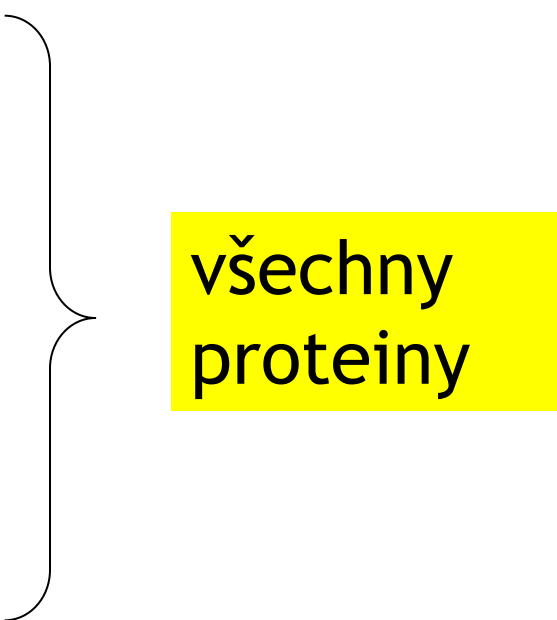


# Proteiny & Glykoproteiny

© Biochemický ústav LF MU (J.D.) 2013

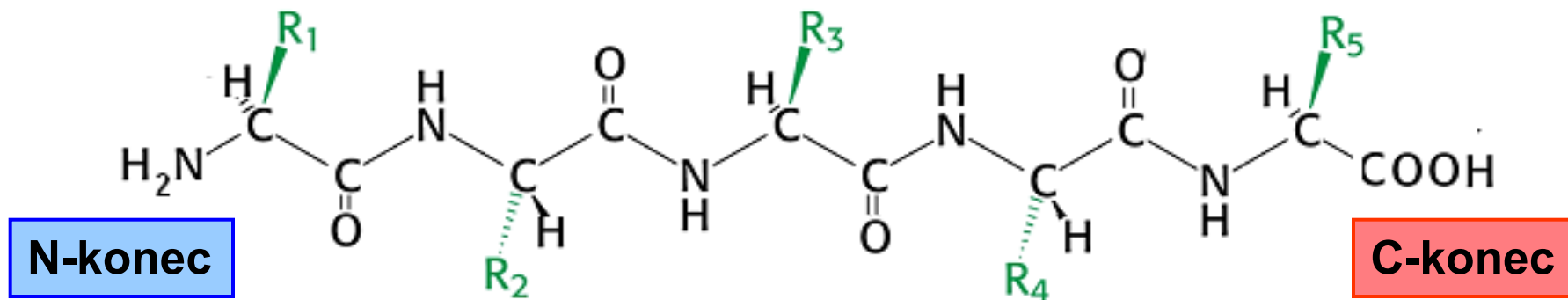


# Úrovně popisu struktury proteinů

- primární struktura
  - sekundární struktura  
[supersekundární struktura]
  - terciární struktura
  - kvartérní struktura – jen oligomerní
- 
- všechny proteiny

# Primární struktura

- určuje počet a pořadí aminokyselin
- číslování začíná na *N*-konci
- acyly AK napojené jeden na druhý



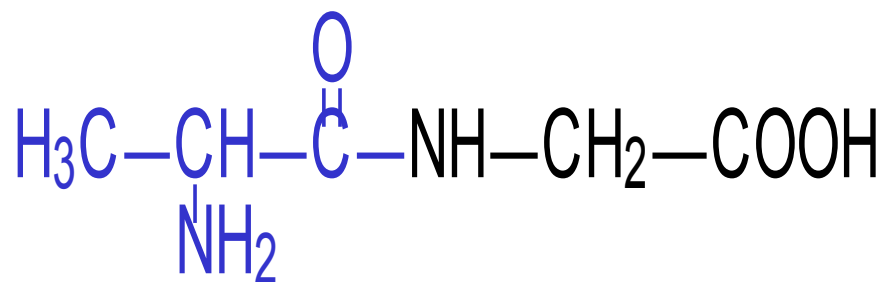
# Názvy acylů AK: přípona *-in/-an/-át* se nahradí příponou *-yl*

**POZOR:** tři výjimky; u kyselých AK jsou dva možné acyly

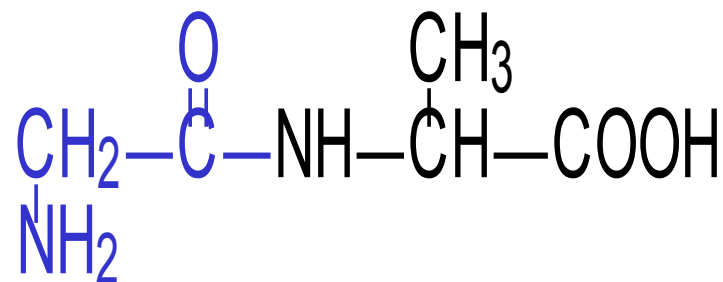
Ala	alanyl	Leu	leucyl
Arg	arginyl	Lys	lysyl
<b>Asn</b>	asparaginyl	Met	methionyl
Asp	$\alpha$ -aspartyl / $\beta$ -aspartyl	Phe	fenylalanyl
<b>Cys</b>	cysteinyl	Pro	prolyl
<b>Gln</b>	glutaminyl	Ser	seryl
Glu	$\alpha$ -glutamyl / $\gamma$ -glutamyl	Thr	threonyl
Gly	glycyl	Trp	tryptofyl
His	histidyl	Tyr	tyrosyl
Iso	isoleucyl	Val	valyl

# Srovnejte

Alanylglycin × Glycylalanin



alanyl  
(acyl alaninu)



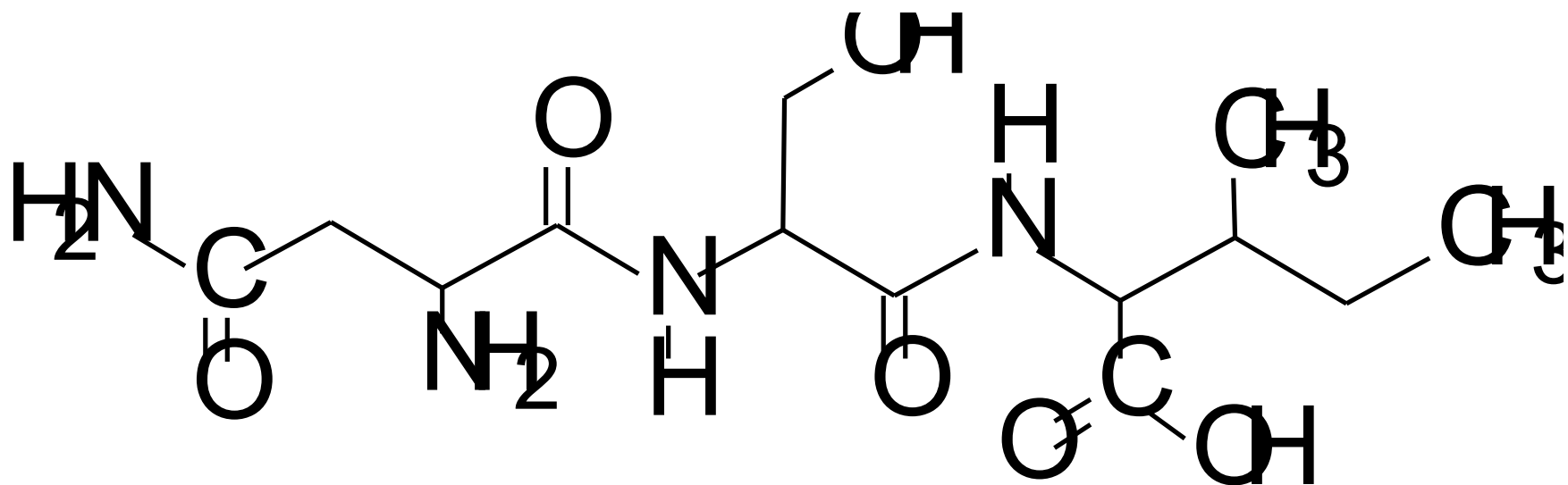
glycyl  
(acyl glycinu)

Zjistíme počet peptidových vazeb.

Najdeme *N*-konec a vytvoříme acyl *N*-koncové AK.

U dipeptidu přidáme název *C*-koncové AK.

U tripeptidu apod. přidáme ještě další acyl(y), zakončíme názvem *C*-koncové AK.



# Příklady biologicky významných peptidů

(číslo v závorce udává počet AK)

## Gastrointestinální peptidy

gastrin (17), sekretin (27), cholecystokinin (33)

## Vasoaktivní peptidy

vasoaktivní intestinální peptid (VIP, 28), angiotensin II (8), bradykinin (9), endothelin (21), vasopresin (ADH, 9)

## Hormony

kalcitonin (32), glukagon (29), inzulin (51) somatostatin (14), thyroliberin (TRH, 3), adrenokortikotropin (ACTH, 39), atriální natriuretický peptid (ANP, 28)

## Neuropeptidy

$\beta$ -endorfin (31), Leu-enkefalin (5)

---

## Toxiny

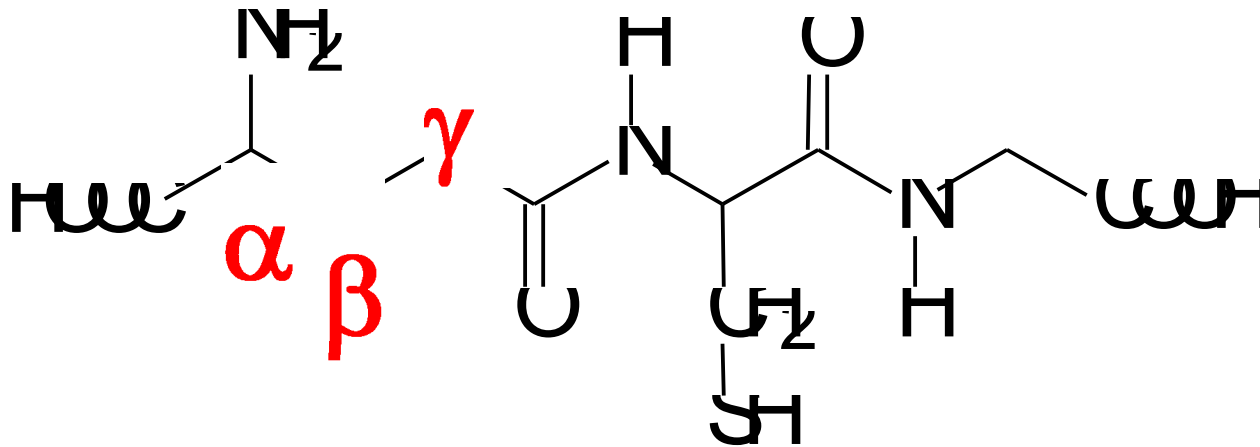
amatoxiny (8), fallotoxiny (7), mellitin (26)

## Antibiotika

bacitracin (16), valinomycin (6)

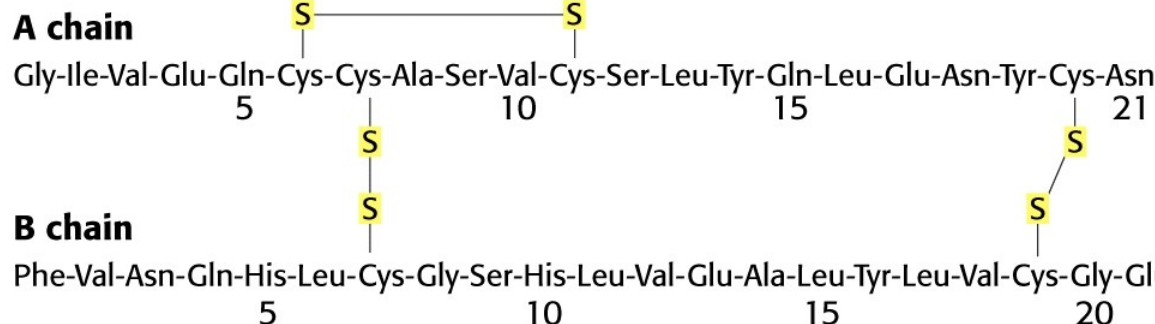
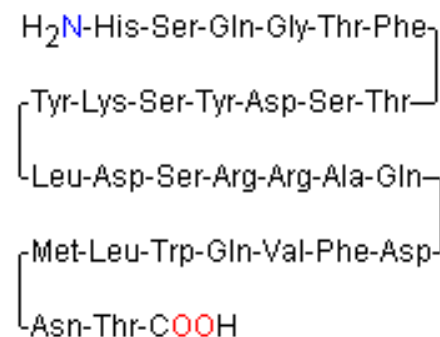


# Glutathion (GSH) je $\gamma$ -glutamylcysteinylglycin



- redukční činidlo = antioxidant
- redukuje  $\text{H}_2\text{O}_2$  a  $\text{ROOH}$  (glutathionperoxidasa)
- redukuje různé kyslíkové radikály
- regeneruje -SH skupiny proteinů a koenzymu A
- podílí se na regeneraci tokoferolu a askorbátu

