k. *hydrofoba interaktioner* men även *van der Waalsbindningar* (mer om dessa bindningar senare!). Samtidigt kommer polära oladdade, eller laddade sidokedjor, spontant vända sig utåt mot det omgivande vattnet och skapa starka bindningar (t.ex. vätebindningar) med det omgivande vattnet.
- ✓ **Förklaring till hydrofoba effekten och hydrofoba interaktioner:** Vattenmolekyler binder enbart till andra polära ämnen som också kan skapa vätebindningar (eller andra starka bindningar) och släpper därför inte in opolära molekyler i sitt "nätverk" av bindningar. Om vattenmolekylerna skulle försöka ordna sig runt om det opolära ämnet, skulle vattenmolekylerna bli tvungen att bilda ett mer ordnat tillstånd (lägre entropi). Detta är dock inte gynnsamt, eftersom alla molekyler då skulle få mycket mer energi. Därför uppstår istället spontant den hydrofoba effekten och hydrofoba interaktioner som maximerar antalet starka bindningar mellan polära ämnen och sänker proteinets totala energi, vilket ger ett stabilare protein.

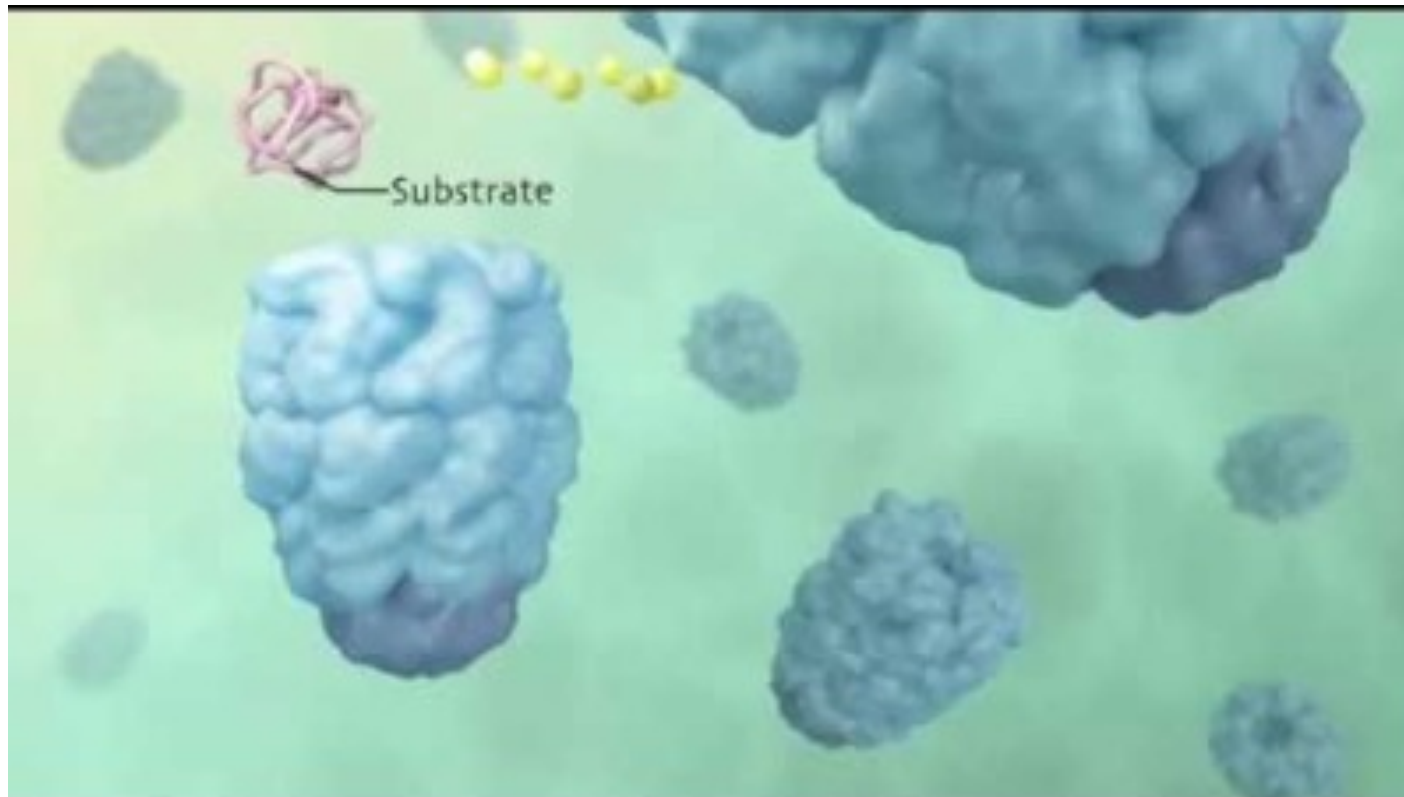


Bildkälla: Tomixdf, Public domain, via Wikimedia Commons

Chaperoner hjälper till med proteinveckningen och motverkar felveckning

