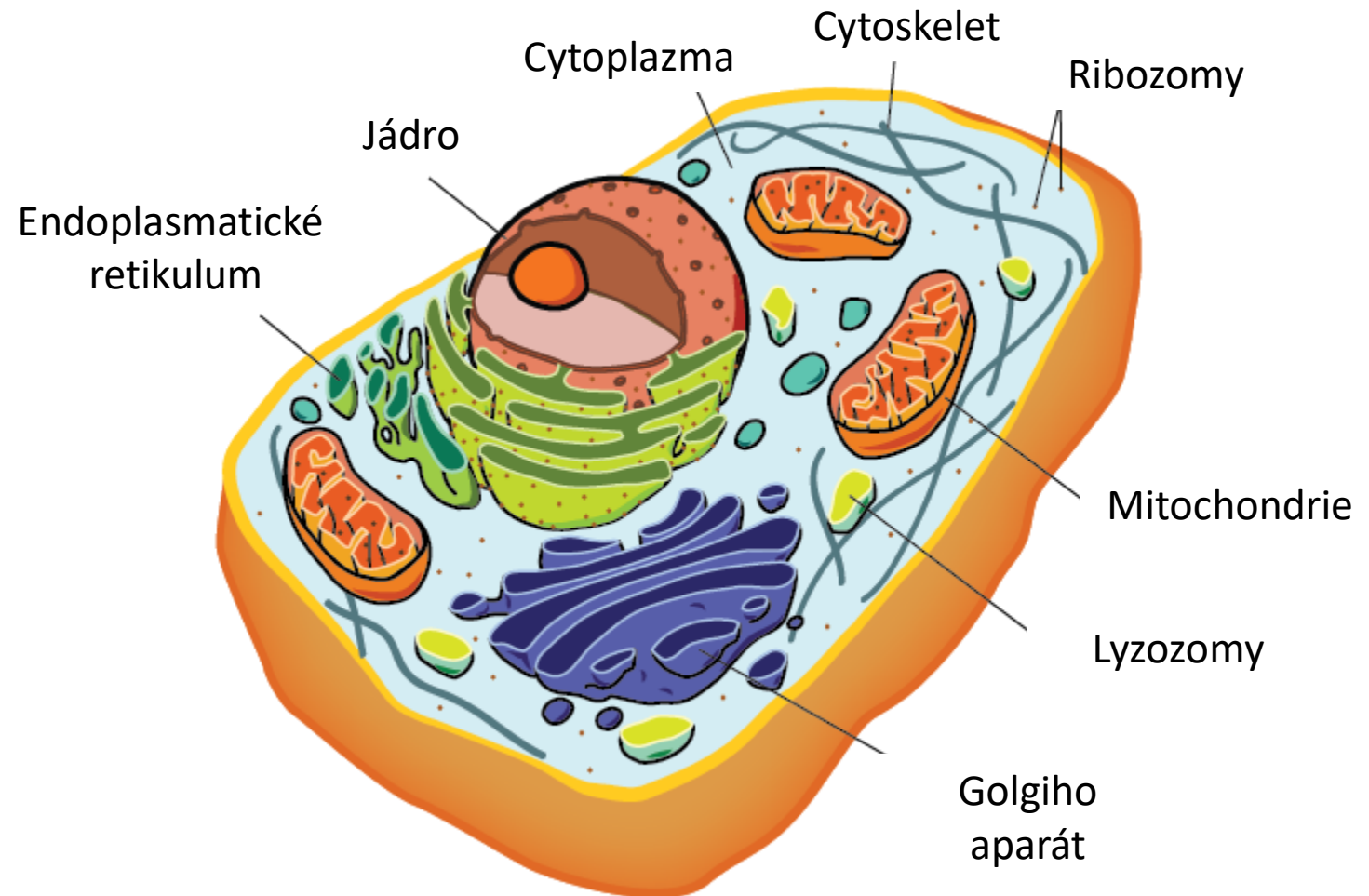


Predikce membránových proteinů

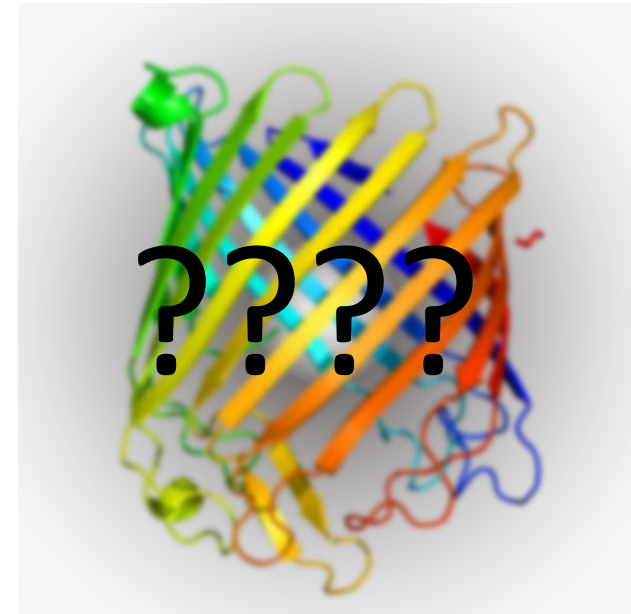
Role membránových proteinů:

- Transportní proteiny
(Na^+/K^+ pumpa)
- Receptory pro vnější signály
(Interleukin receptory)
- Membránové enzymy
(ATP syntáza)
- Adheze buněk
(Adheziny)



Problematika MP

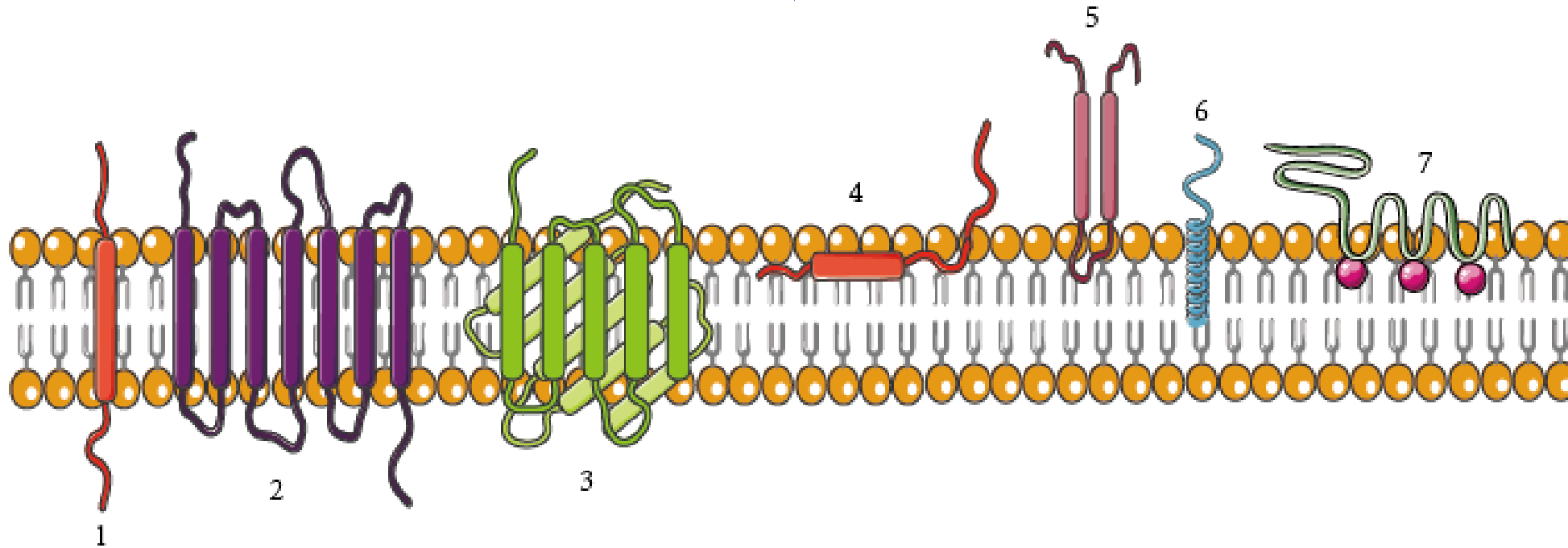
- MP jsou kódovány přibližně 30 % genů
- Struktury MP tvoří jenom 1,5 % struktur v PDB databázi (problematické řešení struktur)
- Důležitost znalosti struktury MP
- Vysoký potenciál pro vývoj léčiv