# Inzulin a glukagon



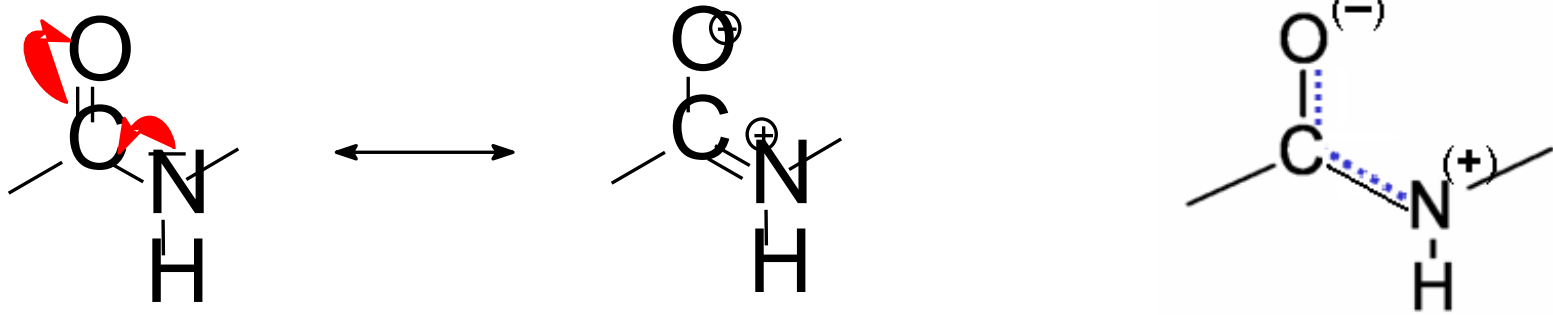
Charakteristika	Inzulin	Glukagon
Vznik	$\beta$ -buňky pankreatu	$\alpha$ -buňky pankreatu
Počet AK / řetězců	51 / 2	29 / 1
Prekurzor	(pre)proinzulin	proglukagon
Poločas v plazmě	3 min	5 min
Druhý posel	???	cAMP
Inaktivace hormonu	játra, ledviny	játra

## Antagonistické vlivy inzulínu a glukagonu na metabolismus

Děj	Inzulín	Glukagon
Glukoneogeneze (játra)	↓	↑
Glykolýza v játrech	↑	↓
Glykolýza ve svalech	↑	-
Glykogenolýza ve svalech	↓	-
Glykogenolýza v játrech	↓	↑
Glykogeneze v játrech	↑	↓
Lipolýza v adipocytech	↓	↑
Lipogeneze v adipocytech	↑	↓

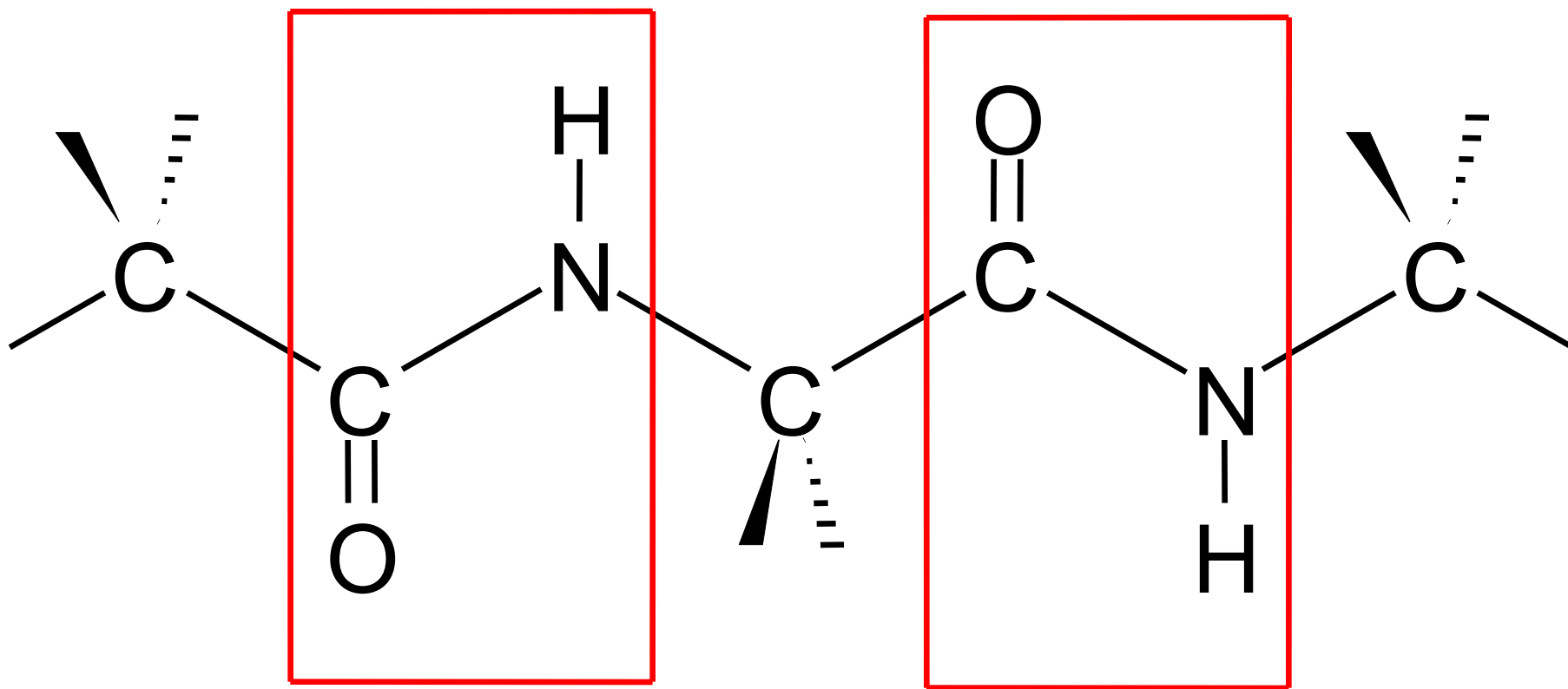
↑ stimuluje    ↓ inhibuje

# Peptidová vazba je rezonanční hybrid dvou mezních struktur

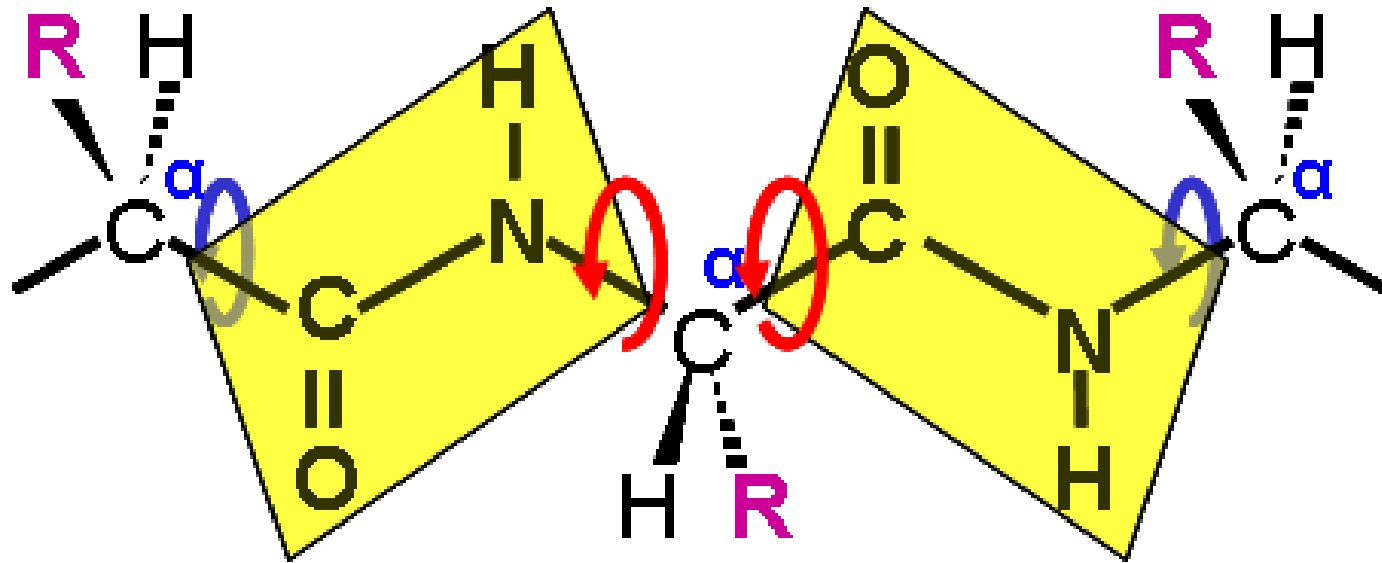


- čtyři elektrony jsou sdíleny třemi atomy
- vazba C-N má charakter částečně dvojně vazby
- peptidový dusík je proto **nebazický**
- peptidová vazba je rigidní a planární útvar
- H atom je v **trans** poloze vůči O (u většiny proteinů)

**Atomy -CO-NH- jsou v rovině**



# Roviny peptidových vazeb mohou rotovat – rotací se vytváří různé typy sekundární struktury



- kombinace torzních úhlů (viz LCH II, str. 13) nejsou neomezené
- uplatňují se prostorové nároky bočních řetězců aminokyselin na  $C\alpha$
- pro určité typy **sekundární struktury** existují konkrétní hodnoty obou úhlů
- $\alpha$ -helix  $\Phi = -57^\circ$   $\Psi = -47^\circ$
- $\beta$ -struktura  $\Phi = -140^\circ$   $\Psi = 150^\circ$
- natažený řetězec  $\Phi = 180^\circ$   $\Psi = 180^\circ$

# Sekundární struktura

se týká pouze určité části polypeptidového řetězce (segmentu)

- lokální prostorové uspořádání atomů v peptidovém řetězci
- bez ohledu na uspořádání postranních řetězců R
- bez ohledu na vztahy segmentu k jiným segmentům peptid. řetězce
- Typy sekundární struktury:

**Pravidelná** (helixy,  $\beta$ -struktura)

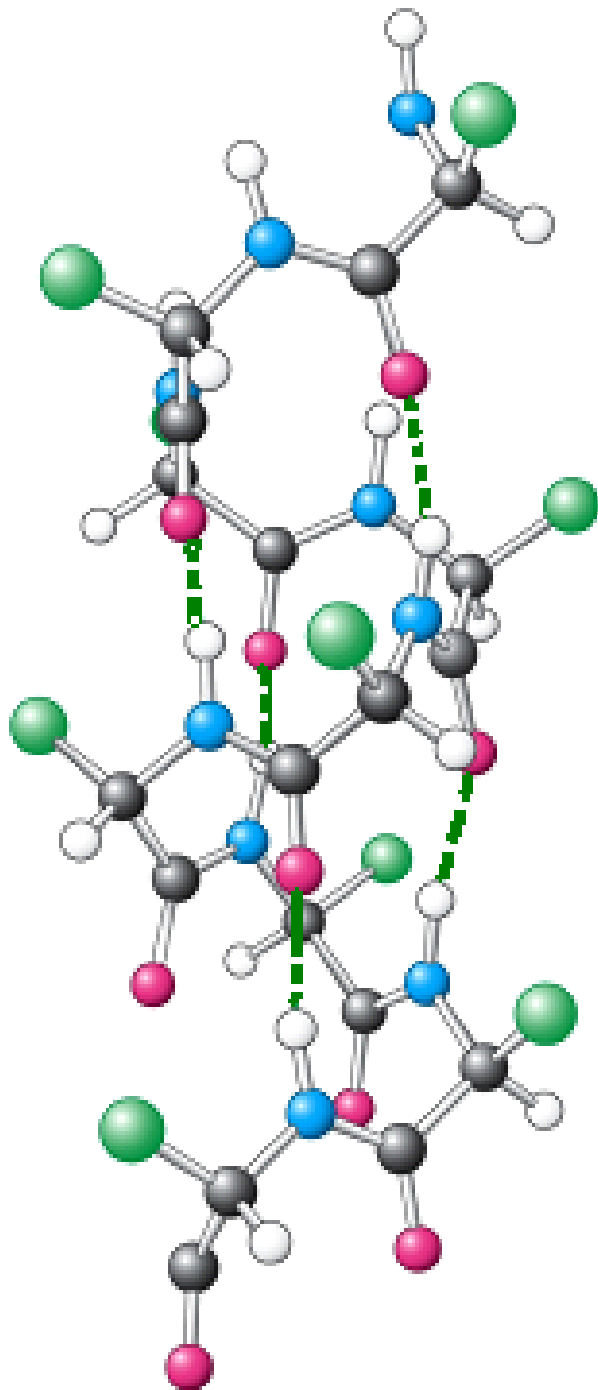
**Ohybová** (stočení skládaného listu,  $\beta$ -ohyb)

**Nepravidelná** (deformace vlivem prolinu, plápolající konce)

# $\alpha$ -Helix

- **Jeden úsek** peptidového řetězce vytváří pravotočivou šroubovici
- C=O a NH skupiny jsou paralelní s dlouhou osou šroubovice
- každá C=O skupina je vázána H-vazbou s NH o čtyři AK vzdálenější
- H-vazby jsou souběžné s osou helixu
- postranní řetězce R jsou na **vnější straně** helixu





H-vazby jsou  
rovnoběžné  
s osou helixu

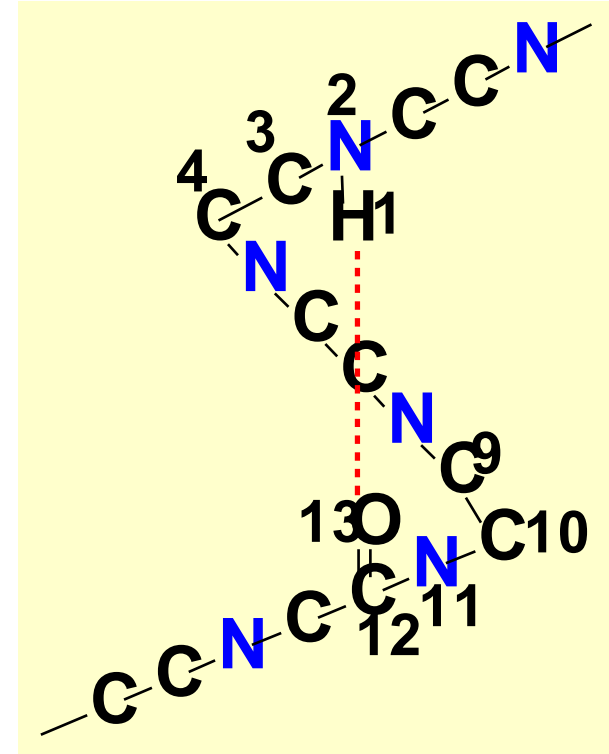
- C
- N
- O
- H
- postranní řetězec

# Braggova symbolika $\alpha$ -helixu

3,6  
13

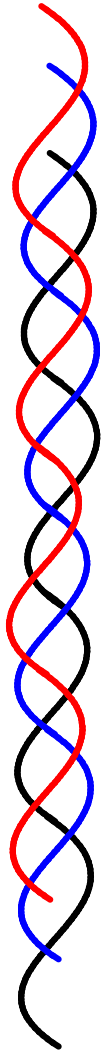
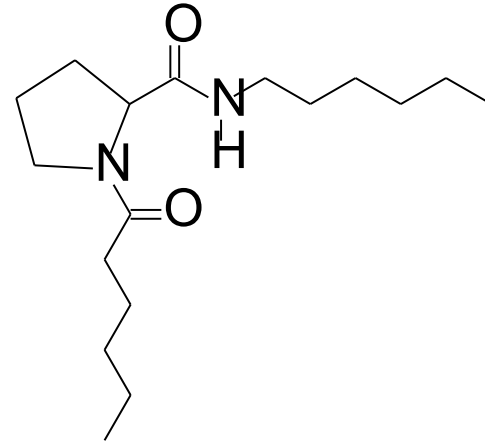
počet AK na jeden závit

počet atomů v het  
vzniklém H-vazbou:



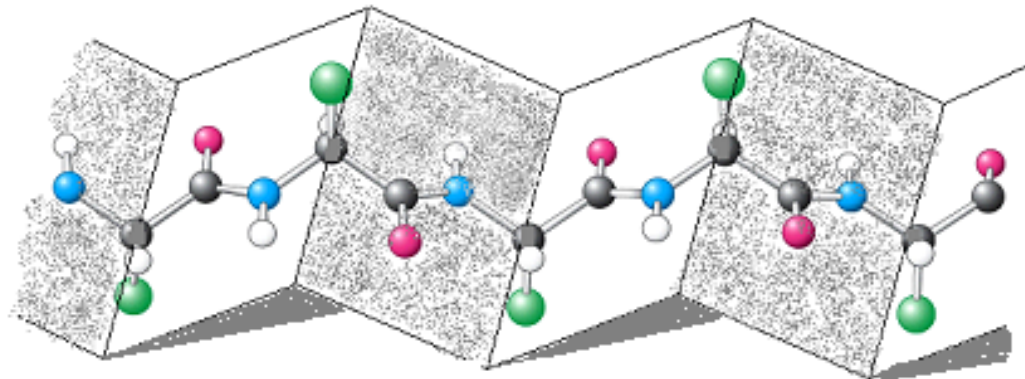
# Strmý helix kolagenu

- prim. strukt. (Gly-X-Pro) a (Gly-X-hyPro)
- prolin způsobuje ohnutí řetězce
- C=O a NH skupiny vybočené do stran, kolmo na svislou osu
- helix je levotočivý a „natažený“
- H-vazby mezi třemi helixy - **triplehelix**
- velmi pevná a rigidní bílkovina

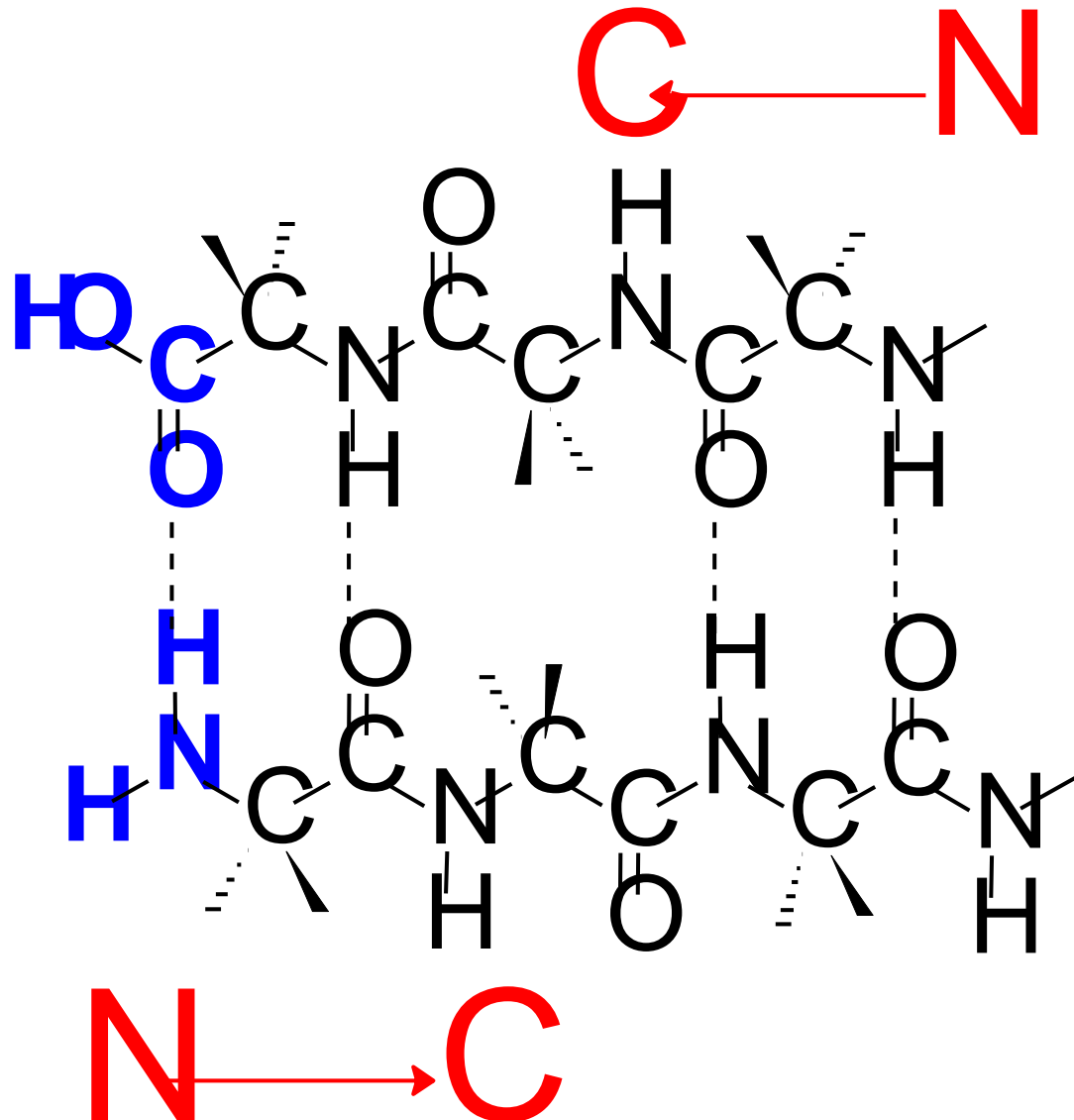


# $\beta$ -Struktura

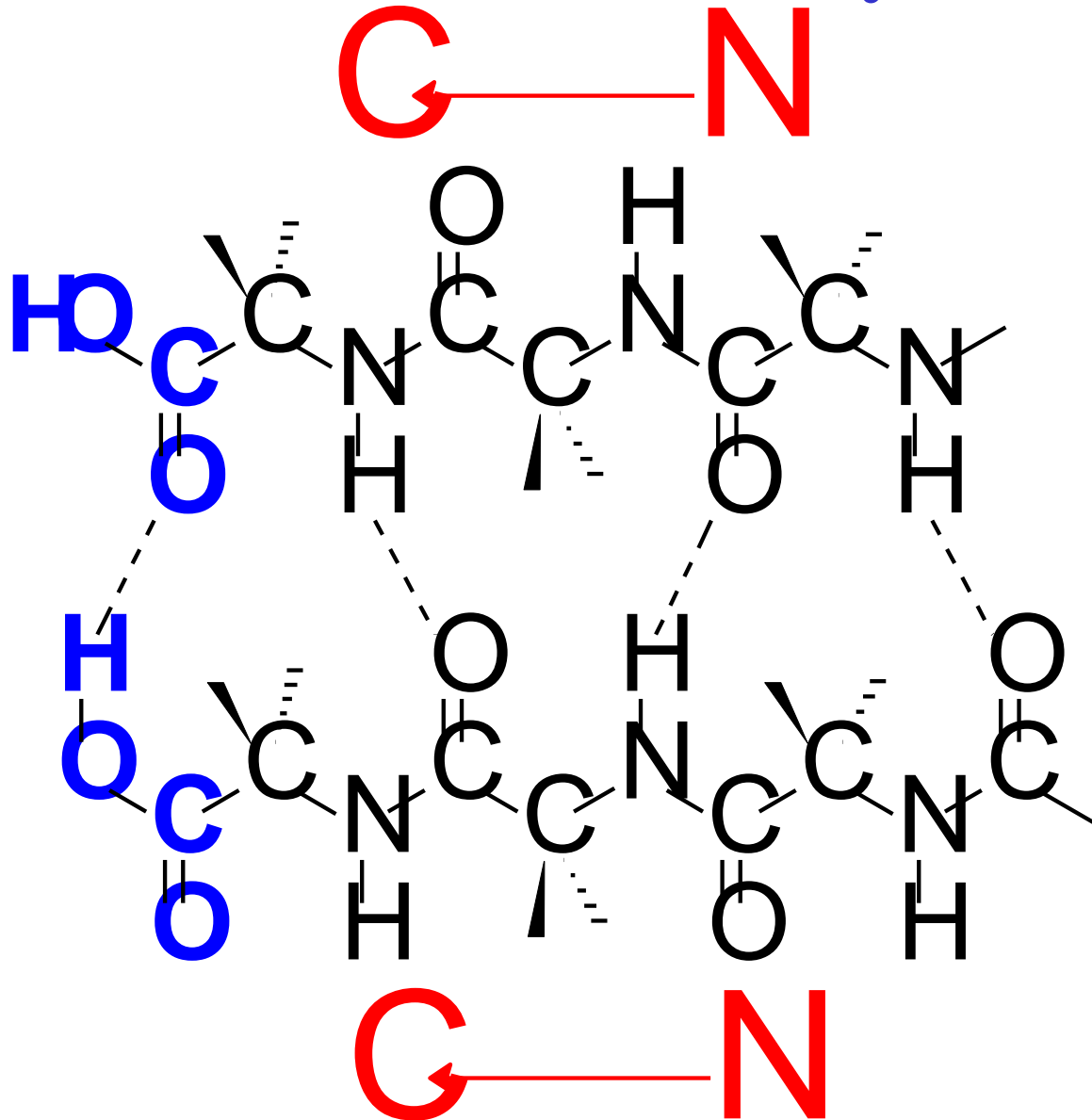
- $\beta$ -struktura připomíná natažený polypeptidový řetězec
- H-vazbami se spojují sousedními segmenty do tzv. skládaného listu
- sousední segmenty mohou být v rámci jednoho řetězce nebo mezi různými řetězci
- H-vazby mezi NH a CO jsou kolmo na řetězce
- postranní řetězce AK směřují nad a pod myšlenou rovinou



# Antiparalelní skládaný list (častější)



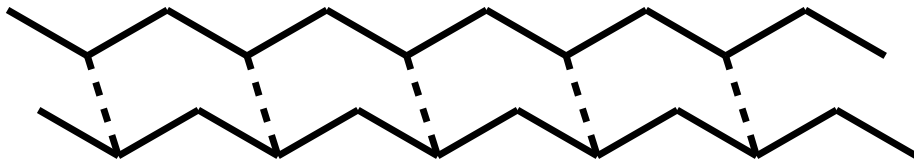
# Paralelní skládaný list



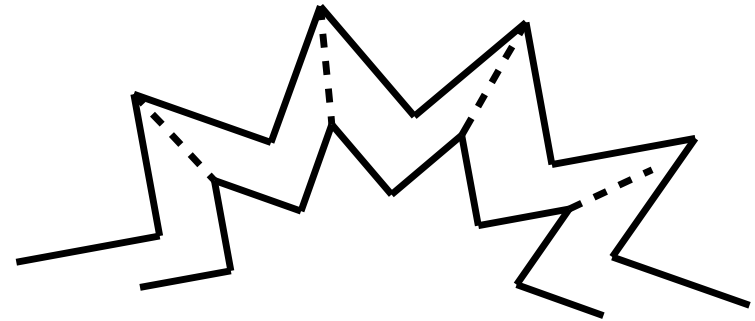
# Deformace pravidelných struktur



$\beta$ -struktura



$\beta$ -list

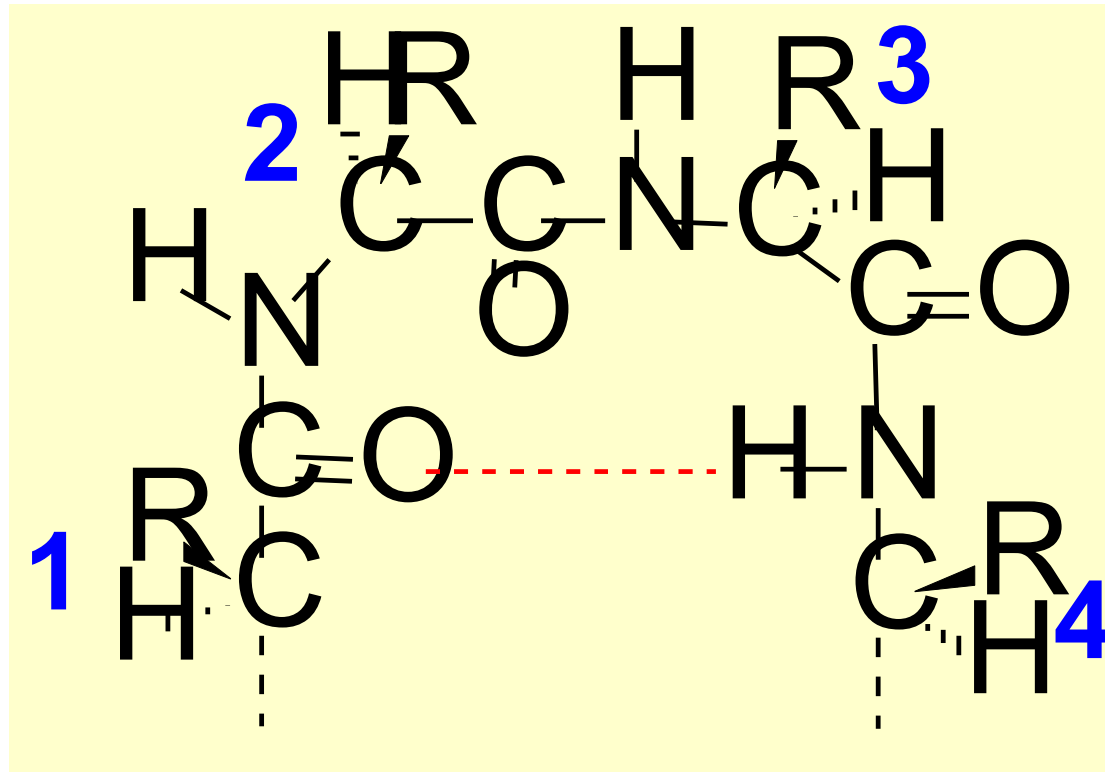


$\beta$ -list stočený

- poměrně často nastává stočení nebo ohnutí pravidelných struktur
- skládaný list  $\rightarrow$  stočený list