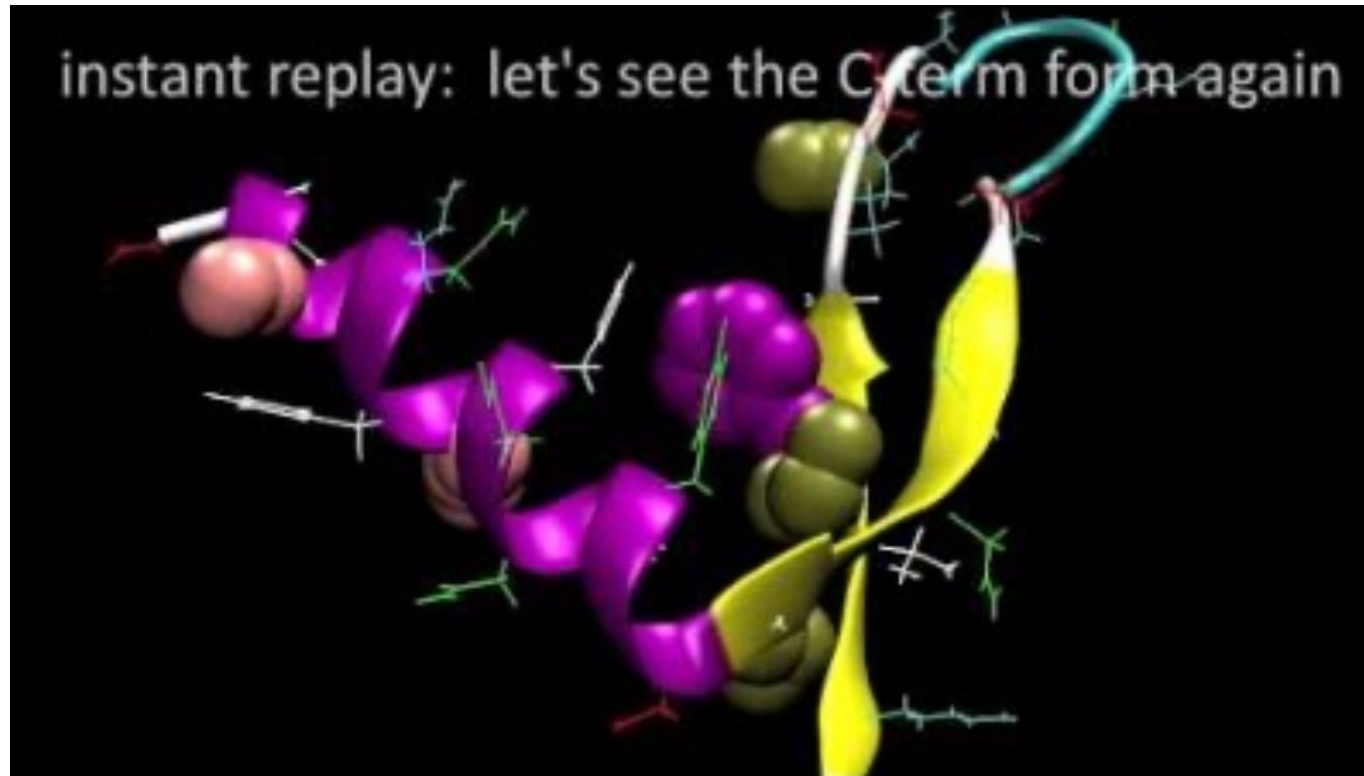
- ✓ **Chaperoner:** Chaperoner är speciella proteiner i cellen som hjälper till med veckningen av andra proteiner och motverkar felveckning. Chaperonerna spelar en viktig roll i att förhindra sjukdomar som orsakas av felveckning av proteiner.
- ✓ **Några av de viktigaste funktionerna för chaperoner är:**
 - Att stabilisera och vecka (folda) proteiner under bildandet av deras tredimensionella struktur.
 - Att förhindra felveckning.
 - Att hjälpa till med "omveckning" (refolding) av proteiner som har blivit felveckade.
 - Att motverka aggregation av felveckade proteiner (att många felveckade proteiner "klumpar" ihop sig med varandra och bildar stora proteinaggregat som stör cellens funktion).
- ✓ **Chaperoner som värmeshockproteiner:** Det finns även en del chaperoner som fungerar som s.k. *värmeshockproteiner* och bildas i stora mängder när cellen utsätts för hög temperatur. Värmeshockproteiner ser då till att stabilisera proteinets struktur så att veckningen och den tredimensionella strukturen inte förstörs av de kraftiga värmerörelserna som uppstår (förhindrar därmed proteinet från att denatureras).