Interakce proteinů s membránou

Interakce proteinů s cytoplazmatickou membránou:

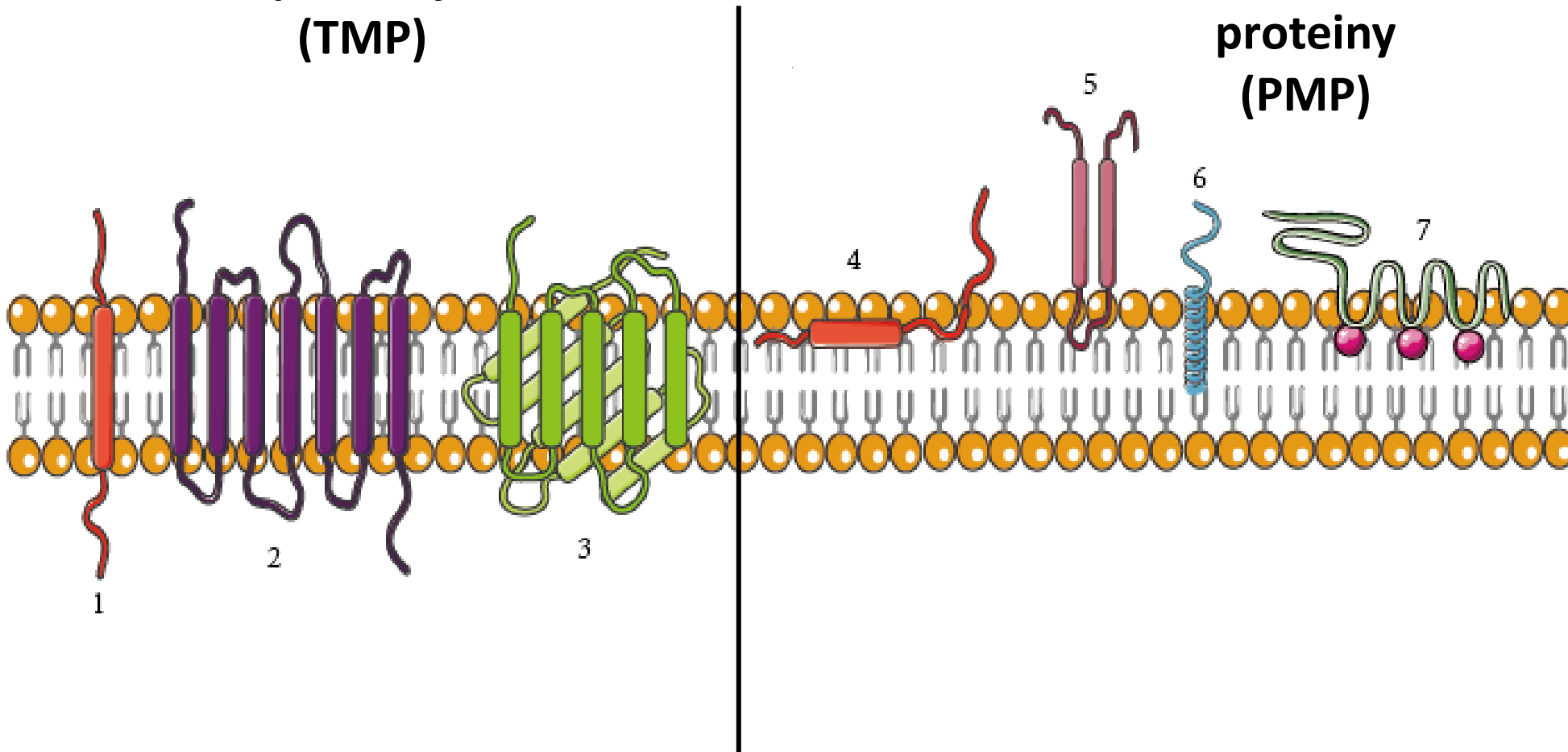
- | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 1) Hydrofobní α -šroubovice | 3) β -soudek | 5) Hydrofobní smyčka | 7) Elektrostatická interakce |
| 2) Svazek α -šroubovic | 4) Amfipatická α -šroubovice | 6) Post-translační modifikace | |



Dva typy membránových proteinů

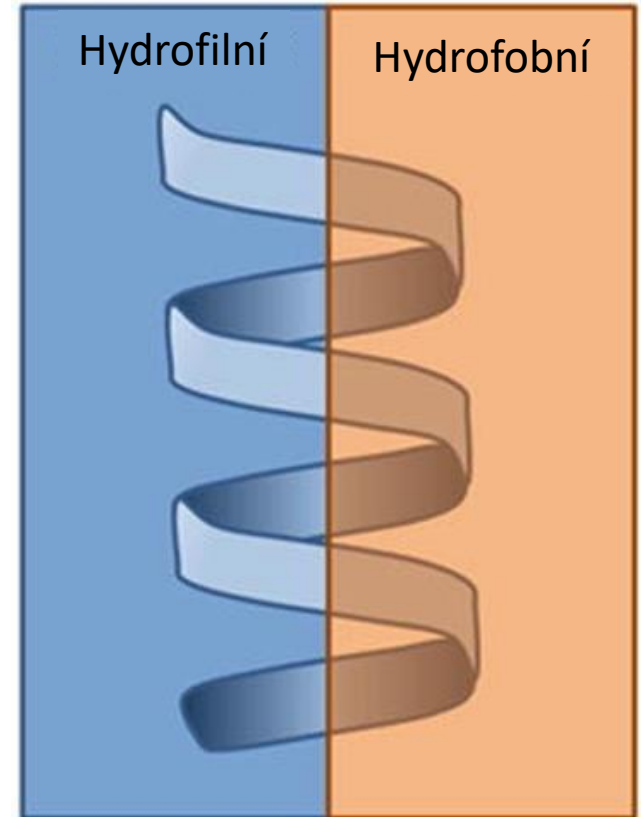
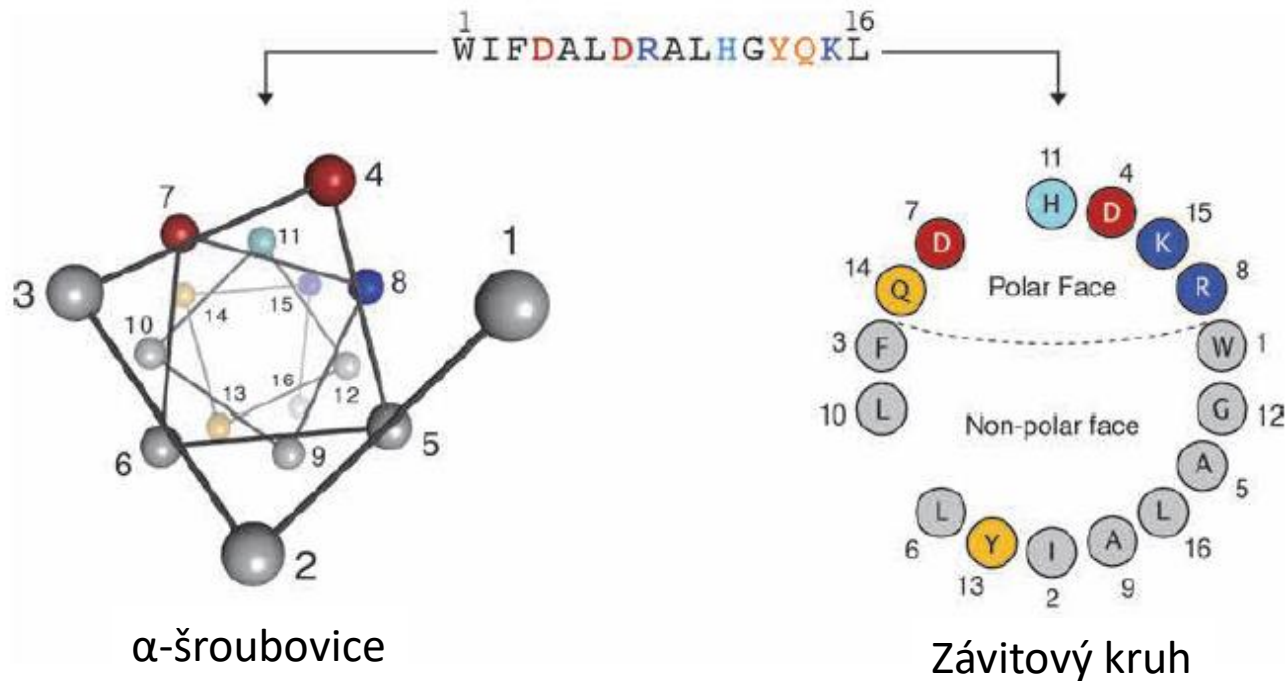
**Transmembránové
proteiny
(TMP)**