# $\beta$ -Ohyb

- tetrapeptidový segment, často Gly, Pro
- umožňuje otočení řetězce o  $180^\circ$
- stabilizován H-vazbou mezi 1. a 4. AK



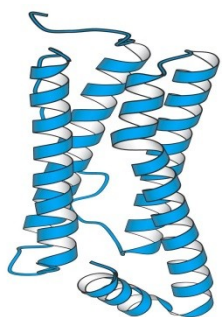


# Supersekundární struktury

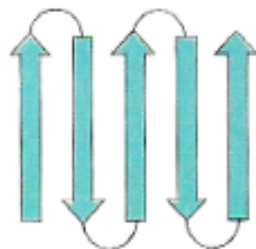
- kombinace pravidelných sekundárních struktur
- vyskytují se ve stejné podobě v různých a nepříbuzných bílkovinách



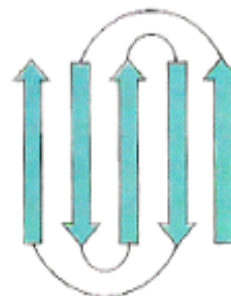
$\beta\alpha\beta$



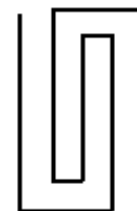
4- $\alpha$ -helix



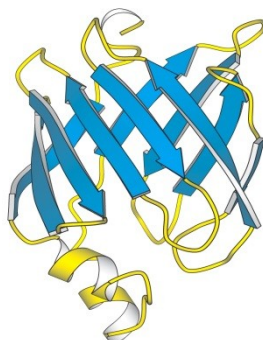
$\beta$ -meandr



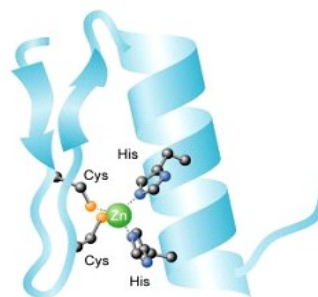
Řecký klíč



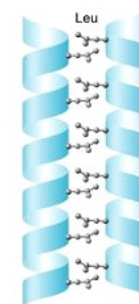
stočené helixy



$\beta$ -barel



zinkový prst

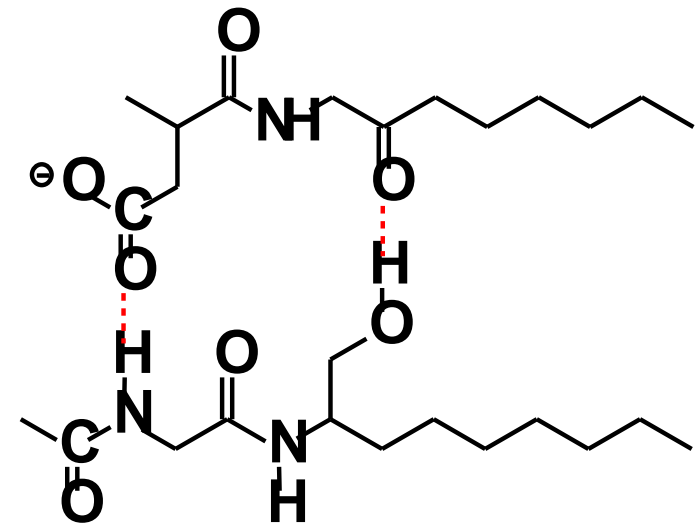


leucinový zip

# Terciární struktura

- prostorové uspořádání všech atomů jednom polypeptidovém řetězci
- je udržována nevazebnými interakcemi postranních řetězců AK (H-vazby, elektrostatické, hydrofobní) a kovalentními vazbami
- polární postranní řetězce jsou lokalizovány na povrchu
- hydrofobní zbytky jsou zanořeny dovnitř
- ve vodném prostředí – koloidní roztok bílkovin

# Vodíkové vazby



Skupiny v postranních řetězcích AK, které se podílejí na H-vazbách:

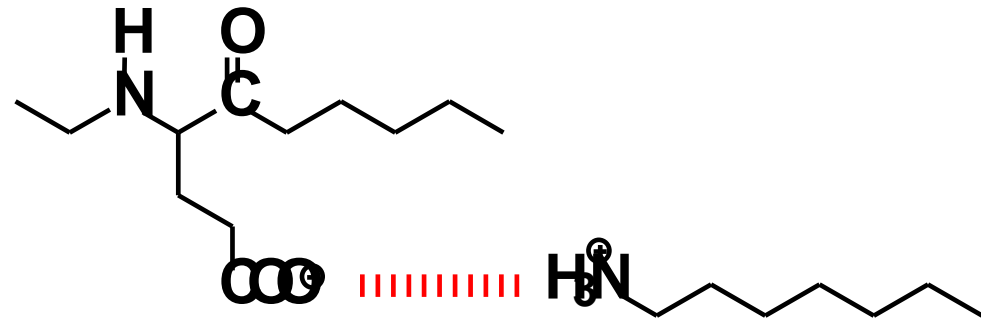
- serin, threonin (alkoholový hydroxyl)
- tyrosin (fenolový hydroxyl)
- asparagin, glutamin (skupina  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ )
- aspartát, glutamát ( $-\text{COO}^-$ )
- histidin (dusíkový atom neionizovaného imidazolu)

Tyto skupiny vytvářejí H-vazby navzájem, s vodou nebo s peptidovými skupinami  $-\text{CO}-\text{NH}-$  hlavního řetězce.

# Elektrostatické interakce (kation ... anion) existují mezi postranními řetězci bazických a kyselých AK

dusíkaté kationty

- **lysin** (amonium,  $-\text{NH}_3^+$ ),
- **arginin** (guanidinium),
- **histidin** (imidazolium),



karboxylátové anionty

- **aspartát** ( $-\text{COO}^-$ )
- **glutamát** ( $-\text{COO}^-$ )

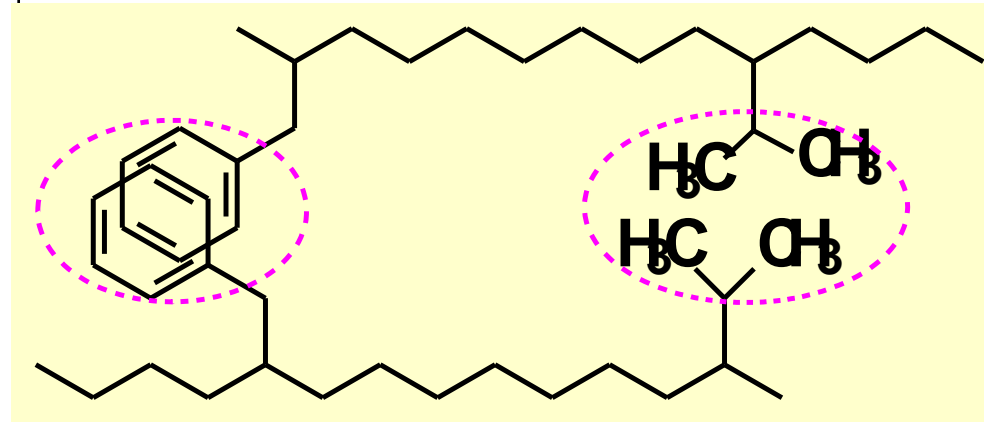
„solný můstek“

# Ionizující skupiny v postranních řetězcích AK

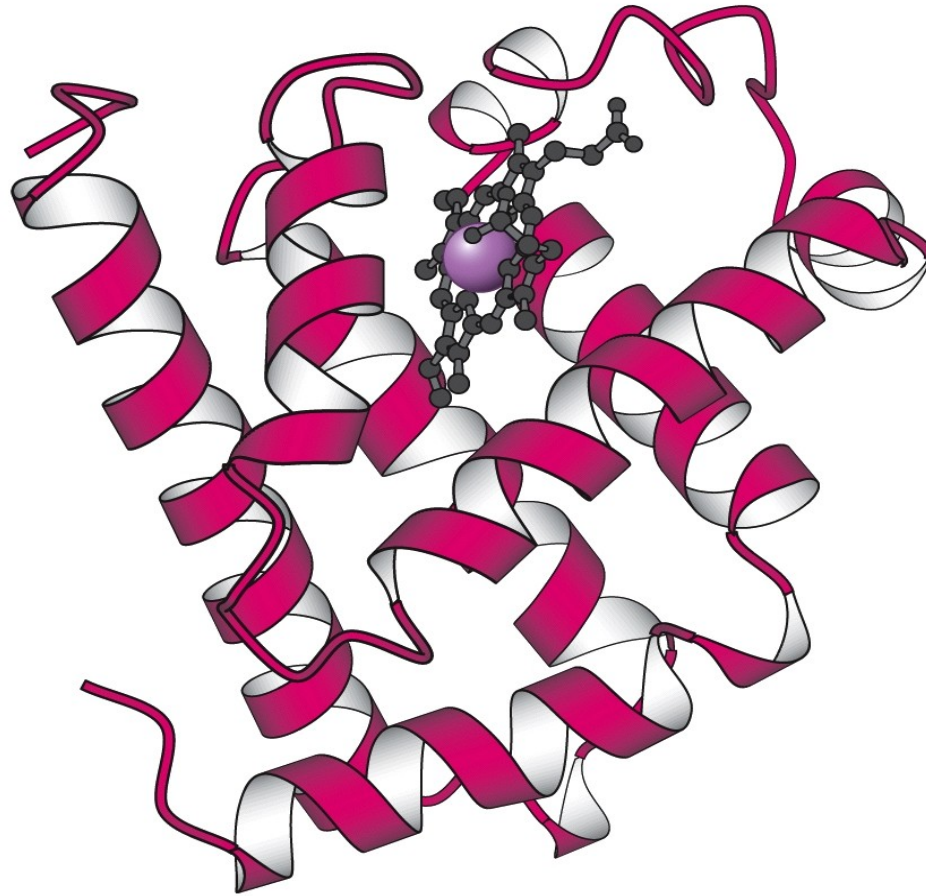
Skupina	$pK_A$	AK	Náboj (pH 7,40)
$\beta$ -Karboxyl	3,9	<b>Asp</b>	<b>záporný</b>
$\gamma$ -Karboxyl	4,3	<b>Glu</b>	<b>záporný</b>
Imidazolium	6,0	<b>His</b>	<b>kladný</b>
$\epsilon$ -Amonium	10,5	<b>Lys</b>	<b>kladný</b>
Guanidinium	12,5	<b>Arg</b>	<b>kladný</b>

# Hydrofobní interakce

AK	Nepolární skupina
Gly	H
Ala	methyl
Val	isopropyl (propan-2-yl)
Leu	isobutyl (2-methylpropyl)
Ile	isobutyl (1-methylpropyl)
Phe	fenyl
Pro	trimethylen (cyklizovaný)
Trp	indolylmethyl
Met	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$



# Sekundární a terciární struktura hemoglobinu



# Hemové proteiny

Protein	Redoxní stav Fe	Funkce
Hemoglobin	$\text{Fe}^{2+}$	transport $\text{O}_2$ v krvi
Myoglobin	$\text{Fe}^{2+}$	zásoba $\text{O}_2$ ve svalu
Katalasa	$\text{Fe}^{3+}$	rozklad $\text{H}_2\text{O}_2$
Peroxidasa	$\text{Fe}^{3+}$	rozklad peroxidů
Cytochromy	$\text{Fe}^{2+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+}$	složky dých. řetězce
Cytochrom P-450	$\text{Fe}^{2+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+}$	hydroxylační systém

