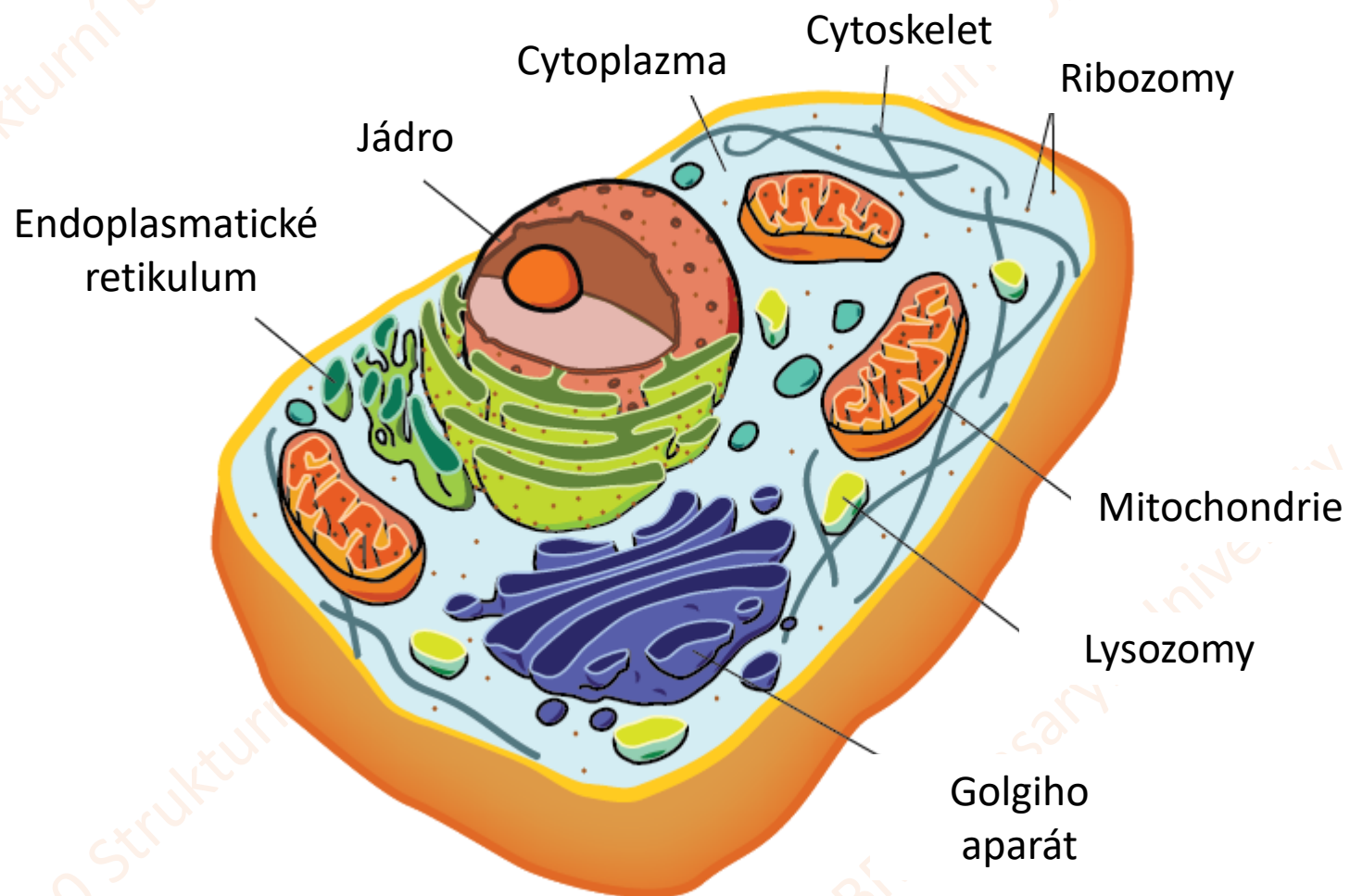


Predikce membránových proteinů

C3210 Strukturní Bioinformatika


Role membránových proteinů:

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



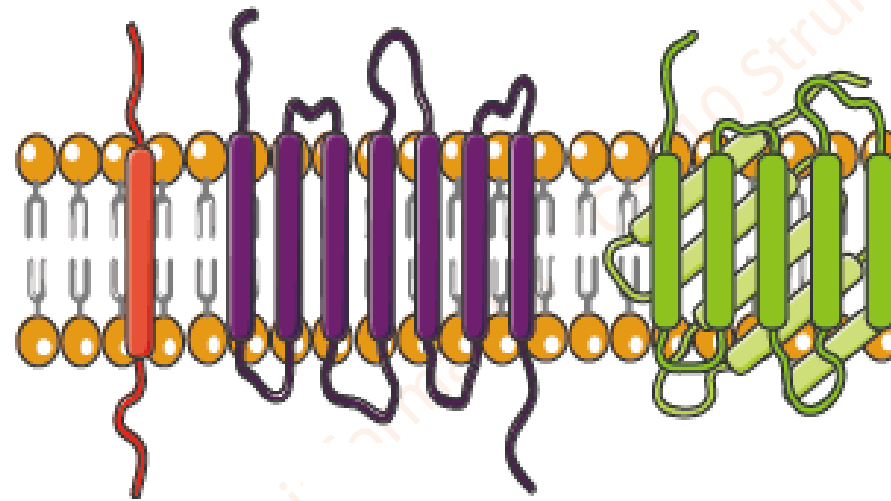
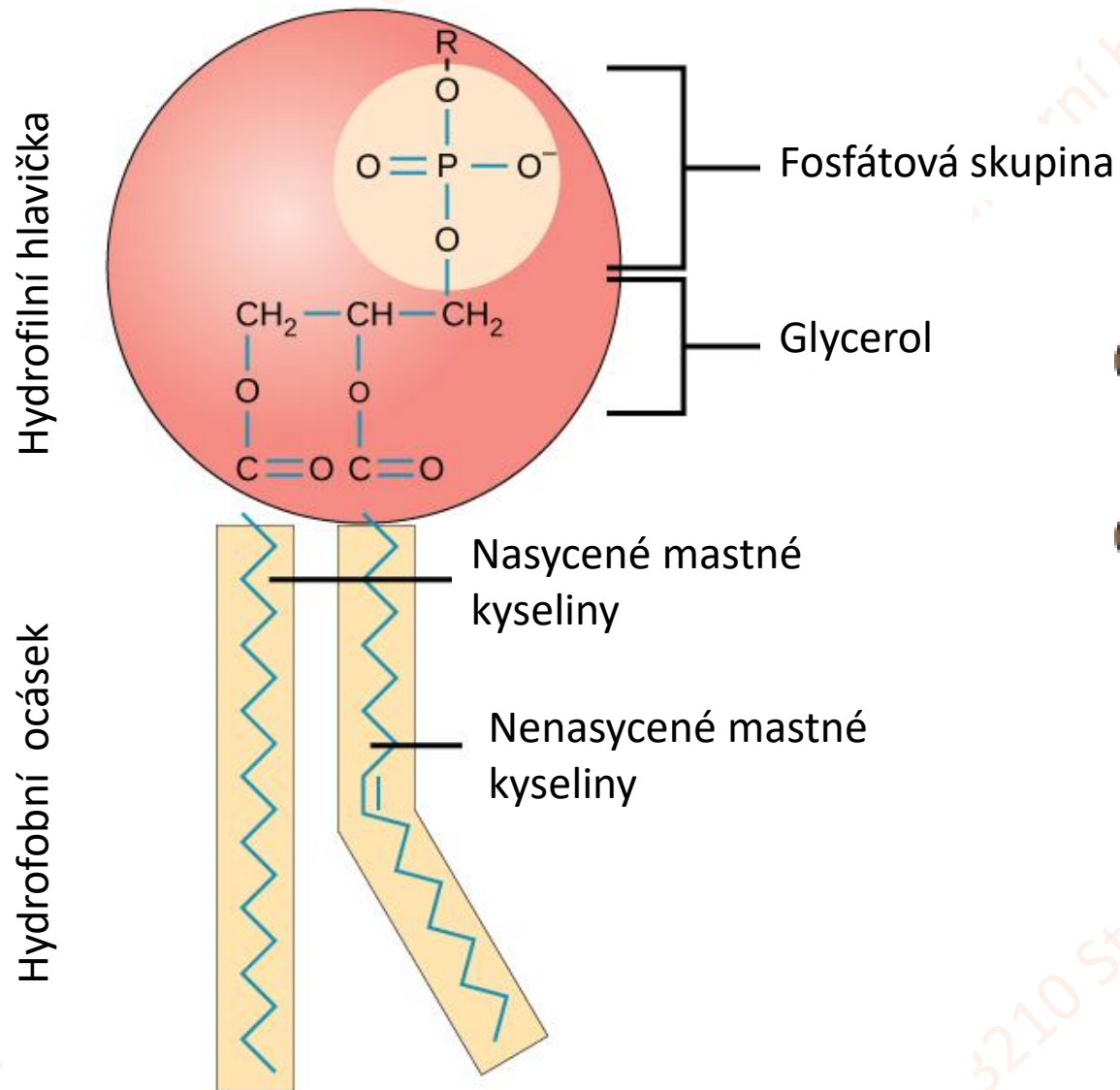
Problematika MP

- 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



????