**Periferní
membránové
proteiny
(PMP)**



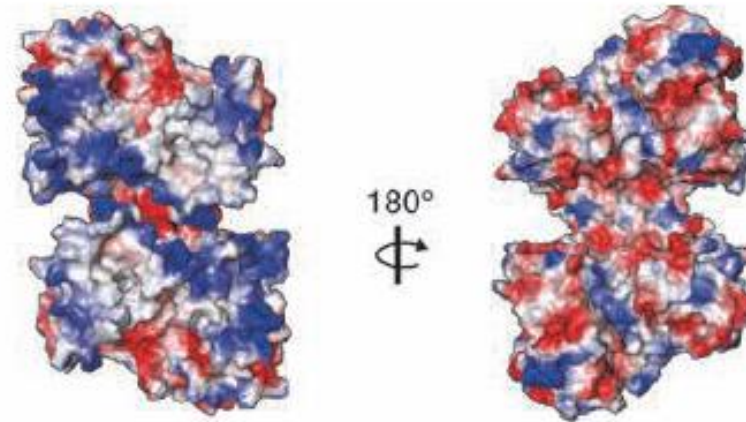
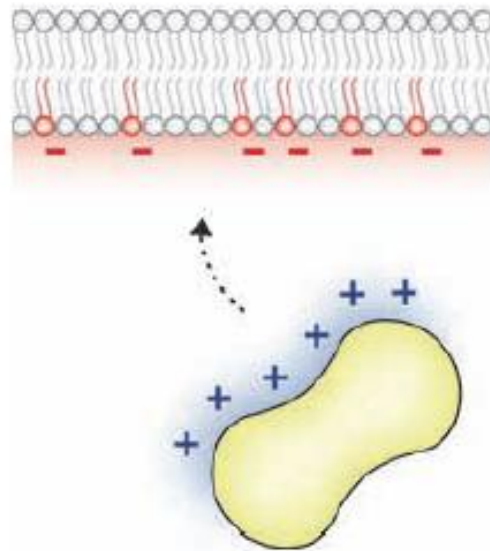
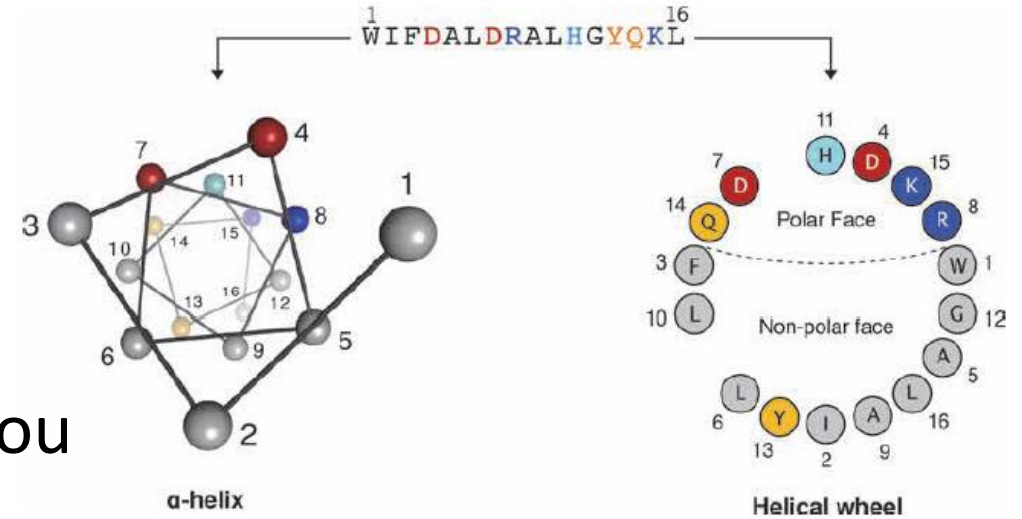
Periferní MP

- Hledání sekvenčních vzorů



Periferní MP

- Hledání sekvenčních vzorů
- Důležitost náboje pro interakci s membránou



Směřující k membráně

Směřující do cytosolu

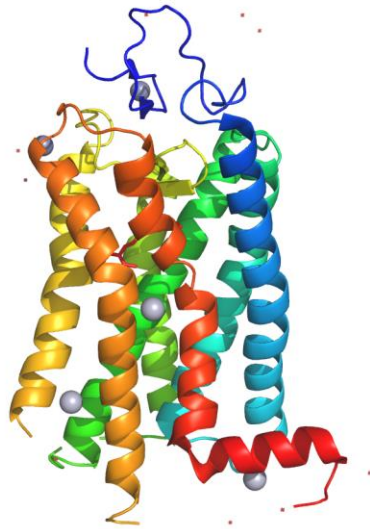
■ Pozitivní náboj

■ Negativní náboj

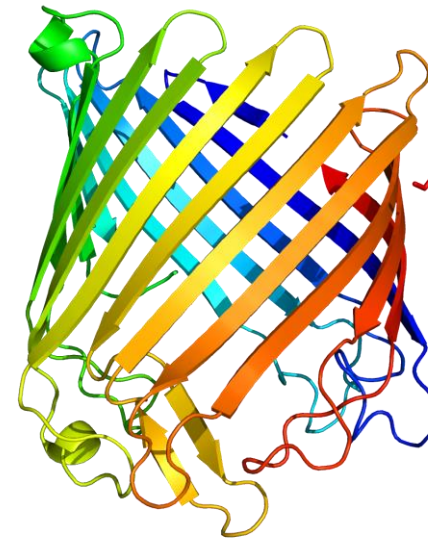
■ Nepochárný povrch

Strukturní motivy transmembránových proteinů

**α -svazek
(α -bundle)**



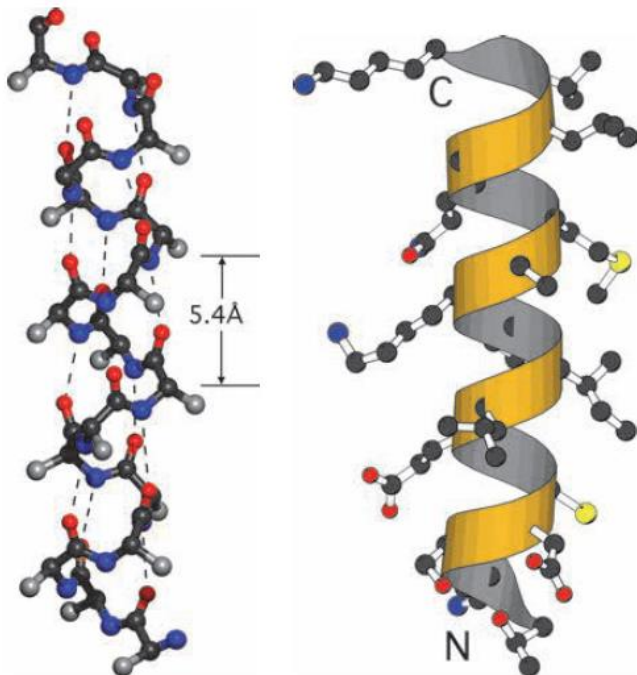
**β -soudek
(β -barrel)**



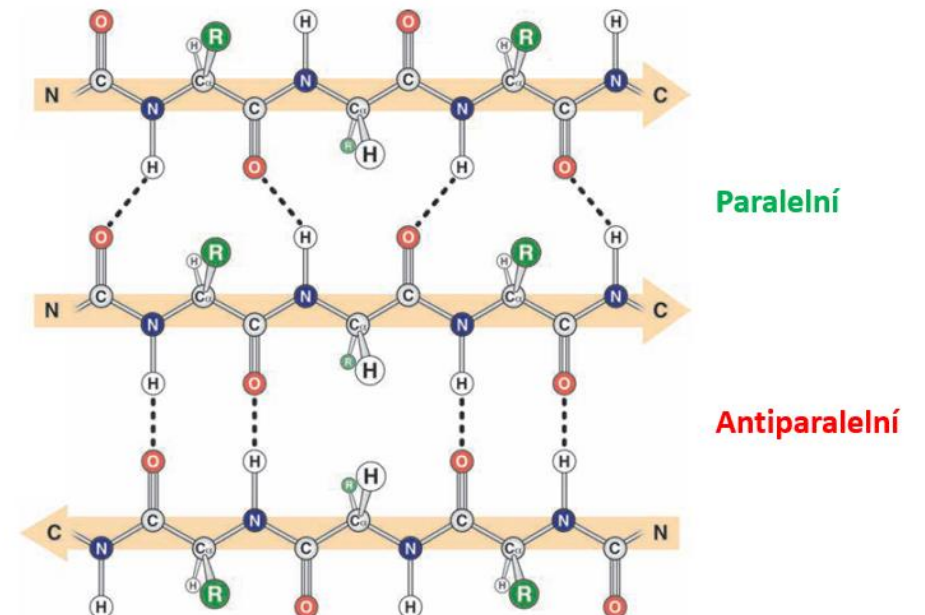
Proč jenom dva strukturní motivy?