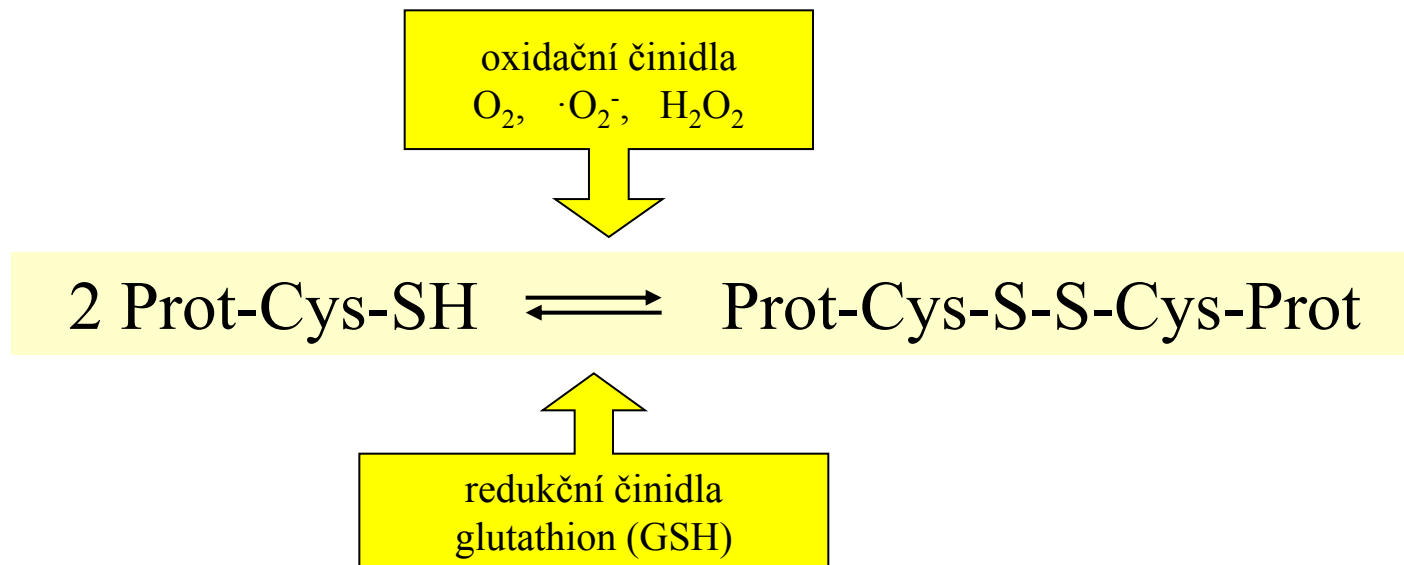
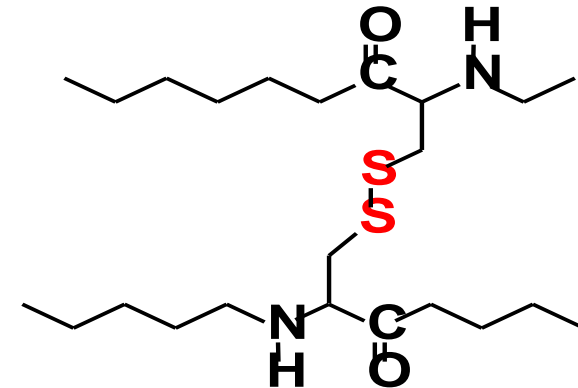


# Kovalentní vazby zpevňují terciární strukturu

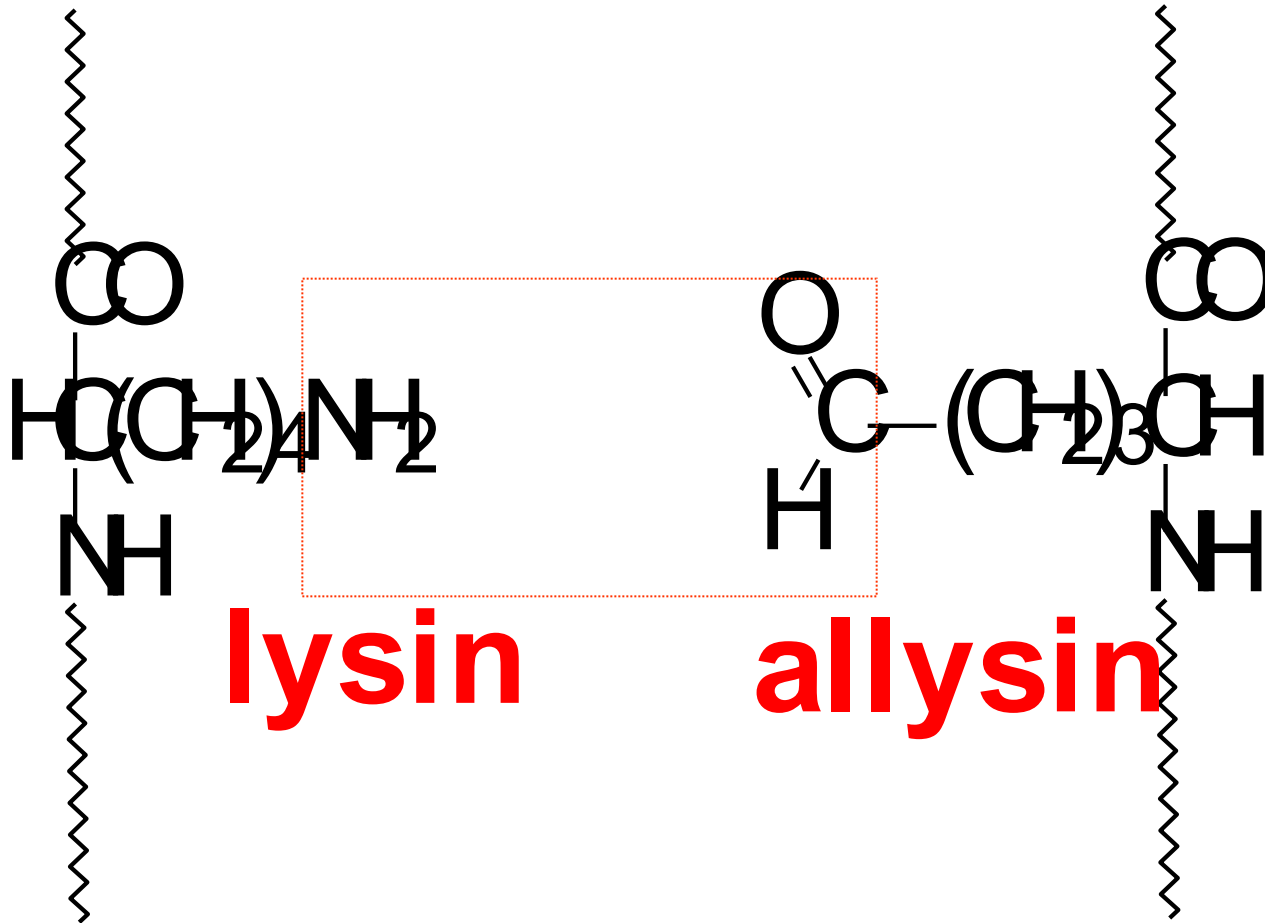
## Disulfidové můstky mezi sulfanylovými skupinami cysteinu

vznik disulfidových můstků je nespecifický

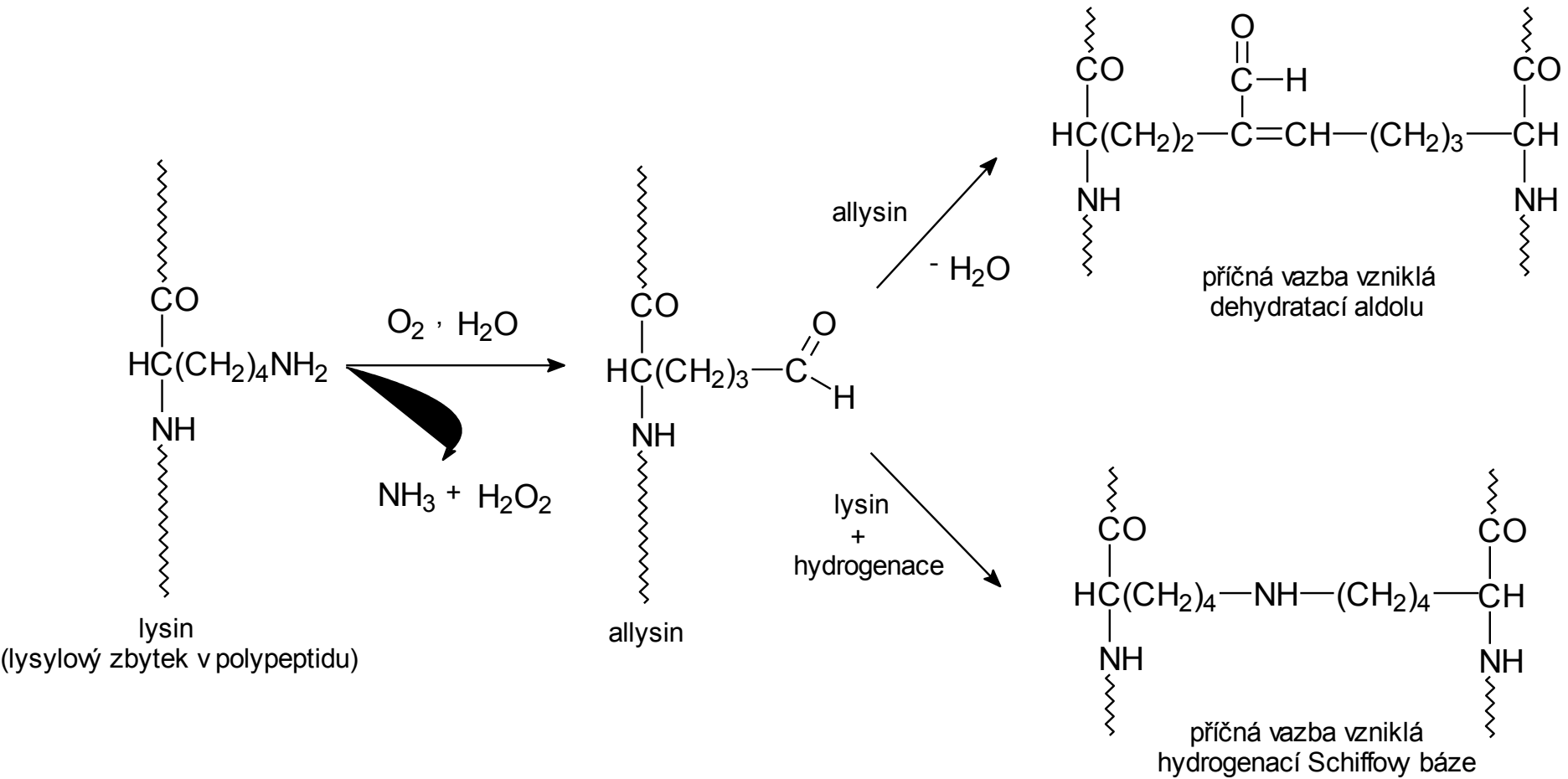
protein-disulfid isomerasa katalyzuje zánik a novotvorbu disulfidových můstků



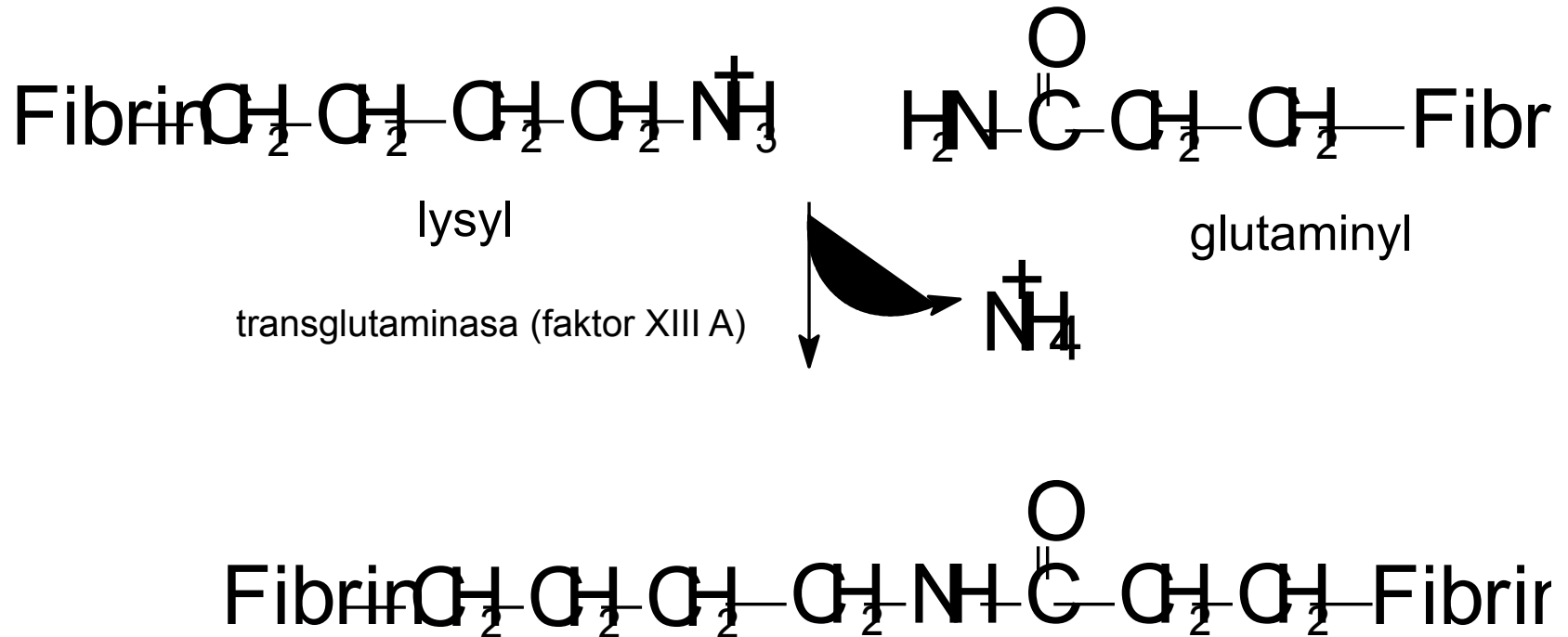
# Příčné můstky v kolagenu vznikají reakcí koncových skupin Lys + alLys



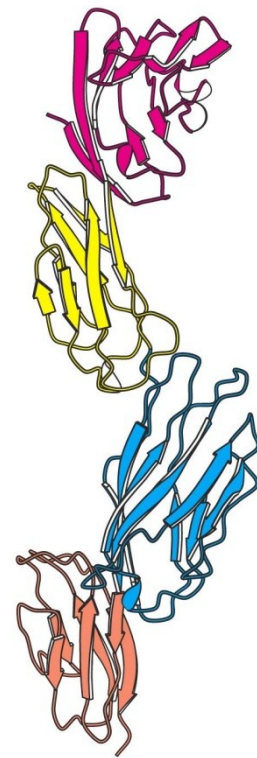
# Příčné můstky v kolagenu



# Tvorba příčných kovalentních vazeb mezi molekulami fibrinu (srážení krve)



## Domény jsou relativně samostatné kompaktní globulární oblasti oddělené nestrukturovaným polypeptidem



Multidoménový protein	Typy domén (každá má specifickou funkci)
Pyridinová dehydrogenasa	doména pro vazbu NAD <sup>+</sup> doména pro vazbu substrátu
Regulační enzym (např. proteinkinasa)	katalytická doména regulační doména (vazebná místa pro druhé posly)
Membranový receptor	doména pro vazbu signální molekuly (ECT) transmembránová doména intracelulární (katalytická) doména (produkce druhého posla)
Intracelulární receptor	doména pro vazbu ligandu (signální molekuly) doména pro protein-protein interakci doména pro vazbu DNA