Specifické prostředí



Vodné prostředí

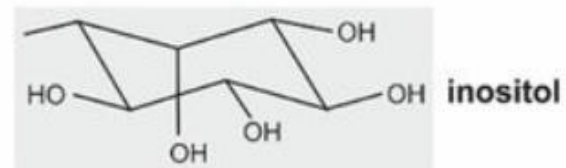
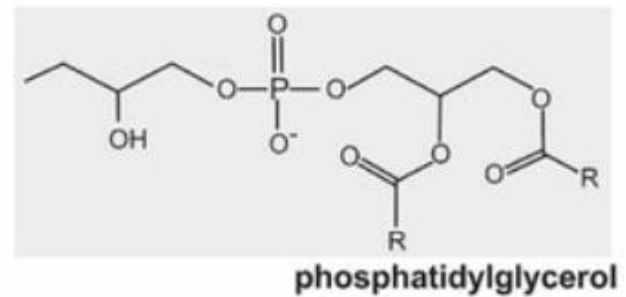
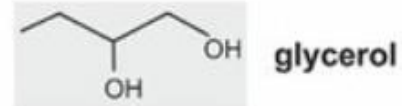
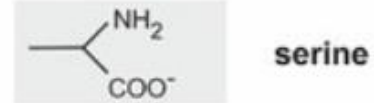
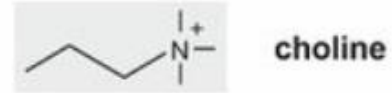
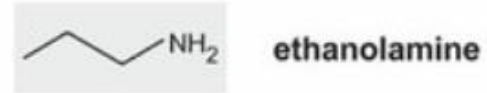
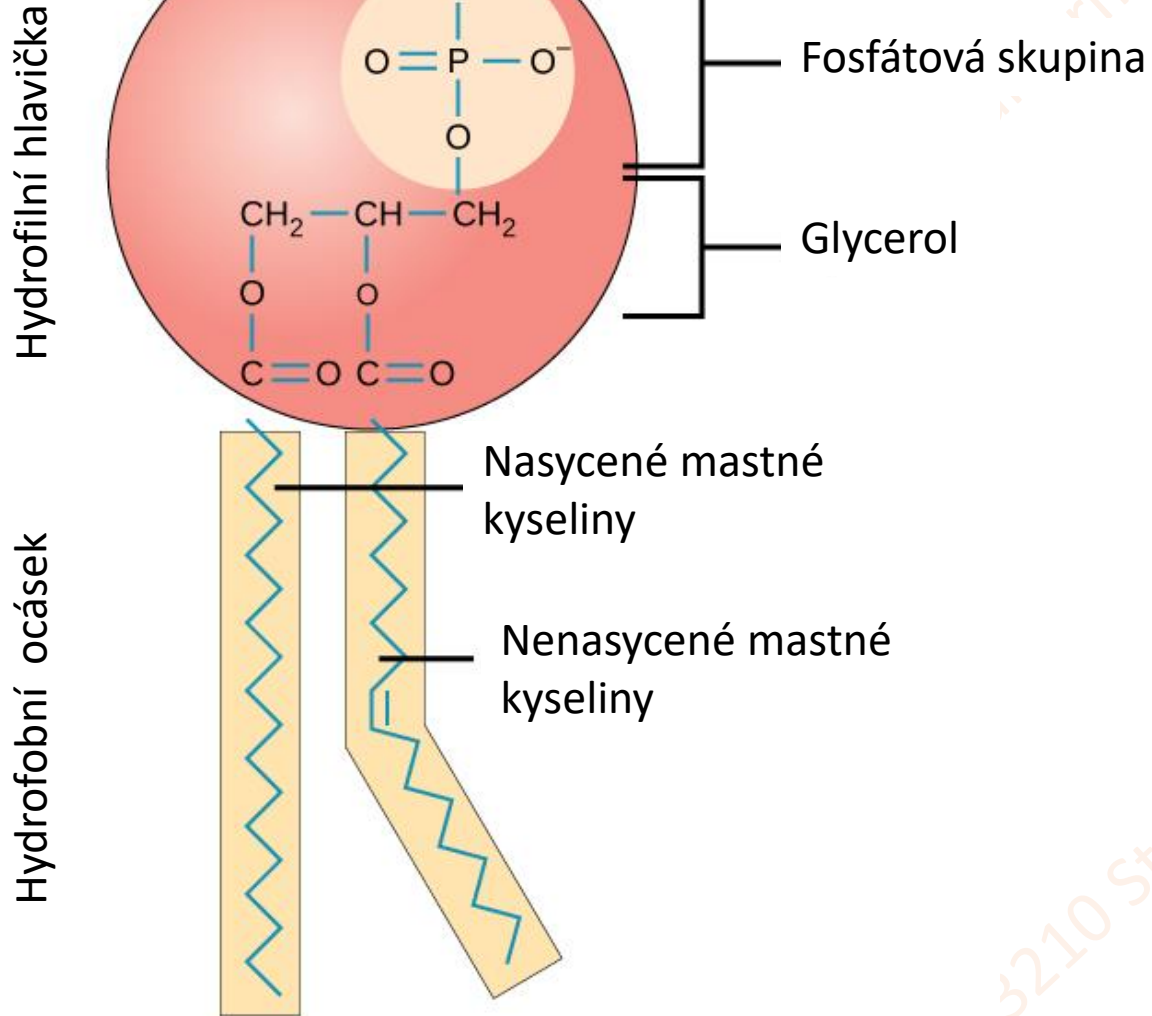
Přechodné rozhraní