Zamezená interakce polárních skupin páteře proteinu s hydrofobním prostředím membrány. Důležitá je interakce bočních řetězců aminokyselin se zbytkem mastných kyselin.

α -šroubovice

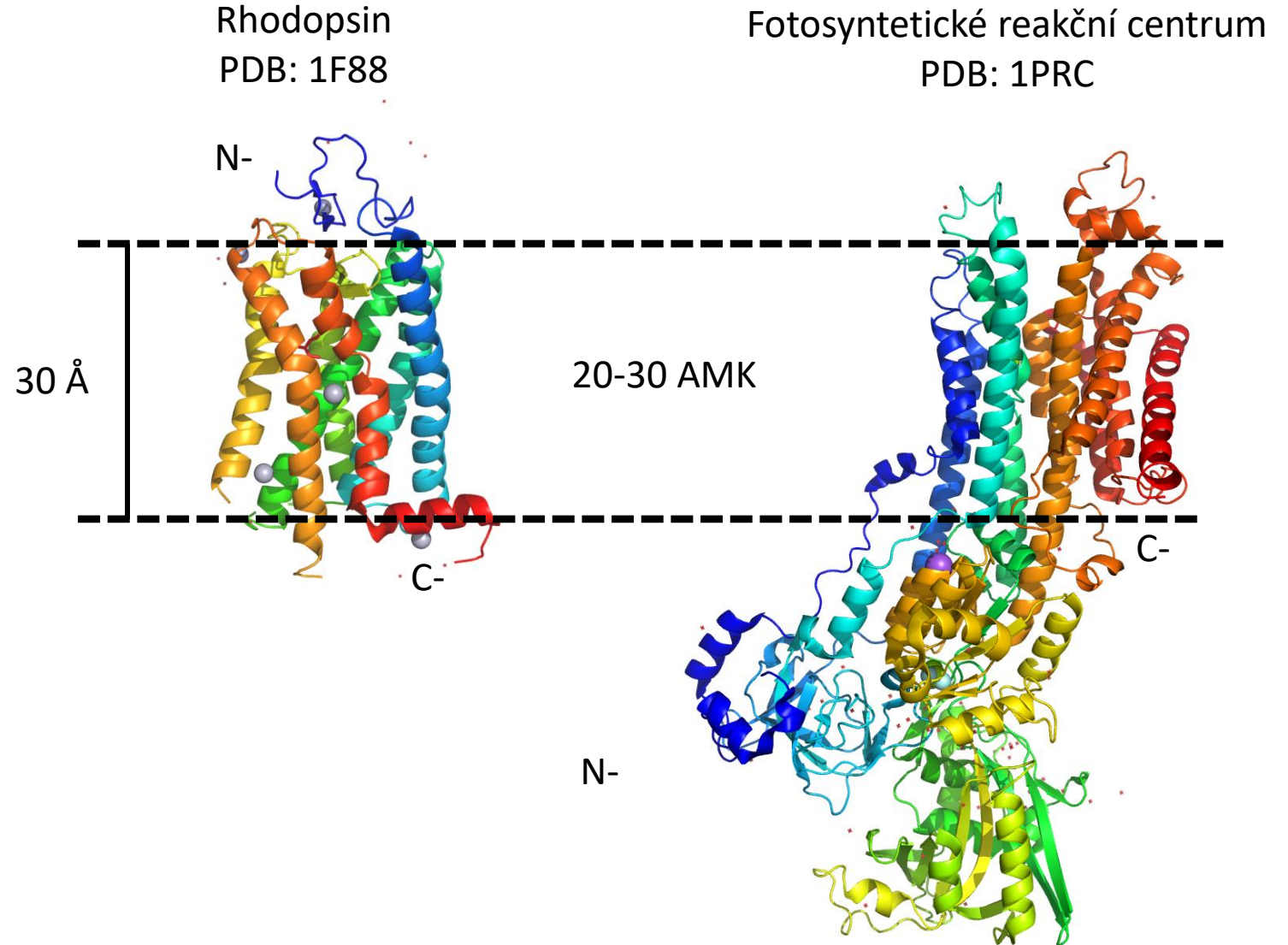


β -skládání list



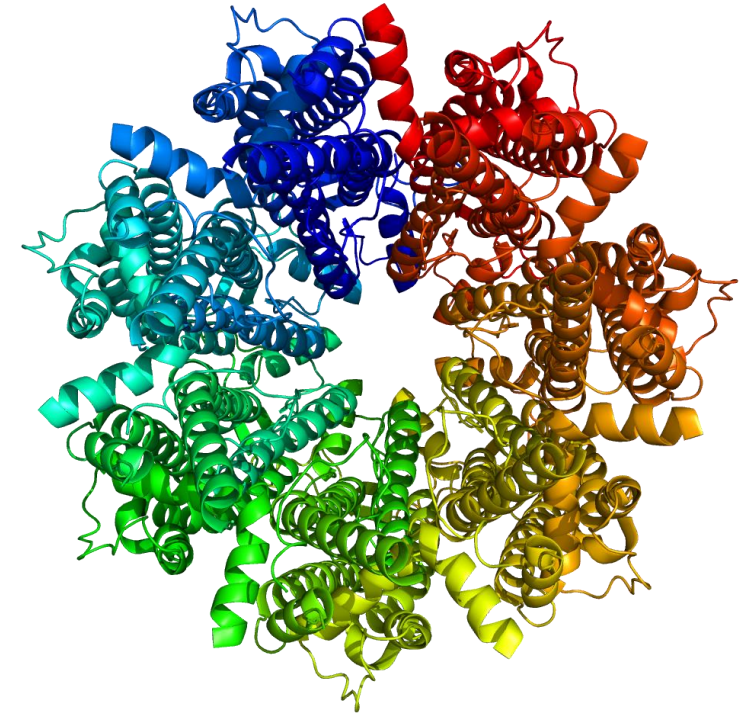
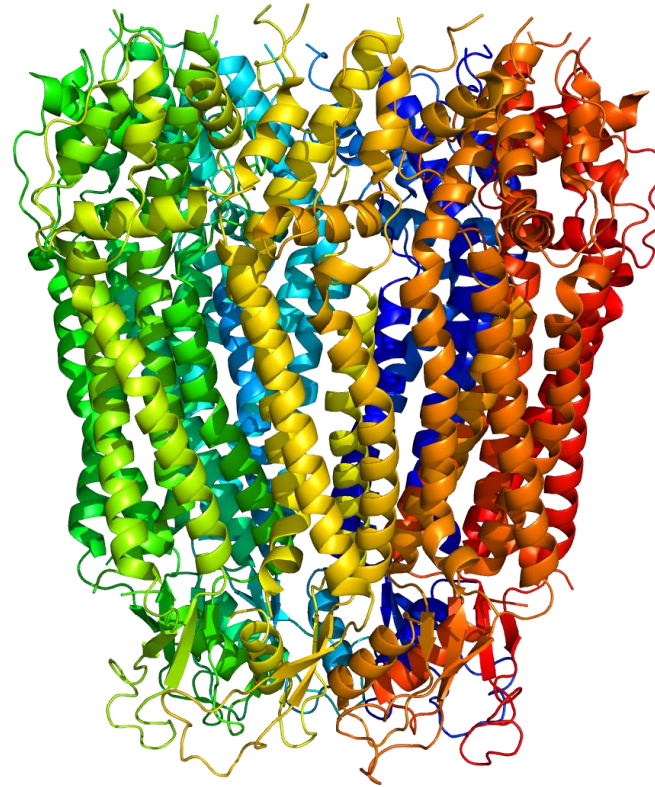
α -helix bundle

- Jedna AMK přidá 1,5 Å na délce α -šroubovice => Délka transmembránové šroubovice musí být minimálně 20 residuí.
- AMK v α -šroubovici mají hydrofobní charakter.
- Predikce je komplikována tím, že ne všechny helixy procházejí celou membránou: existují přerušované helixy, které jsou přerušeny uvnitř membrány, a *reentrant loops*, což jsou helixy, které se vrací zpět na stranu, ze které vyšly.