# Sbalování (folding) proteinů

- komplikovaný, stupňovitý proces
- začíná tvorbou segmentů sekundární struktury, jejich vzájemným uspořádáním a zanořením hydrofobních úseků do nitra molekuly
- sbalování je termodynamicky výhodné = výsledná konformace má nízkou energii
- proteiny jsou konformačně dynamické systémy **sbalený prot.** ⇔ **rozbalený prot.**
- sbalený protein = nativní, biologicky aktivní konformace
- rozbalený protein si uchovává řadu kontaktů, které napomáhají opětovnému sbalení
- sbalování se účastní pomocné proteiny:

**chaperony (hsp)** – ochraňují hydrofobní části před vodným prostředím

protein-disulfid isomerasa, prolin-cis,trans-isomerasa

# Chybně sbalené proteiny jsou patologické

Nemoc	Chyby při sbalování
Prionové choroby: CJD (lidé) scrapie (ovce) BSE (šílené krávy)	fyziologický protein PrPc interaguje s prionem a mění svoji konformaci: PrPc ( $\alpha$ -helix) $\rightarrow$ PrPsc ( $\beta$ -list) $\rightarrow$ agregace agregáty jsou nerozpustné a rezistentní k proteolýze, způsobují degeneraci mozkové tkáně
Alzheimerova ch.	rozpustný amyloid (protein bohatý na $\alpha$ -helixy) podléhá postupně konformačním změnám na nerozpustnou formu s převahou $\beta$ -listů – ty tvoří agregáty (senilní plaky v mozku)

CJD = Creutzfeldt-Jakob disease

BSE = bovine spongiform encephalopathy

# Konformační změny (flexibilita) proteinů

- změny konformace proteinu jsou hybnou silou biochemických pochodů
- např. fosforylace proteinu vyvolá změnu konformace – enzym se stává aktivním (princip aktivačního působení kinas)
- hormon se naváže na receptor – receptor změní konformaci a stane se např. iontovým kanálem
- změny konformace se přenášejí z jedné molekuly na druhou (změny podjednotek hemoglobinu vazbou první molekuly  $O_2$ )



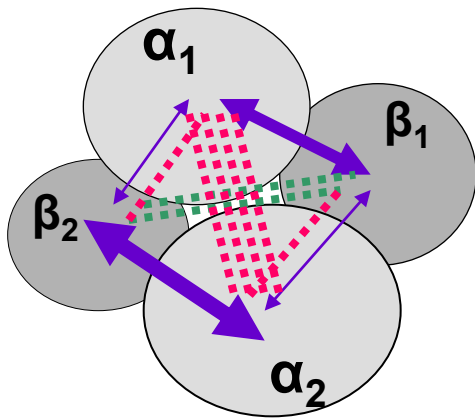
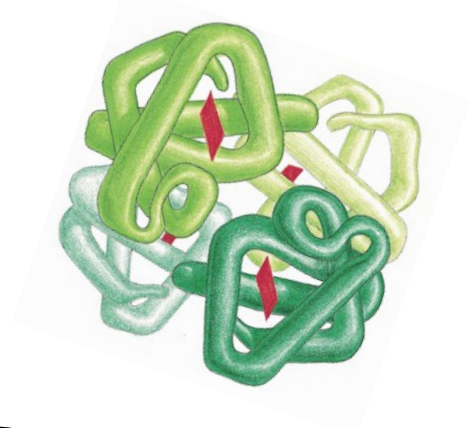
# Kvartérní struktura

- **jen u oligomerních proteinů**
- popisuje počet podjednotek (samostatných polypeptid. řetězců), jejich prostorové uspořádání a interakce mezi nimi
- stabilizace nevazebnými interakcemi
- podjednotky mohou být stejné nebo různé

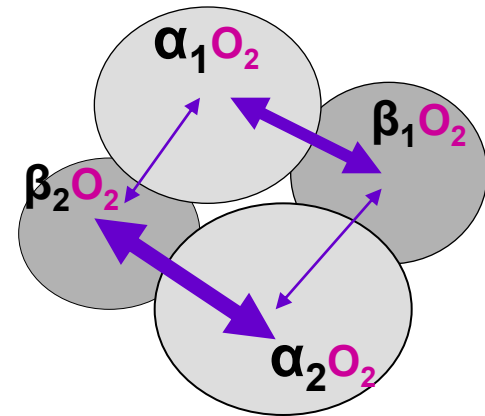
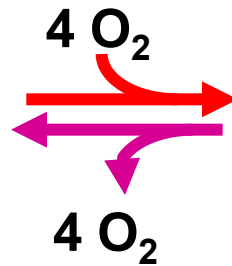
# Příklady proteinů s kvartérní strukturou

Protein	Podjednotky	Význam
$\alpha$ -Amylasa	2	štěpí škrob na maltosu
Kreatinkinasa	2	fosforylace kreatinu
Kolagen	3	pojivová tkáň
Laktátdehydrogenasa	4	glukoneogeneze
Hemoglobin	4	transport O <sub>2</sub>
Proteinkinasa A	4	regulační protein
Myosin	6	svalový protein
Asp-karbamoyltransferasa	12	syntéza pyrimidinových bází
Ferritin	20	zásoba Fe <sup>3+</sup> v játrech

# Kvartérní struktura hemoglobinu



deoxyhemoglobin  
T-forma



oxyhemoglobin  
R-forma

# Úrovně popisu struktury - shrnutí

Struktura	Popisuje	Nevaz. interakce
Primární	jeden polypeptidový řetězec	žádné
Sekundární	část jednoho řetězce	H-vazby
Supersekundární	několik částí řetězce	všechny typy
Terciární	jeden řetězec	všechny typy
Kvartérní	několik řetězců	všechny typy

# Denaturace proteinů

- rozvolnění terciární a sekundární struktury
- přerušení nevazebných interakcí
- beze změn v primární struktuře
- ztráta biologické funkce
- většinou ireverzibilní proces
- reverzibilní – vysolování (viz praktika)

Nativní protein je v přirozené, biologicky účinné konformaci

# Denaturace proteinů

(viz Praktická cvičení)

## Chemická

- (silné) kyseliny
- (silné) hydroxidy
- těžké kovy
- deproteinační činidla
- tenzidy

## Fyzikální

- zvýšená teplota
- mechanické vlivy
- ultrazvuk
- ionizující záření

# Příklady denaturace

Denaturační faktor	Přerušené interakce	Příklad
Zahřívání nad 50 °C	H-vazby, hydrofobní interakce	vaření, pečení jídla, autoklávování chirurgických nástrojů
Kyseliny	H-vazby, solné můstky	kyselina mléčná z <i>Lactobacillus sp.</i> sráží mléčnou bílkovinu na jogurt
Organické sloučeniny	H-vazby, hydrofobní interakce	ethanol a isopropylalkohol dezinfikují kůži
Ionty těžkých kovů (Pb <sup>2+</sup> , Hg <sup>2+</sup> )	disulfidové vazby	inhibice enzymů, otrava těžkými kovy
Třepání, šlehání apod.	H-vazby, hydrofobní interakce	příprava sněhu z vaječného bílku (viz další snímek)

# Šlehání bílku z pohledu chemika

- vaječný bílek je viskózní roztok **globulárních** bílkovin (ovalbumin, ovotransferrin, ovomukoid, ovomucin, ovoglobuliny, avidin ad.)
- šlehání (vznik pěny) = uzavírání malých bublinek vzduchu do bílku
- vysoká viskozita bílku ztěžuje unikání bublinek a stabilizuje pěnu
- bílkoviny jsou amfoterní tenzidy, orientují se na fázovém rozhraní, tím se rozpletou do **volných řetězců** a ty se vzájemně propojí = denaturace
- z pěny se stane tuhý sníh = denaturace dokončena a nevratná
- denaturaci (vznik sněhu) usnadňují další faktory:
  - zvýšená teplota (šlehání v páře)
  - změna iontové síly (přidat špetku soli)
  - změna pH (přidat několik kapek citronové šťávy)



# Strukturní typy proteinů

- **vláknité** (nerozpustné, větší molekulová hmotnost)
- **globulární** (rozpustné, menší molekulová hmotnost)

**$\alpha$ -proteiny** - převažuje  $\alpha$ -helix (hemoglobin, myoglobin)

**$\beta$ -proteiny** - převažuje  $\beta$ -list (proteasy, imunoglobuliny)

**$\alpha/\beta$ -proteiny** - supersekundární struktury interagujících  $\alpha$ -helixů a  $\beta$ -struktur (kinasy)

**$(\alpha+\beta)$ -proteiny** -  $\alpha$ -helixy a  $\beta$ -struktury oddělené (lysozym)

- **membránové** (nerozpustné, struktura uzpůsobena pro interakci s membránou)

# Vláknité (fibrilární) proteiny

- keratiny
- kolagen, elastin (pojivo)\*
- proteiny cytoskeletu
- svalové proteiny\*
- fibroin

\* Podrobněji ve 4. semestru

# Keratiny

- vlasy, chlupy, nehty, u zvířat kopyta, peří, srst
- polypeptidové řetězce jsou vzájemně vázány disulfidovými a vodíkovými vazbami
- $\alpha$ -helixy svinuty do protofibrily
- mechanicky a chemicky odolný
- horkou vodou se H-vazby rozruší - vlas lze natáhnout,  $\alpha$ -helix  $\rightarrow$   $\beta$ -list

# Keratin a „trvalá ondulace“

- vlasový keratin obsahuje mnoho disulfidových můstků
- působením thioglykolové kyseliny ( $\text{HS-CH}_2\text{-COOH}$ ) se disulfidové můstky zredukují na  $\text{-SH}$  skupiny
- vlasy jsou pak natočeny do nového tvaru
- $\text{H}_2\text{O}_2$  oxiduje  $\text{-SH}$  skupiny na  $\text{-S-S-}$  můstky a ty fixují keratin v novém tvaru



# Kolagen

- kolagen je hlavní bílkovina pojiva, mechanicky pevná (30 % glycinu, 20 % prolinu, 10 % alaninu)
- trojšroubovice tropokolagenu asociují do mikrofibril, které jsou zpevněné kovalentními příčnými můstky
- **želatina** je produkt denaturace kolagenu, skládá se z volných řetězců bez příčných můstků

# Fibroin je produkt hmyzu a pavouků

- bílkovina hedvábí a pavučin
- struktury  $\beta$ -listů jsou vrstevnatě uspořádány
- mezi postranními řetězci jsou hydrofobní interakce



# Srovnejte

## Bavlna (cotton)

- celuloza
- rostlinný produkt
- polysacharid
- H-vazby
- dobře saje pot
- cena: ★

## Hedvábí (silk)

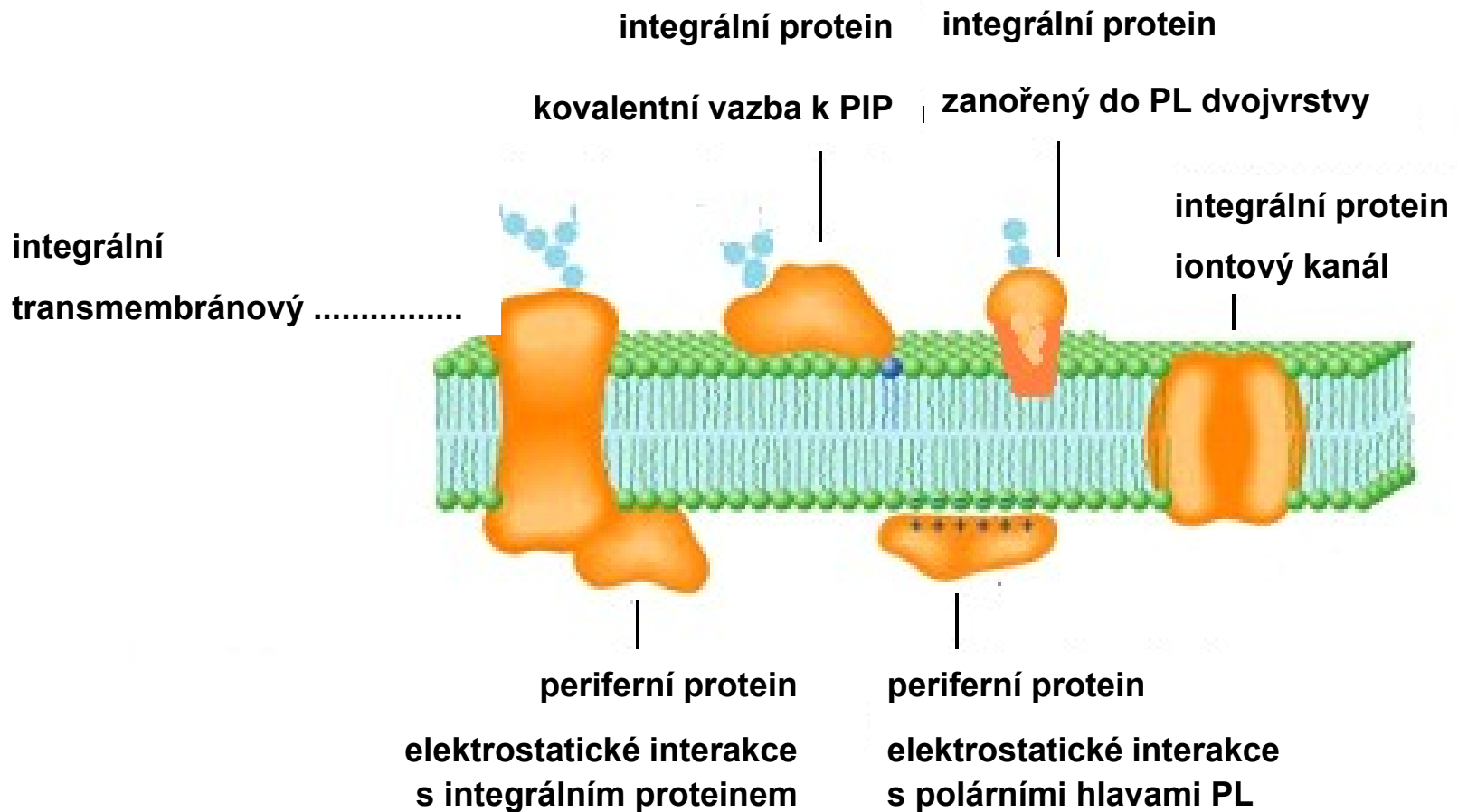
- fibroin
- živočišný produkt
- bílkovina
- hydrofobní interakce
- špatně saje pot
- cena: ★★ ★★