Chaperoner hjälper till med proteinveckningen



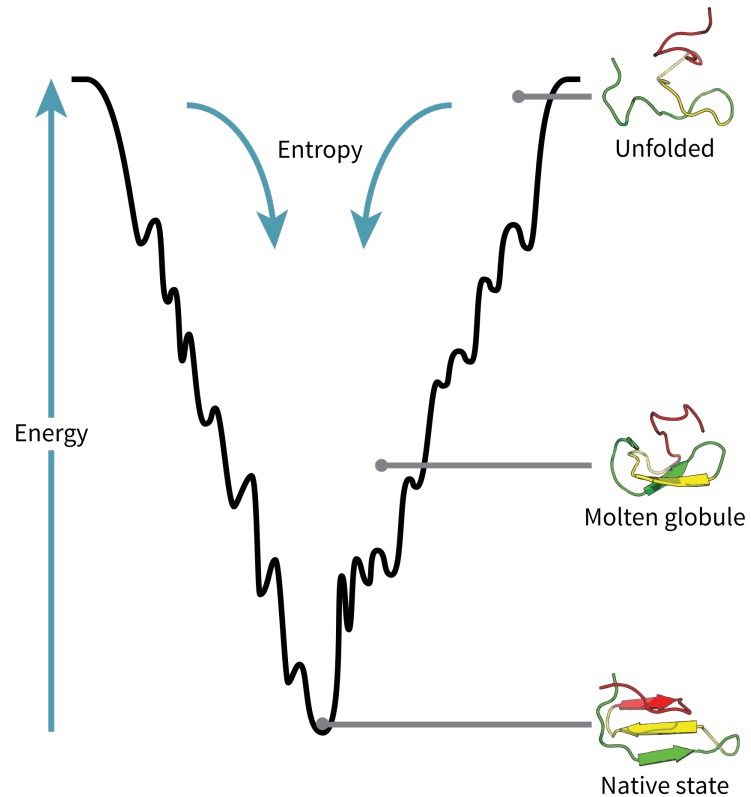
Källa: <https://www.youtube.com/watch?v=-NcNeLc1mo>