Oligomerizace MP (Pannexin)

- Mnohé MP oligomerizují v membráně za vytvoření funkční jednotky
- Funkční jednotka – heptamer
- Vytvoření póru, který je uvnitř hydrofilní

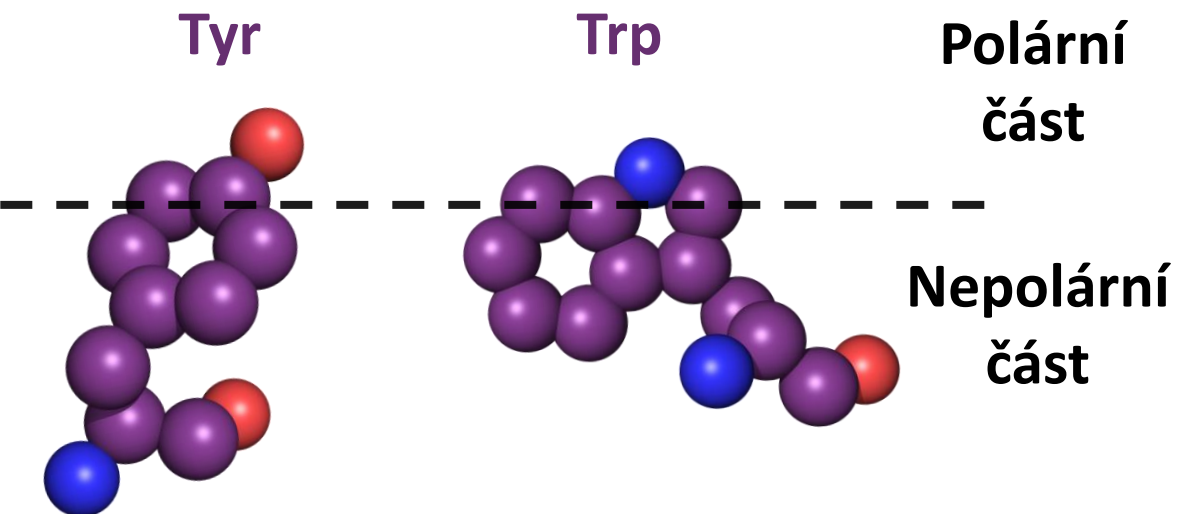


PDB: 6VD7

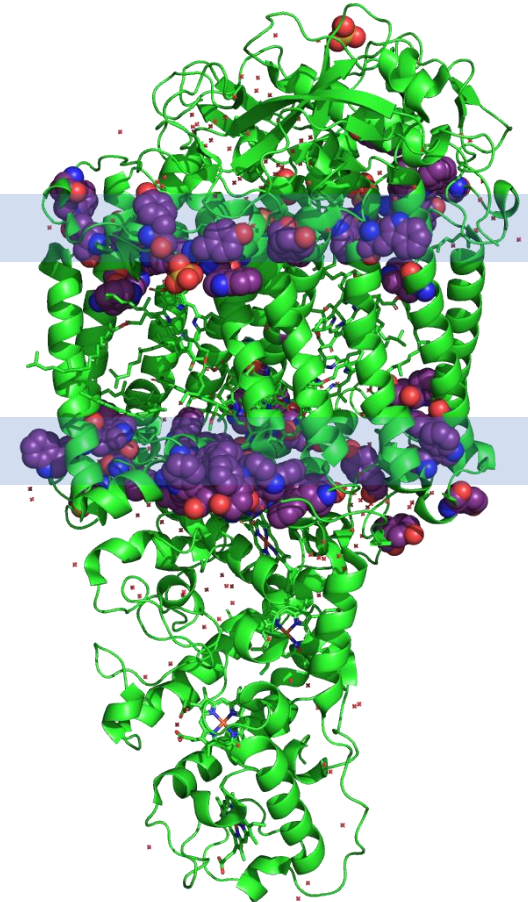
Role aromatických kyselin Trp (W), Tyr (Y)

- Aromatické aminokyseliny Trp, Tyr mají amfifilní charakter
- Tyto AMK pomáhají stabilizovat strukturu MP
- Aromatická část interaguje s lipidovými mastnými kyselinami
- Polární část interaguje s hlavičkou

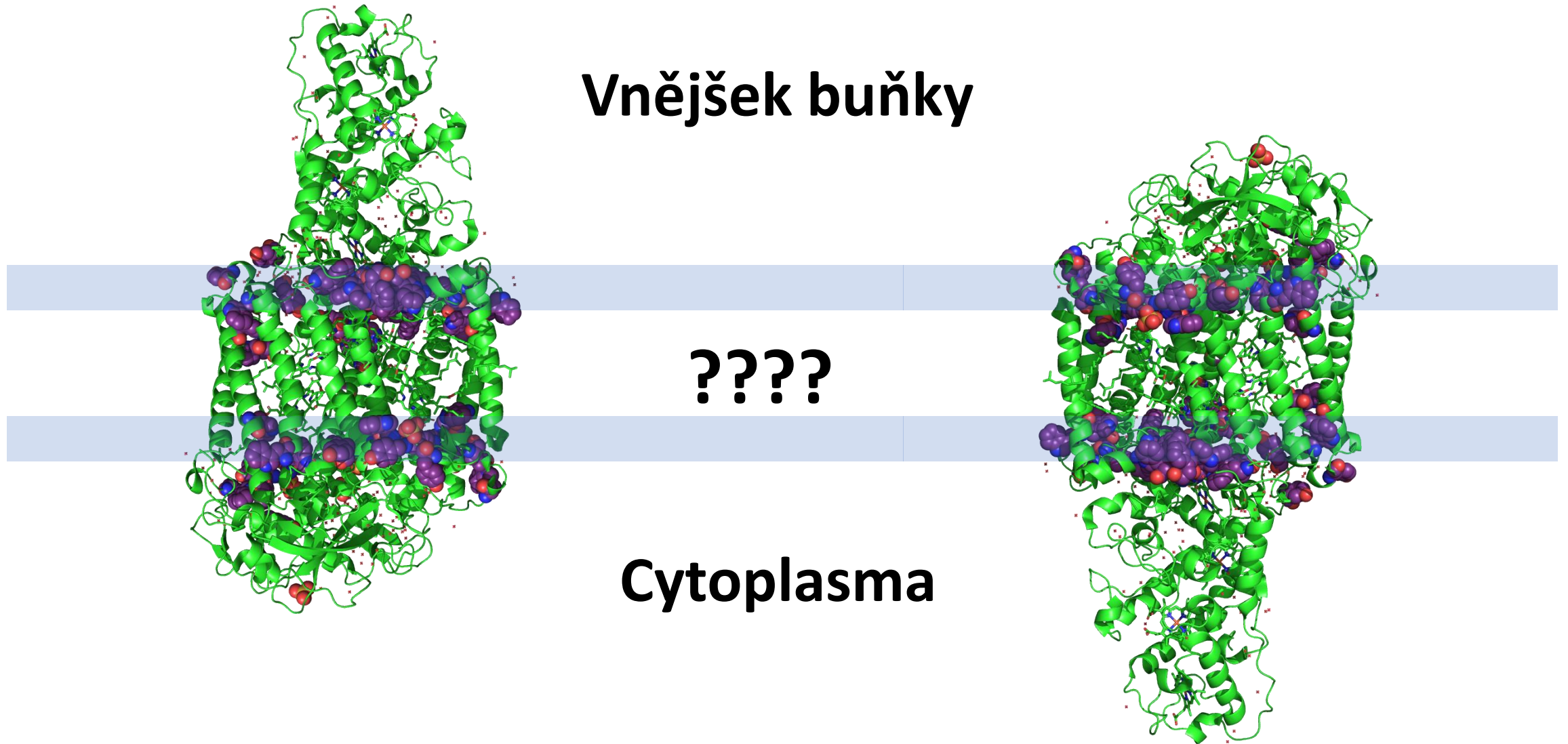
Duální charakter aminokyselin:



Vodní prostředí
Přechodné rozhraní
Hydrofobní zóna
Přechodné rozhraní
Vodní prostředí