Hydrofobní zóna

Přechodné rozhraní

Vodné prostředí

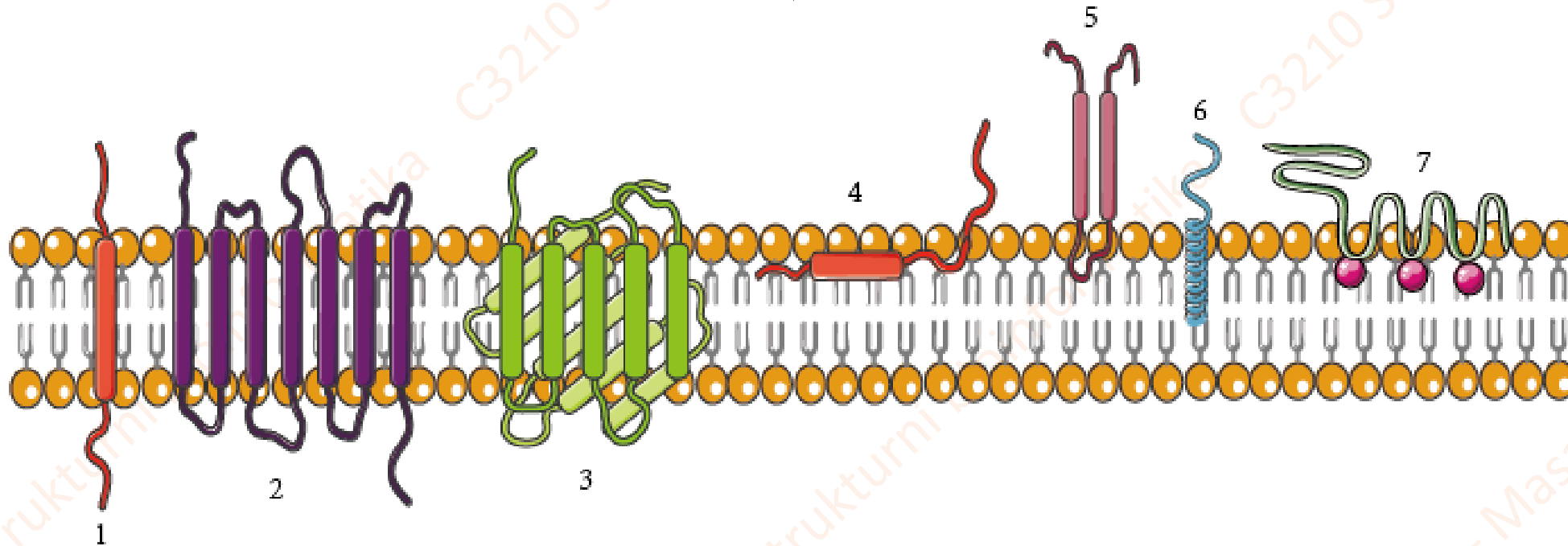
Specifické prostředí



Interakce proteinů s membránou

Interakce proteinů s cytoplazmatickou membránou:

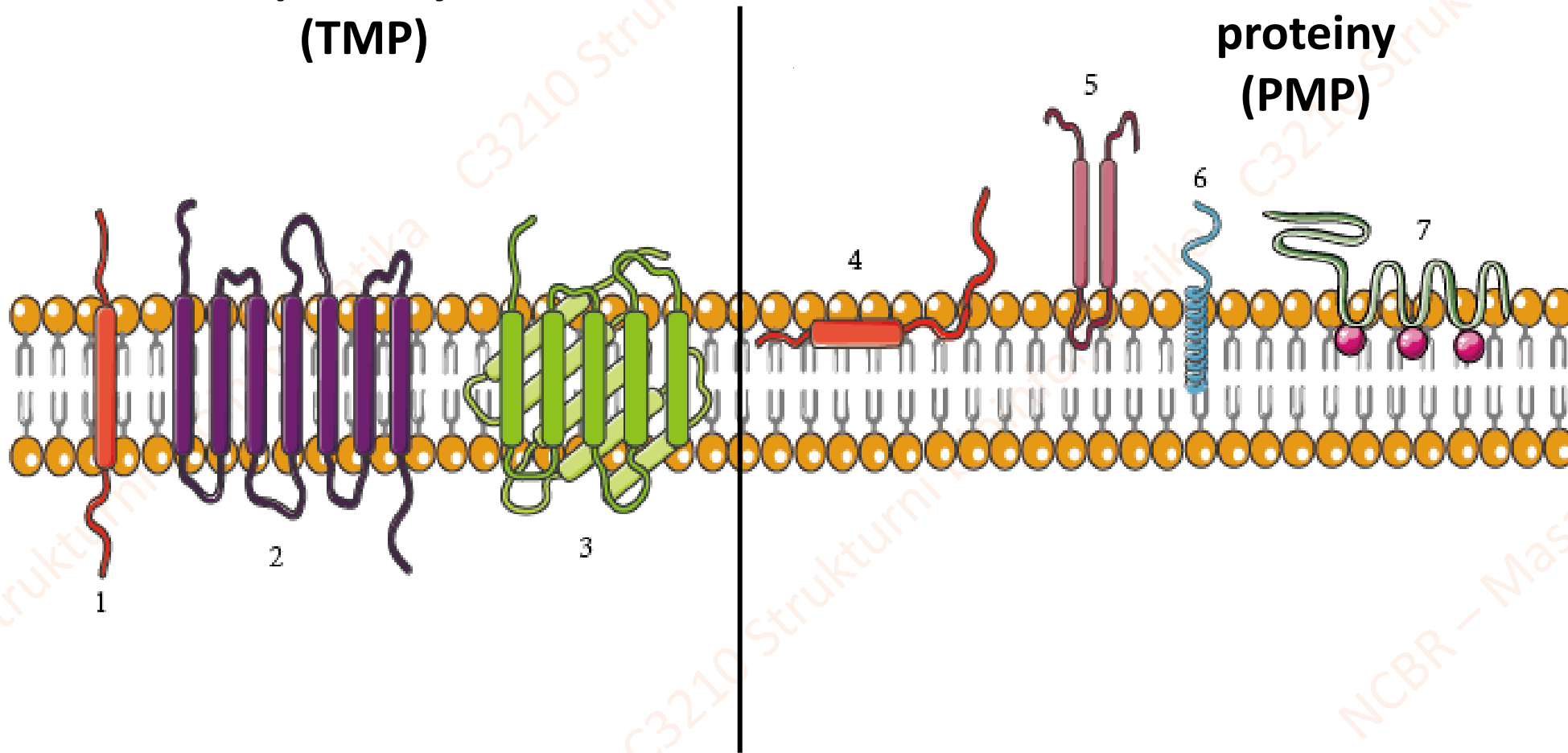
- | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 1) Hydrofobní α -šroubovice | 3) β -soudek | 5) Hydrofobní smyčka | 7) Elektrostatická interakce |
| 2) Svazek α -šroubovic | 4) Amfipatická α -šroubovice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