# Membránové proteiny

- **periferní** - vázány volně
- **integrální** - zanořeny nebo procházejí, často tvoří kanály
- mohou být zanořeny i několikrát (sedmihelixový typ)
- v oblasti membrány jsou hydrofobní části molekuly
- do ECT a ICT vyčnívají hydrofilní řetězce
- funkce přenašečů, kanálů a receptorů

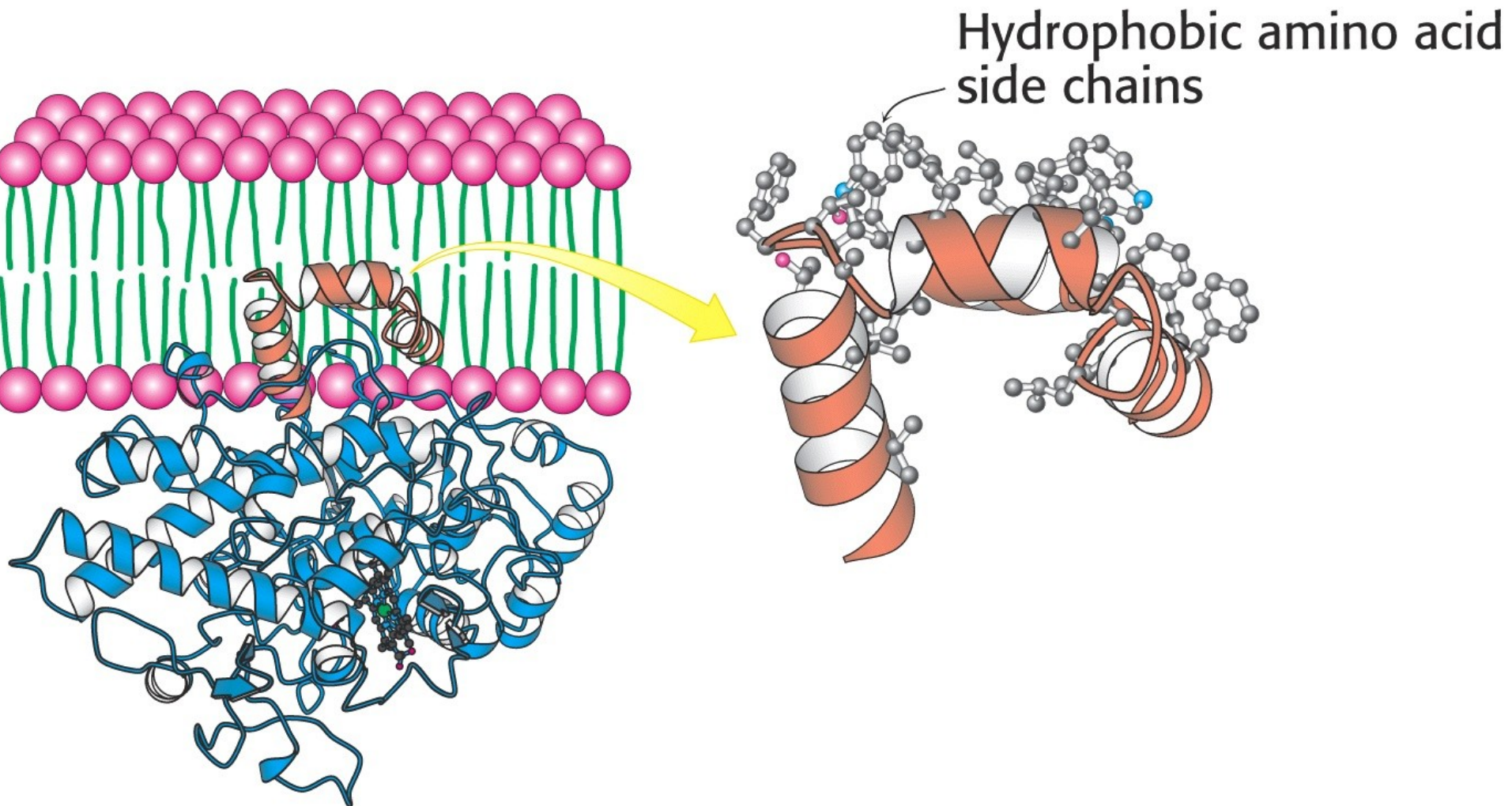


# Membránové proteiny



# Integrální neprocházející membranový protein

(hydrofobní interakce s PL-dvojvrstvou)



# Posttranslační modifikace proteinů

**Glykosylace:** Ser, Thr, Asn

Hydroxylace: 4-hydroxyprolin, 3-hydroxyprolin, 5-hydroxylysin

Kovalentní můstky: lysin - allysin

Karboxylace:  $\gamma$ -karboxyglutamová kys.

Methylace: Lys, His, Arg

Acetylace: Lys, Ser, Arg

Prenylace: kovalentní napojení farnesyly (membránové kotvy)

Fosforylace: Ser, Thr, Tyr

# Glykoproteiny

Rozlišujte:

glykosylace (enzymová)    glykace (neenzymová)

- glykosylované proteiny, obsah sacharidů 1-80 %
- sacharidy vázané kovalentní vazbou, dvojím způsobem:
  - N*-glykosidově (Asn)
  - O*-glykosidově (Ser, Thr)
- oba typy se liší způsobem biosyntézy

## Biosyntéza glykoproteinů

- glykosylace je nejčastější posttranslační modifikace proteinů
- probíhá buď v ER v průběhu syntézy proteinu nebo po ukončení syntézy v Golgiho aparátu
- *N*-glykoproteiny vyžadují dolichol-P-P-oligosacharid
- *O*-glykoproteiny syntetizovány z aktivovaných nukleotidů (UDP-GalNAc, UDP-Gal, CMP-NeuAc)

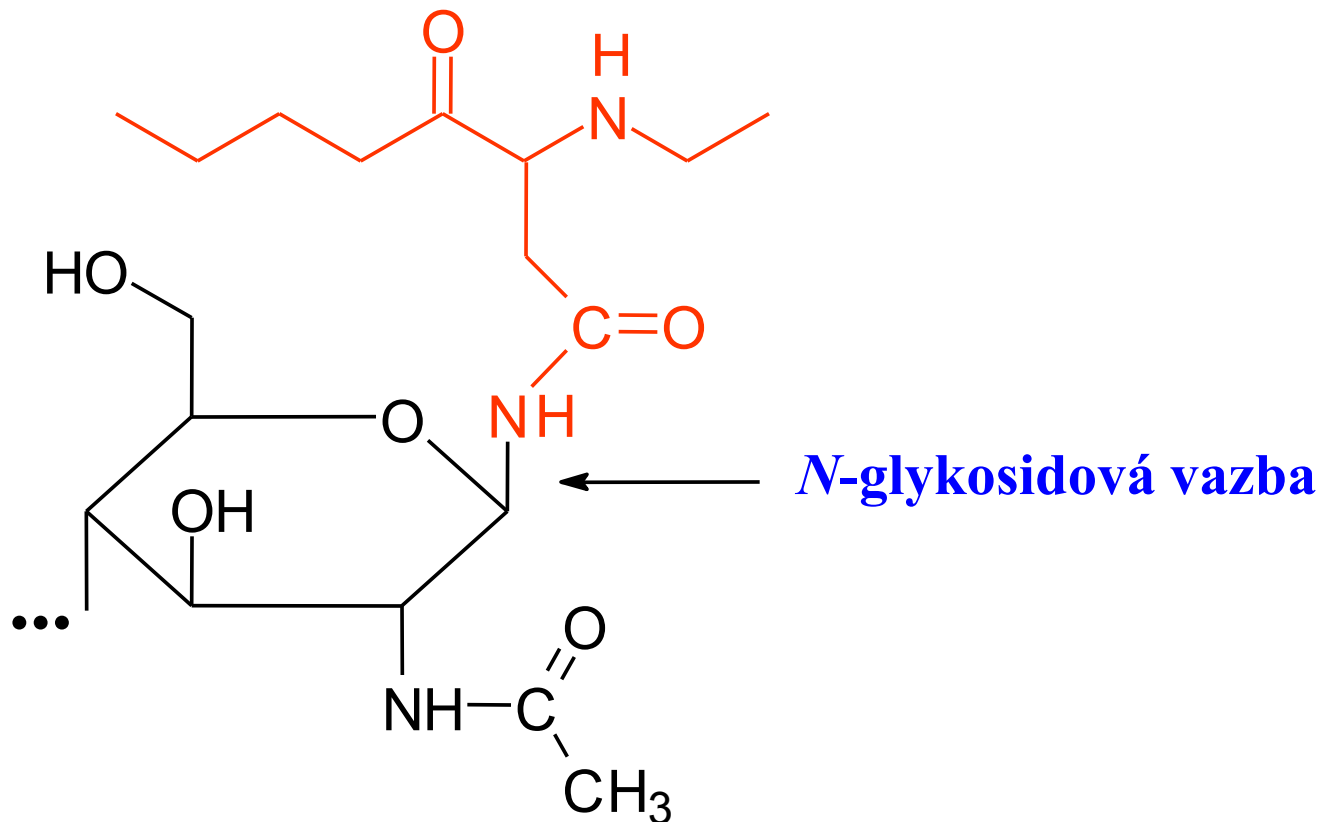
# Sacharidové složky glykoproteinů

- hexosy (mannosa, galaktosa)
- *N*-acetylhexosaminy (GlcNAc, GalNAc)
- pentosy (xylosa)
- 6-deoxyhexosy = methylpentosy (L-fukosa)
- sialová kyselina

**glukosa není součástí zralých glykoproteinů**

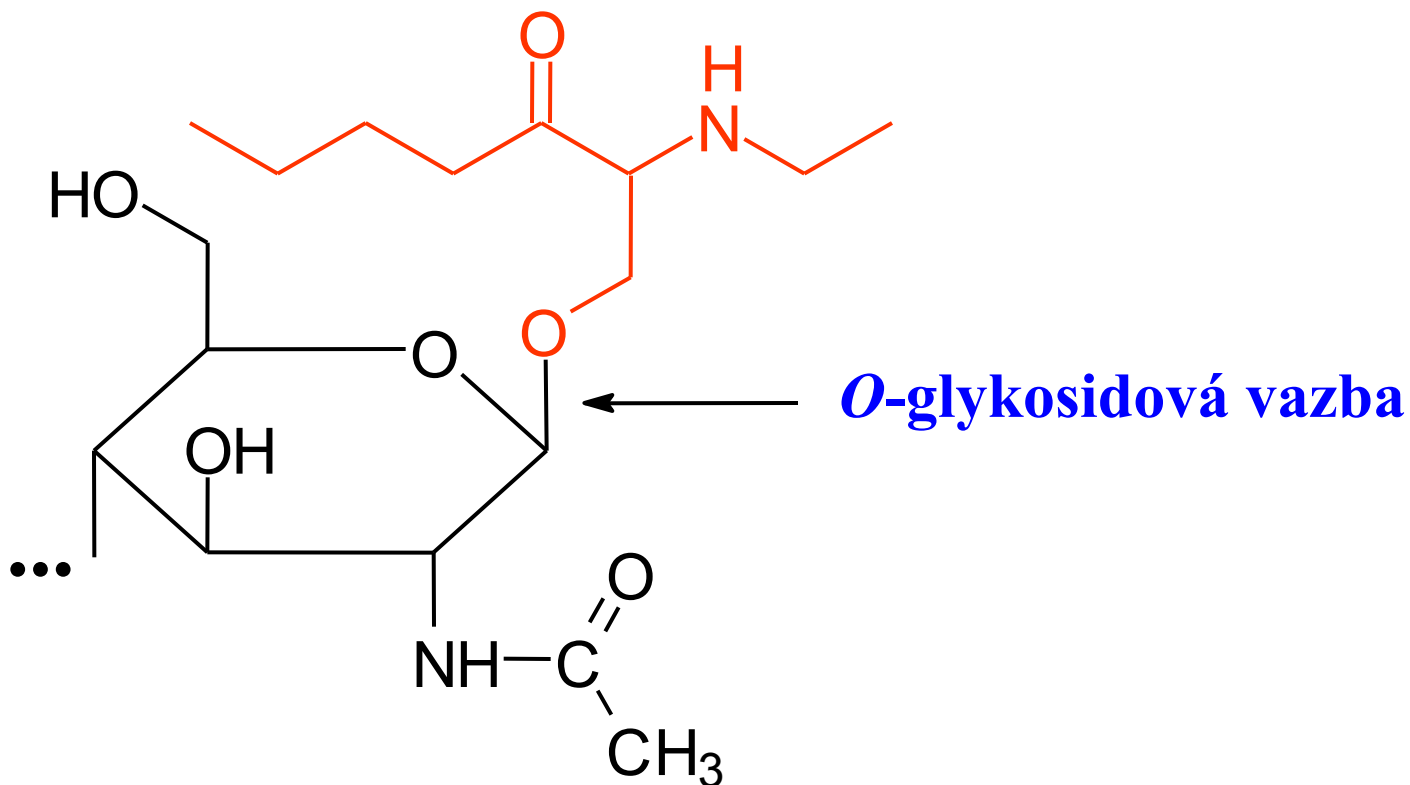
# N-Glykoproteiny

Vazba přes Asn v polypeptidovém řetězci



# O-Glykoproteiny

Vazba přes serin v polypeptidovém řetězci



# Diverzita oligosacharidů

- spojování monosacharidů *O*-glykosidovou vazbou
- dva monosacharidy mohou být spojeny několika typy glykosidových vazeb  $\Rightarrow$  **velká možnost větvení**  
 $\alpha_{1,2}$   $\alpha_{1,3}$   $\alpha_{1,4}$   $\alpha_{1,6}$   $\beta_{1,2}$   $\beta_{1,3}$   $\beta_{1,4}$   $\beta_{1,6}$
- srovnejte s možností spojení dvou aminokyselin  
 $\Rightarrow$  **velká diverzita struktur oligosacharidů**