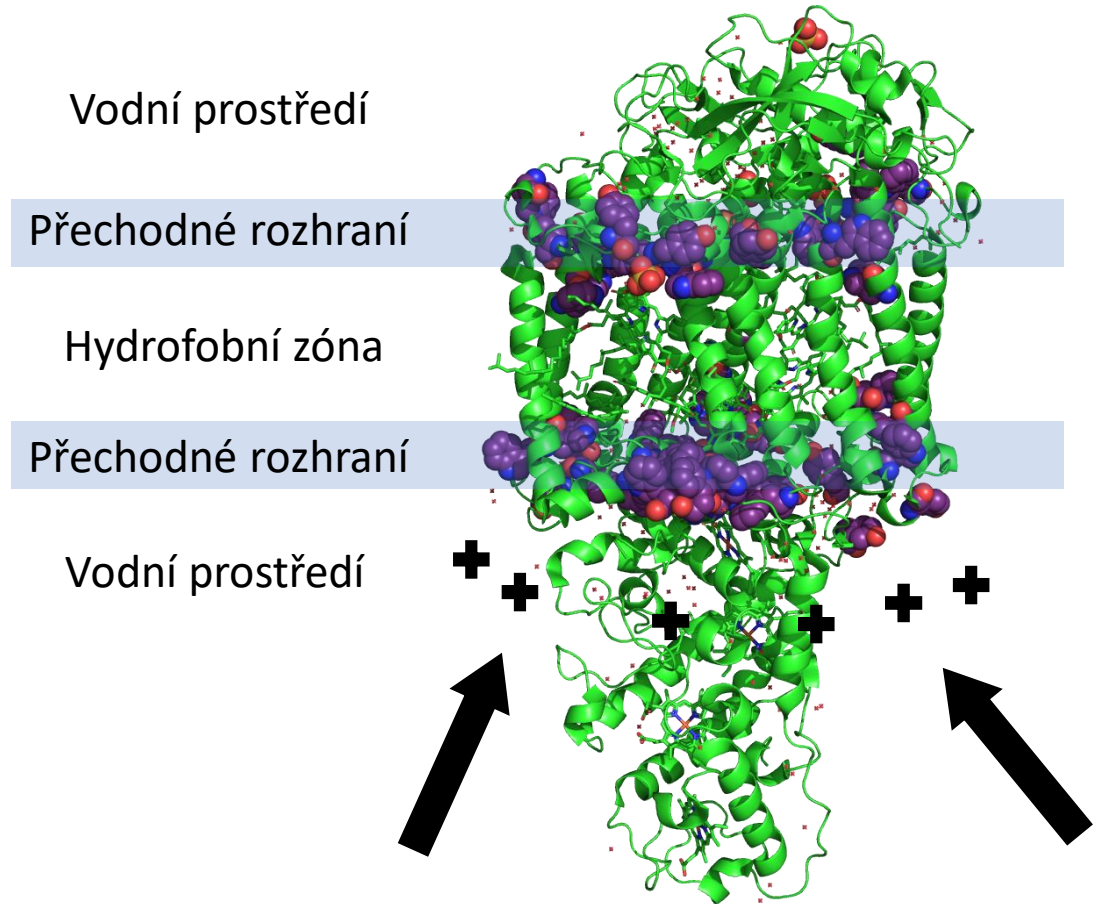
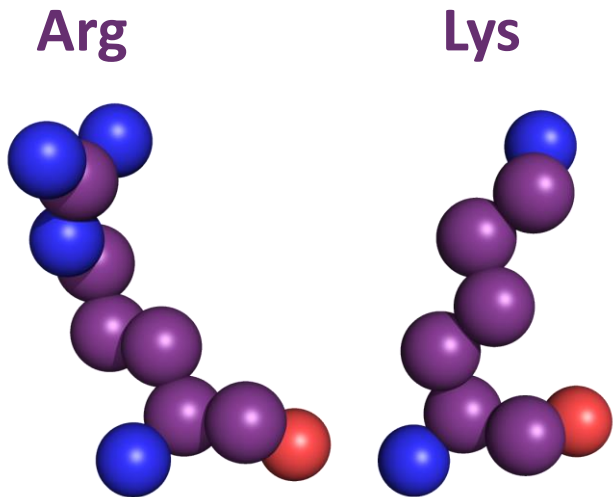
Orientace?



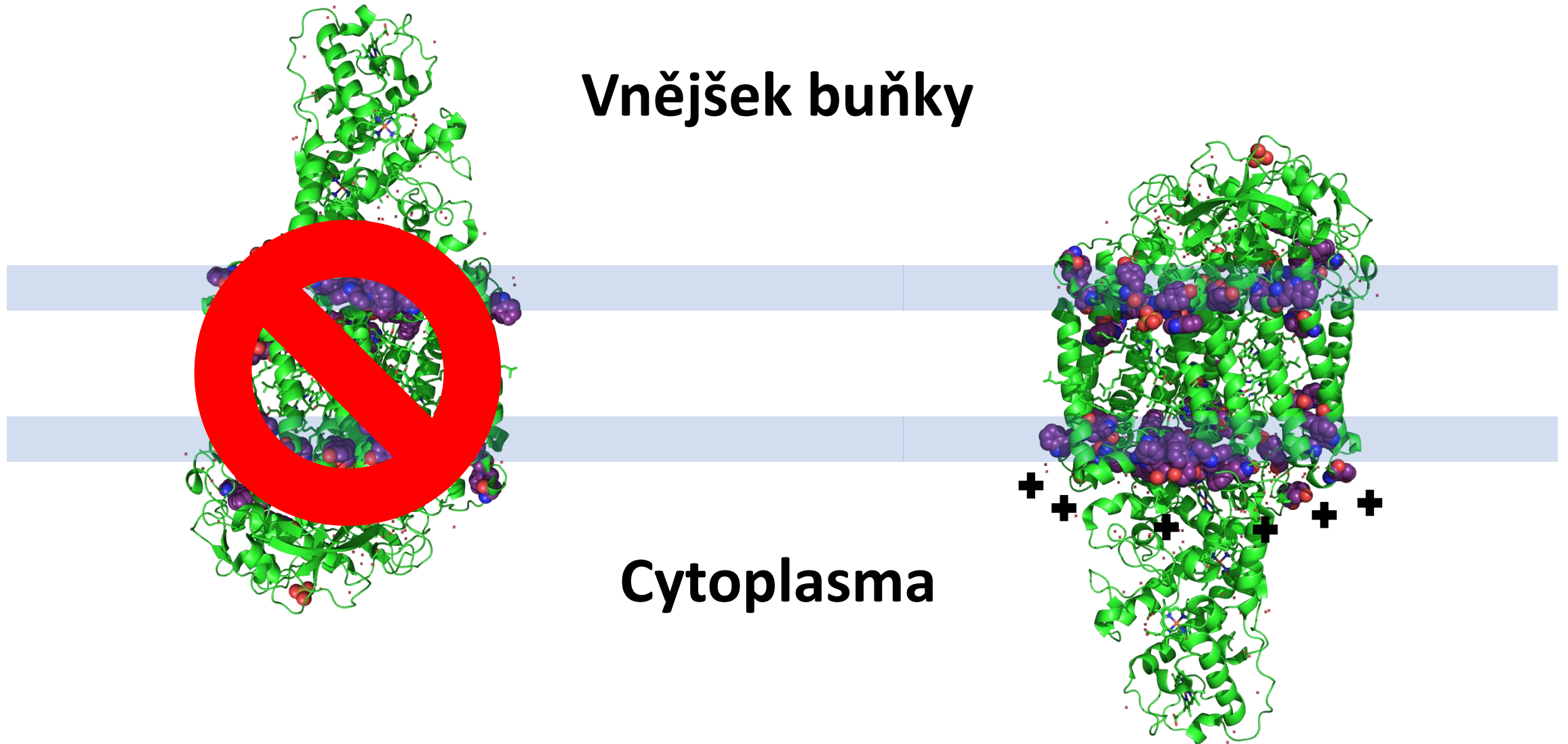
Orientace? - Důležitost kladného náboje

- Ze získaných struktur a experimentů byl pozorovaný zvýšený počet kladně nabitých aminokyselin Arg (R) a Lys (K)

Kladně nabitě aminokyseliny:



Orientace? – Důležitost kladného náboje



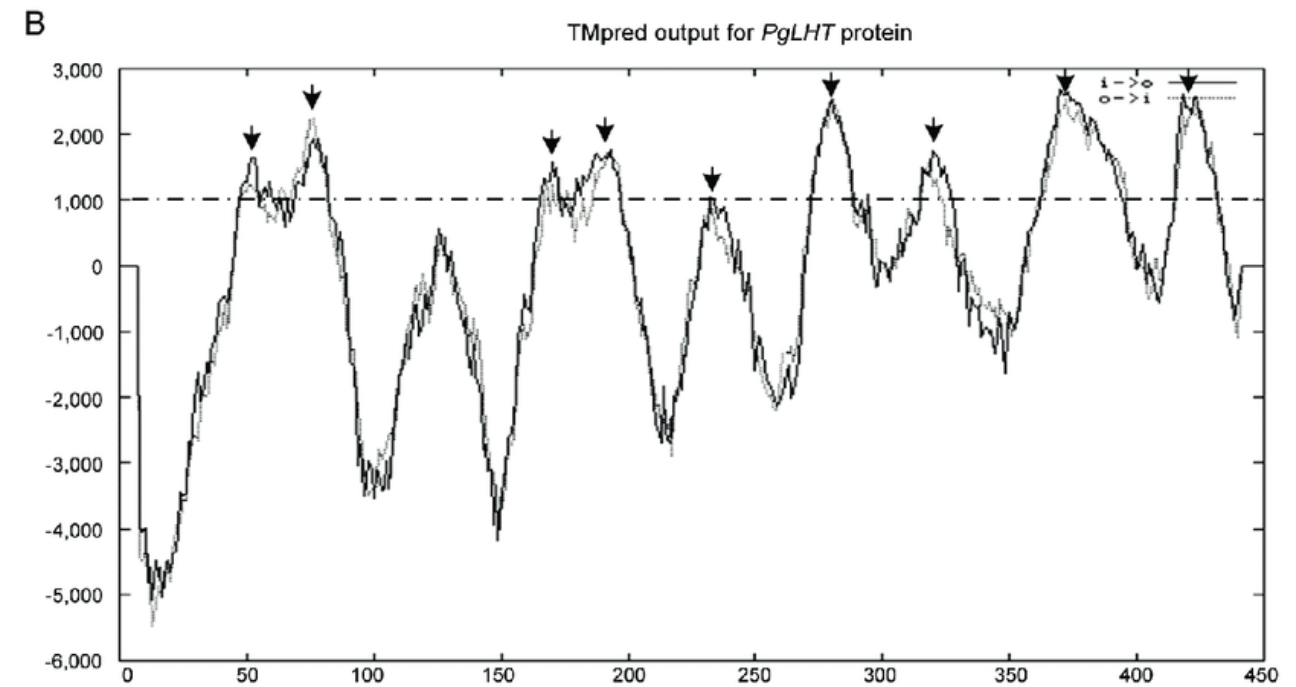
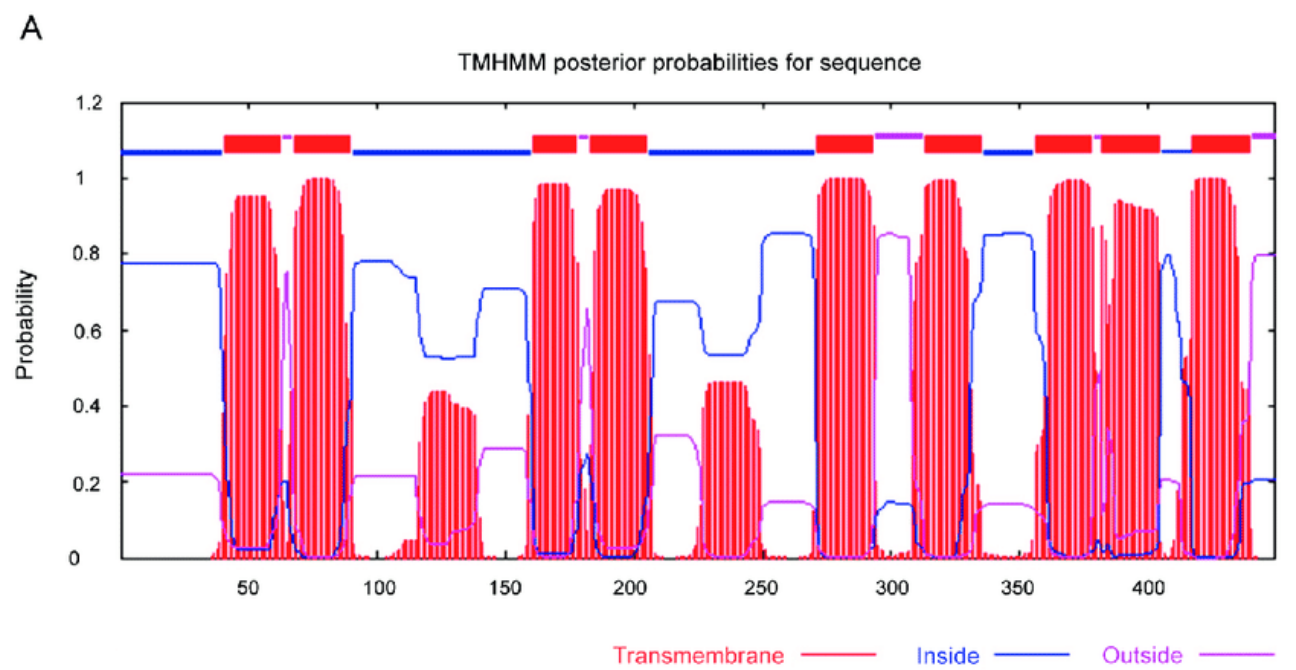
Predikční nástroje