Veckning av proteiner



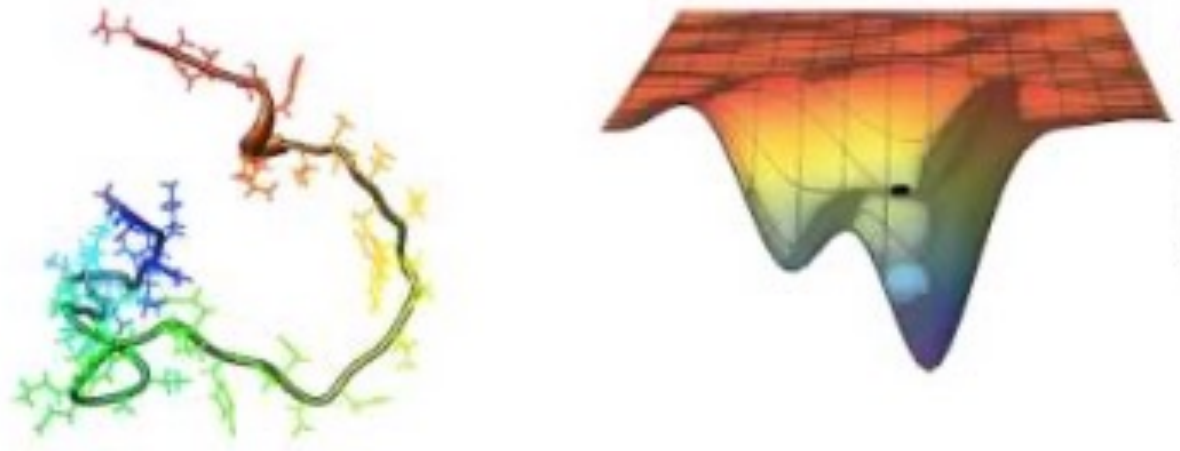
Källa: <https://www.youtube.com/watch?v=gFcp2Xpd29I>

Proteinveckningen ger ett energifattigare och stabilare protein



Bildkälla: Thomas Splettstoesser (www.scistyle.com), CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>, via Wikimedia Commons

Proteinveckningen ger ett energifattigare och stabilare protein



Källa: <https://www.youtube.com/watch?v=YANAso8Jxrk>

Proteinernas veckning och struktur skapas och stabiliseras av olika typer av bindningar

- ✓ **Vätebindningar:** I en vätebindning binder en starkt partiellt positivt laddad väteatom på en molekyl eller atomgrupp till en starkt partiellt negativt laddad fluoratom, syreatom eller kväveatom (F, O eller N) på en annan molekyl eller atomgrupp (Hydro-FON-regeln). Vätebindningar uppstår dels mellan olika delar i polypeptidkedjans "ryggrad" och dels mellan olika aminosyrors polära sidokedjor. Vätebindningar uppstår även mellan olika aminosyrors polära sidokedjor och de omgivande vattenmolekylerna vilket är viktigt för att stabilisera den tredimensionella strukturen.
- ✓ **"Jonbindningar" (saltbryggor):** Något som liknar jonbindningar uppstår mellan positivt och negativt laddade sidokedjor (R-grupper), på ungefär samma sätt som positiva och negativa joner attraheras av varandra i ett salt.
- ✓ **Jon-dipolbindningar:** Jon-dipolbindningar är bindningar mellan joner och molekyler som är dipoler. Positivt och negativt laddade sidokedjor (R-grupper) kan skapa jon-dipolbindningar med sidokedjor som har polära grupper eller med de omgivande vattenmolekylerna, vilket är viktigt för att stabilisera den tredimensionella proteinstrukturen.
- ✓ **Disulfidbryggor:** En disulfidbrygga utgörs av 2 svavelatomer, från 2 olika sidokedjor, som binder till varandra med en kovalent bindning. Obs. att enbart aminosyran cystein har svavel i sin sidokedja så det är alltså 2 olika cysteinmolekyler som binder till varandra med en disulfidbrygga.