**strukturní diversita = biologická informace**



# Funkce sacharidové složky glykoproteinů

- zvyšuje polaritu (rozpustnost) proteinu ve vodě
- vytváří negativní povrchový náboj (sialové kyseliny)
- chrání protein před účinkem proteas
- často určuje biologický poločas proteinu (desializace)
- ovlivňuje správnou orientaci proteinu v membráně
- stabilizuje konformaci proteinu
- kóduje biologickou informaci (viz dále):
- představuje rozpoznávací signál na povrchu buněk
- zodpovídá za specifickou interakci buňky s dalšími buňkami
- vytváří antigenní determinanty pro rozlišení druhů
- rozhoduje o vazbě bakterií a virů na povrch buňky
- usnadňuje specifickou vazbu hormon-receptor

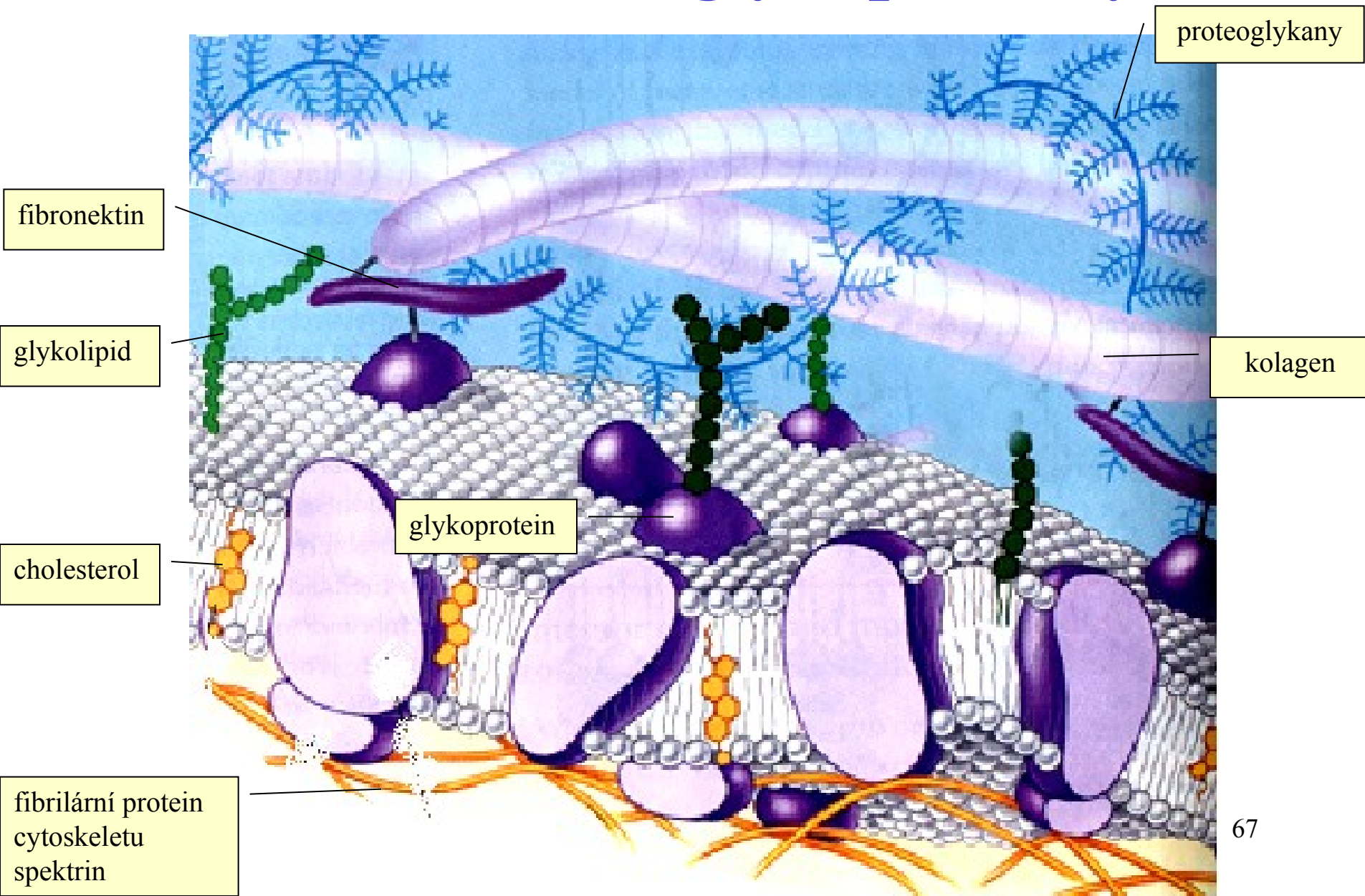
# Hlavní typy glykoproteinů

**Membránové** - integrální, glykokalyx (střevní epitelie)

**Plazmatické** - většina proteinů krevní plazmy

**Mucinové** - součásti sekretů

# Membránové glykoproteiny



## Krevní skupiny (systém ABO)

### Oligosacharidy jako antigeny

na membránách většiny buněk vč. erytrocytů

glykoproteiny a glykosfingolipidy

*O*-glykosidová vazba

**Fuc**

**Gal**

**Sial**

GalNAc

**R**

**Typ O**

**Fuc**

**Gal**

**Sial**

GalNAc

**R**

**Typ A**

**Fuc**

**Gal**

**Sial**

GalNAc

**R**

**Typ B**

# Vztahy mezi typy A, B, 0

- téměř všichni lidé jsou vybaveni enzymovým systémem pro syntézu oligosacharidu typu 0
- pouze někteří jedinci mají enzymové vybavení pro připojení galaktosy (typ B) nebo *N*-acetylgalaktosy (typ A)
- heterozygoti mohou tvořit oba typy (typ AB)
- **typ 0 je neantigenní**, člověk proti němu netvoří protilátky
- jedinec netvoří protilátky proti vlastnímu typu
- jedinec typu A však bude tvořit protilátky proti typu B a naopak, jedinec typu 0 bude tvořit protilátky proti A i B
- tvorba protilátek vyvolává shlukování a precipitaci buněk

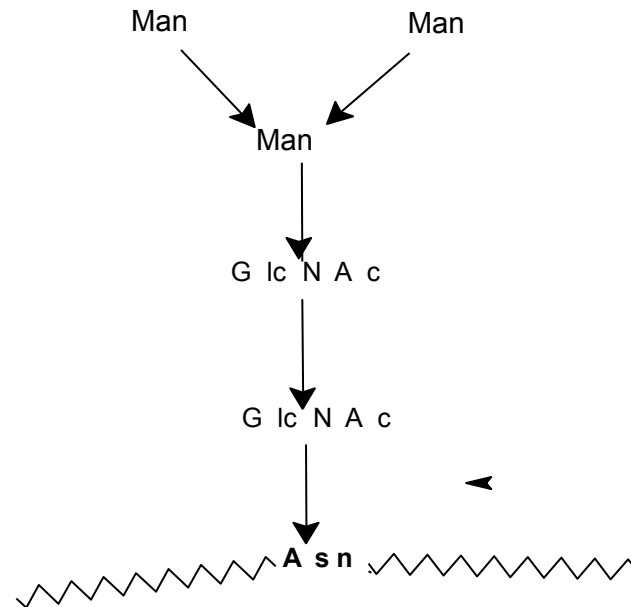
# Význam krevních skupin pro transfuzi

Typ	Tvoří protilátky proti typu	Může dostat krev od jedince	Může darovat krev jedinci
O	A, B	O	O, A, B, AB
A	B	O, A	A, AB
B	A	O, B	B, AB
AB	žádné	O, A, B, AB	AB

Typ O je univerzální dárce

Typ AB je univerzální příjemce

# Plazmatické glykoproteiny obsahují *N*-vázané oligosacharidy



společný základ všech  
*N*-vázaných oligosacharidů

# Tři typy N-glykoproteinů

Typ	Jádro	Vnější větve (antény)
Komplexní	všechny mají stejné pentasacharidové jádro (viz předchozí snímek)	GlcNAc-Gal-NeuNAc
Hybridní		GlcNAc-Gal (Man) <sub>n</sub>
Vysoce mannosový		(Man) <sub>n</sub> n = 2-6

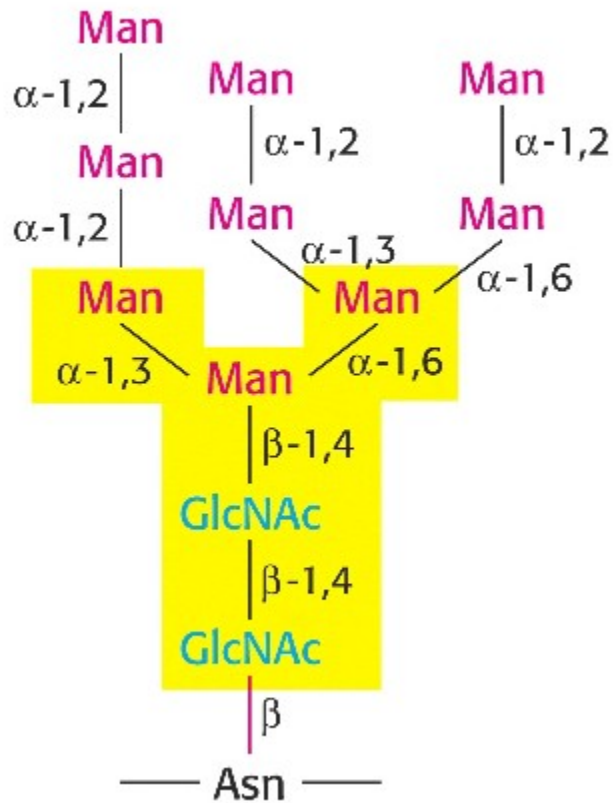
GlcNAc = *N*-acetylglukosamin

GlcNAc-Gal = *N*-acetyllaktosamin

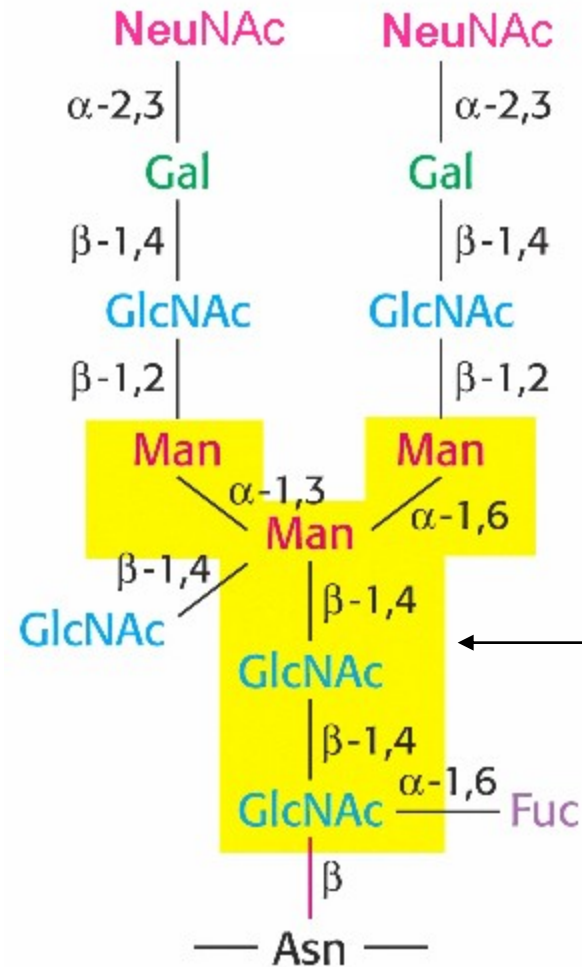


## Vysoce mannosový typ

prekurzor při biosyntéze dalších typů



## Komplexní typ



žlutá oblast zahrnuje pentasacharidové jádro společné u všech N-glykoproteinů

# Příklady glykoproteinů krevní plazmy

Glykoprotein	Význam
Transferrin	transport $\text{Fe}^{3+}$
Ceruloplazmin	transport $\text{Cu}^{2+}$ , oxidace $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$
Haptoglobin	vazba volného Hb po rozpadu erytrocytů
Hemopexin	vazba volného hemu po rozpadu erytrocytů
$\alpha_1$ -Antitrypsin	inhibice proteas
Fibrinogen	srážení krve
$\alpha_2$ -Makroglobulin	indikátor zánětu
CRP	indikátor zánětu

# Mucinové glykoproteiny

- *O*-glykosidově vázané, nejčastěji GalNAc na Ser/Thr, na něj další monosacharidy
- sacharidový podíl poměrně vysoký (až 75 %)
- obsaženy ve slizničních sekretech
- ochranná a lubrikační funkce
- často kys. sialová a sulfatované cukry – zvyšují viskozitu sekretu

# Rozlišujte

Charakteristika	Glykoprotein	Glykovaný protein	Proteoglykan
Obsah sacharidů	1 – 80 % (typicky ~15 %)	minimální	do 95 %
Vazba sacharidu	<i>O</i> -/ <i>N</i> -glykosidová	Schiffova báze	<i>O</i> -glykosidová
Sacharidové složky	Man, Gal, GlcNAc ...	glukosa	GlcUA, GlcNAc
Vzniká enzymově	ano	ne	ano
Hlavní výskyt	krevní plazma, membrány, sekrety	erytrocyty (Hb)	pojivo
LCH II	str. 151	str. 40	str. 99