TMHMM

<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?TMHMM-2.0>

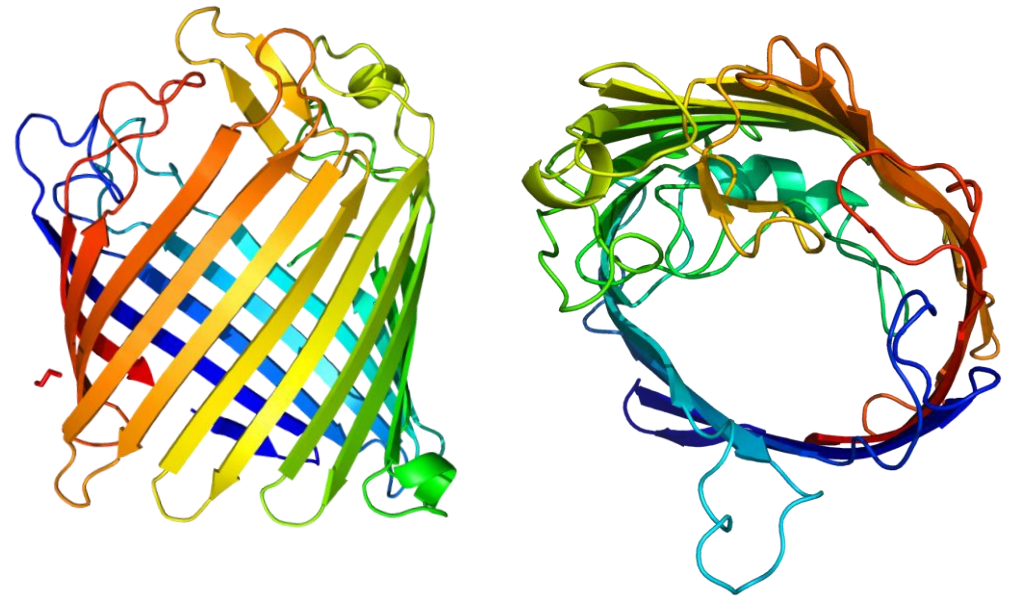
TMpred

https://embnet.vital-it.ch/software/TMPRED_form.html



Transmembránové proteiny: β -soudek

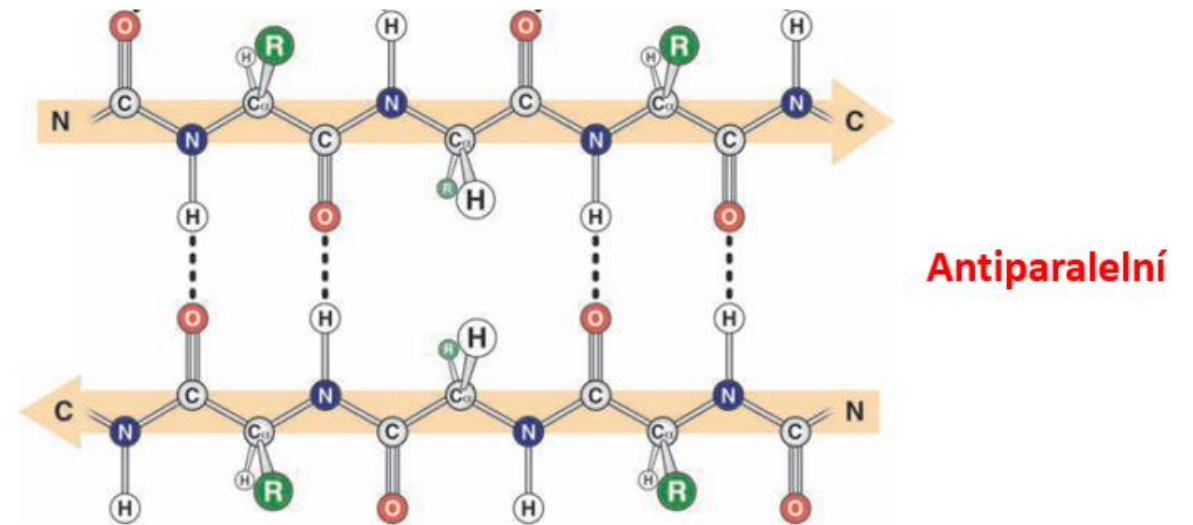
- Vyskytují se jenom v membránách Gram-negativních bakterií a ve vnějších membránách mitochondrií a plastidů



Porin
PDB: 2OMF

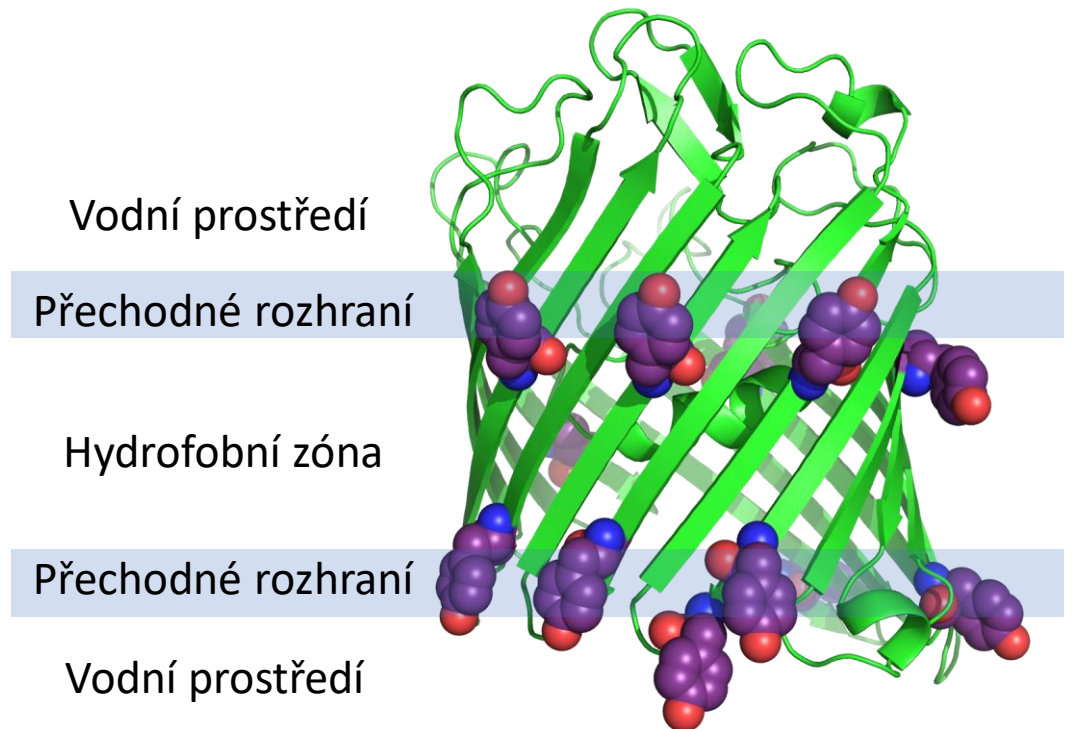
Transmembránové proteiny: β -soudek

- Vyskytují se jenom v membránách Gram-negativních bakterií a ve vnějších membránách mitochondrií a plastidů
- Transmembránové β -soudky jsou tvořeny antiparalelními β -vláknými (typicky dlouhé 9-11 residui)
- Typickým sekvenčním znakem β -soudku je každá druhá aminokyselina hydrofobní



Transmembránové proteiny: β -soudek

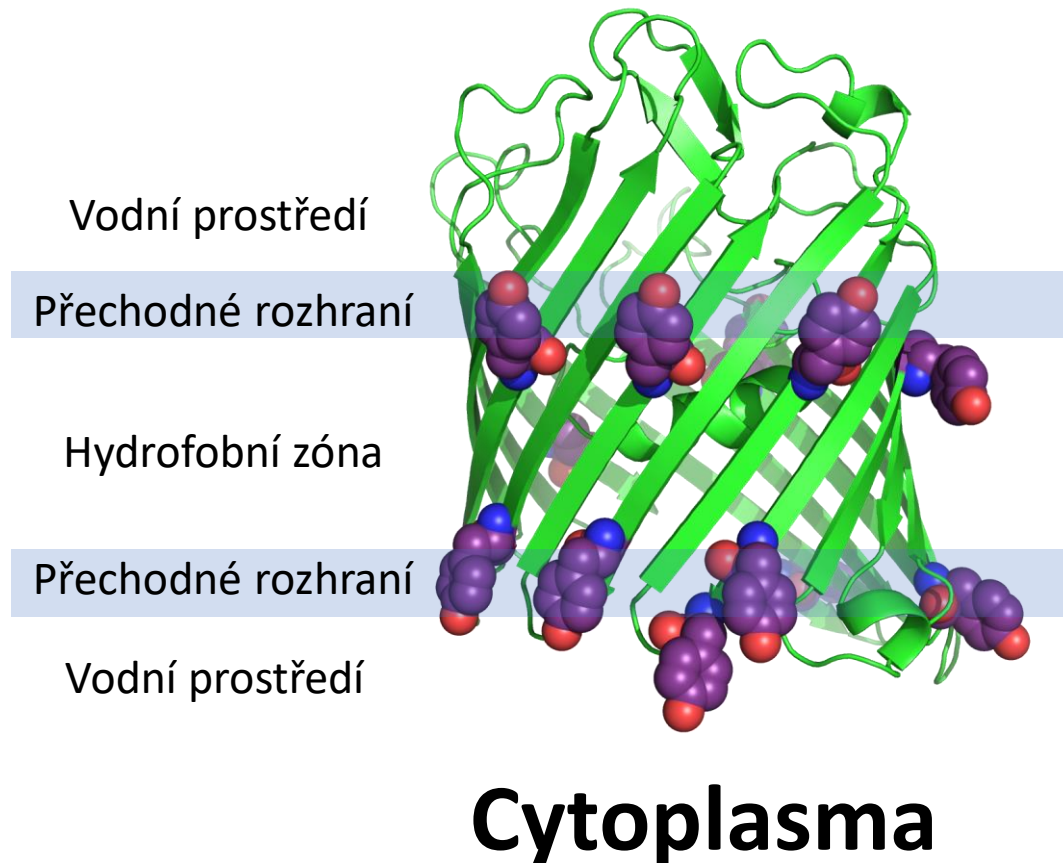
- Vyskytují se jenom v membránách Gram-negativních bakterií a ve vnějších membránách mitochondrií a plastidů
- Transmembránové β -soudky jsou tvořeny antiparalelními β -vláknky (typicky dlouhé 9-11 residui)
- Typickým sekvenčním znakem β -soudku je každá druhá aminokyselina hydrofobní
- Důležitá role aromatických kyselin **Trp** a **Tyr**



Transmembránové proteiny: β -soudek

- Vyskytují se jenom v membránách Gram-negativních bakterií a ve vnějších membránách mitochondrií a plastidů
- Transmembránové β -soudky jsou tvořeny antiparalelními β -vláknky (typicky dlouhé 9-11 residui)
- Typickým sekvenčním znakem β -soudku je každá druhá aminokyselina hydrofobní
- Důležitá role aromatických kyselin **Trp** a **Tyr**
- Orientace se určuje podle délky smyček:
 - Krátké smyčky a β -otočky směřují do cytoplazmy
 - Dlouhé smyčky směřují do vnějška buňky

Vnějšek buňky



Predikční program pro TM β -soudek

- <http://bioinformatics.biol.uoa.gr/PRED-TMBB/>