Proteinernas veckning och struktur skapas och stabiliseras av olika typer av bindningar

- ✓ **van der Waalsbindningar (London dispersionskrafter):** van der Waalsbindningar är tillfälliga och svaga dipol-dipolbindningar. Elektronerna hos atomgrupperna i sidokedjorna rör sig slumpmässigt vilket kan leda till att det uppstår tillfälliga laddningsskillnader mellan olika delar i sidokedjorna (partiella positiva och negativa laddningar) och detta gör att sidokedjorna kan attraheras av varandra elektriskt. van der Waalsbindningar har störst betydelse mellan opolära/hydrofoba sidokedjor. Alla sidokedjor kan dock skapa van der Waalsbindningar till varandra men hos polära och laddade sidokedjor (sura och basiska) får dessa bindningar liten betydelse eftersom de också kan skapa starkare bindningar.
- ✓ **Hydrofoba interaktioner:** Hydrofob interaktion i proteiner är en typ av kemisk bindning där opolära/hydrofoba sidokedjor hålls ihop med varandra eftersom det omgivande vattnet inte vill samverka med och binda till dessa. Sidokedjorna hålls alltså ihop trots att de inte attraheras till varandra elektriskt.

OBS: Hydrofob interaktion är inte samma sak som van der Waalsbindningar (London dispersionskrafter). I en van der Waalsbindning attraheras sidokedjorna (eller molekylerna) av varandras tillfälliga elektriska laddningar (se ovan). van der Waalsbindningen är alltså en *elektrostatisk interaktion*. I en hydrofob interaktion håller sidokedjorna ihop även om de inte attraheras elektriskt till varandra. Hydrofob interaktion kan också enbart ske mellan opolära/hydrofoba sidokedjor medan van der Waalsbindningar finns mellan alla sidokedjor.

Elektrostatisk, hydrofob och hydrofil interaktion

Elektrostatisk interaktion:

Elektrostatisk interaktion är en kemisk bindning mellan olika ämnen (t.ex. olika sidokedjor i proteiner) som attraheras av varandra p.g.a. olika laddningar (fullständiga, partiella eller enbart tillfälliga laddningar).

Permanenta och starka elektrostatiska interaktioner:

- Jonbindning
- Vätebindning
- Jon-dipolbindning
- Dipol-dipolbindning

Temporär och svag elektrostatisk interaktion:

- van der Waalsbindning (London dispersionskrafter)

Hydrofob interaktion:

Hydrofob interaktion är en kemisk bindning mellan opolära/hydrofoba ämnen (t.ex. opolära/hydrofoba sidokedjor i proteiner) som ej beror på att ämnena har olika laddningar (fullständiga, partiella eller enbart tillfälliga laddningar) utan p.g.a. att det omgivande vattnet inte vill samverka och skapa bindningar till dessa och därför "tvingas" de hålla ihop med varandra istället.

Hydrofob = Vattenhatande

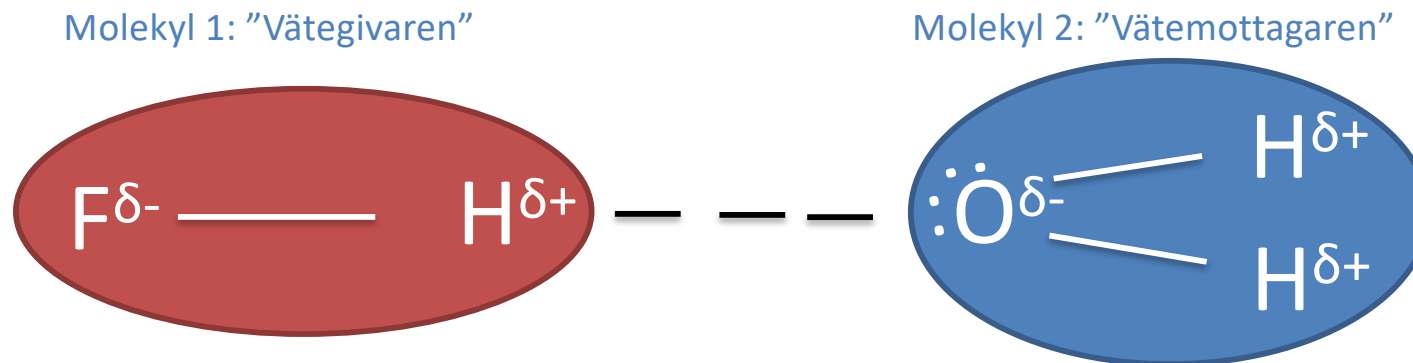
Hydrofil interaktion:

Hydrofil interaktion är när olika ämnen (t.ex. polära eller laddade sidokedjor i proteiner) binder till omgivande vattenmolekyler med olika elektrostatiska interaktioner.

Hydrofil = vattenälskande

Vätebindningar och Hydro-FON-regeln

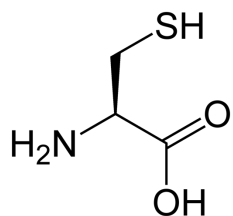
- ✓ **Vätebindning:** I en vätebindning binder en starkt partiellt positivt laddad väteatom på en molekyl till en starkt partiellt negativt laddad fluoratom, syreatom eller kväveatom (F, O eller N) på en annan molekyl. I större molekyler (t.ex. i proteiner) kan också vätebindningar uppstå mellan olika atomgrupper i samma molekyl.



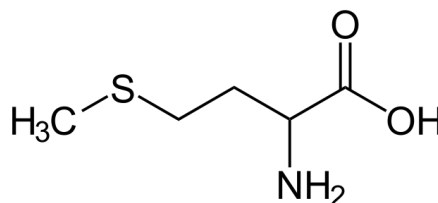
- ✓ **Hydro-FON-regeln:** I en vätebindning binder alltså H till F, O eller N. Jag kallar detta för "Hydro-FON-regeln" för att lättare komma ihåg det. Hydro-FON-regeln måste, förutom att vara uppfylld mellan molekylerna eller atomgrupperna, även vara uppfylld i den molekyl/atomgrupp som bidrar med vätet (i vätegivaren). Om inte Hydro-FON-regeln är uppfylld i vätegivaren så blir inte vätet tillräckligt positivt laddat och då får vi inte en vätebindning mellan molekylerna.

Disulfidbryggor (svavelbryggor) bidrar till tertiärstrukturen

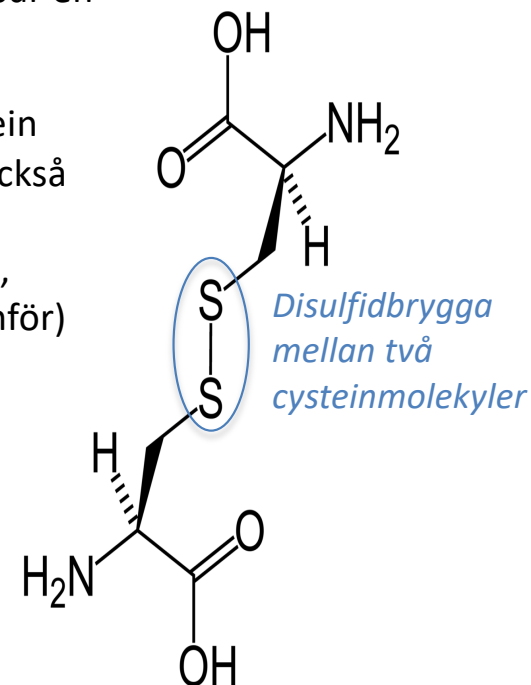
- ✓ Även disulfidbryggor bidrar till tertiärstrukturen i proteiner. En disulfidbrygga uppkommer genom att två svavelinnehållande sidokedjor från två aminosyror skapar en kovalent bindning mellan sina svavelatomer.
- ✓ Det är i de flesta fall aminosyran cystein som skapar disulfidbryggor eftersom cystein innehåller en svavelatom (i form av en thiolgrupp, -SH) och denna svavelatom är också placerad längst ut på sidokedjan vilket underlättar uppkomsten av disulfidbryggor. Förutom cystein är det enbart aminosyran metionin som innehåller en svavelatom, denna är dock ej placerad längst ut på sidokedjan (en metylgrupp, -CH₃, sitter utanför) vilket försvårar uppkomsten av disulfidbryggor (men det förekommer ibland).



Cystein

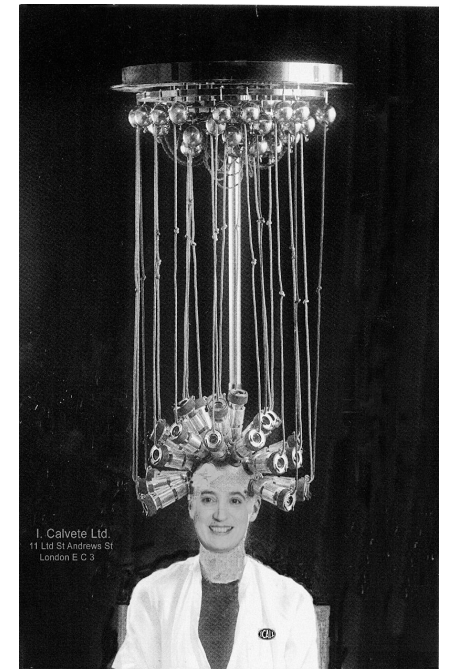
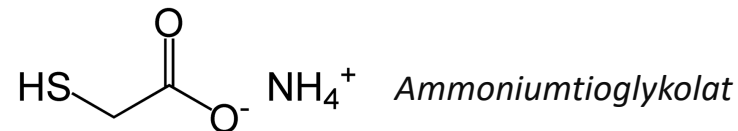


Metionin



Disulfidbryggor (svavelbryggor) bryts och byggs om när man permanentar håret

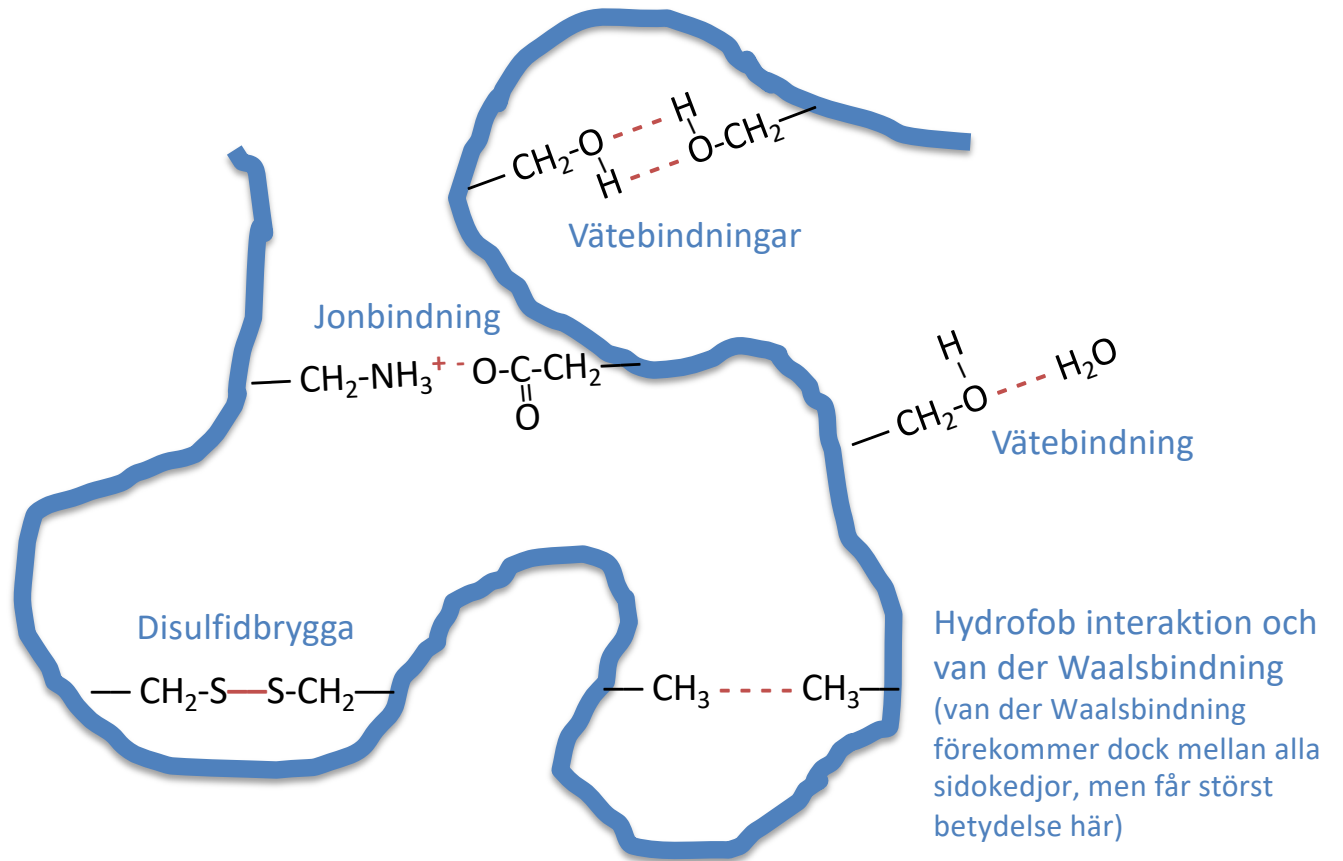
- ✓ **Permanenta håret innebär att bryta och bygga om nya disulfidbryggor:** Vid en permanentning av håret sker en kemisk process där disulfidbryggorna i hårets proteiner bryts ner med hjälp av permanentvätska. Därefter formas håret om till den önskade lockiga formen genom att permanentvätskan tränger in i hårstrået och omformar det. Efter detta appliceras en fixeringsvätska som återuppbygger disulfidbryggorna och låser in den nya formen.
- ✓ **Ammoniumtioglykolat bryter disulfidbryggor genom att donera väteatomer till dessa:** Ammoniumtioglykolat (bildas från tioglykolsyra) används för att permanenta eller omforma hår. Genom att bryta disulfidbryggorna i hårets keratinproteiner kan ammoniumtioglykolat skapa förändringar i hårets struktur. Ammoniumtioglykolat har en thiolgrupp (-SH) i sin struktur. Thiolgrupper kan reagera med disulfidbryggor. Denna reaktion sker genom en process som kallas reduktion, där ammoniumtioglykolat donerar ett väteatom till en av svavelatomerna i disulfidbryggan. Detta resulterar i att disulfidbryggan bryts upp.



Bildkälla: Av Louis Calvete - Original material inherited from my father, showing full machine in use, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4121169>

Uppgift:

Vilka bindningar håller ihop detta protein?



Repetition:

Förklara följande begrepp:

- Veckning
- Chaperoner
- Hydrofoba effekten
- Vätebindningar
- "Jonbindningar" (saltbryggor)
- Jon-dipolbindningar
- Disulfidbryggor
- van der Waalsbindningar (London dispersionskrafter)
- Hydrofoba interaktioner

Redogör:

- Redogör kortfattat för hur veckningen av ett protein går till.



Se gärna fler filmer på:
kemilektioner.se
youtube.com/kemilektioner