Dva typy membránových proteinů

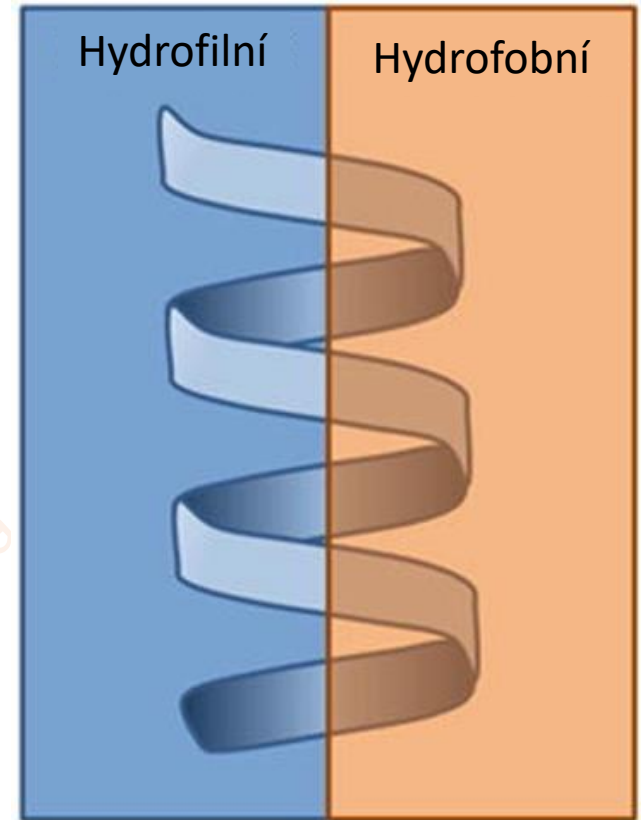
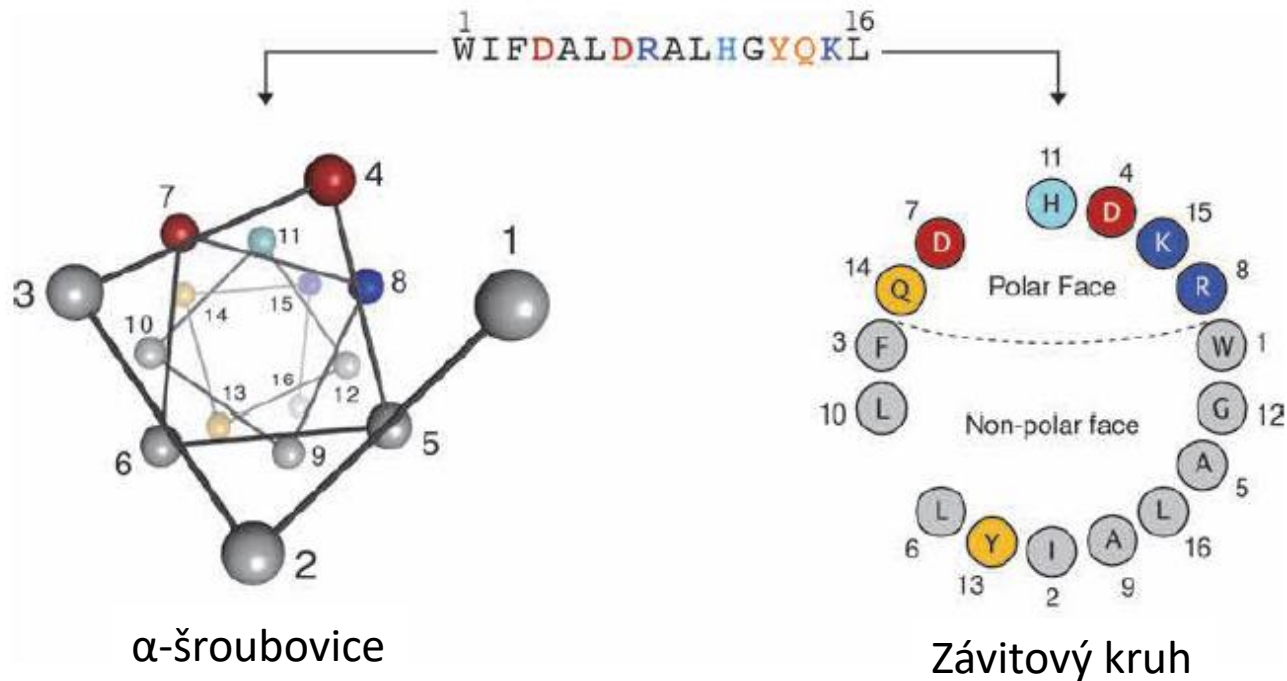
**Transmembránové
proteiny
(TMP)**

**Periferní
membránové
proteiny
(PMP)**



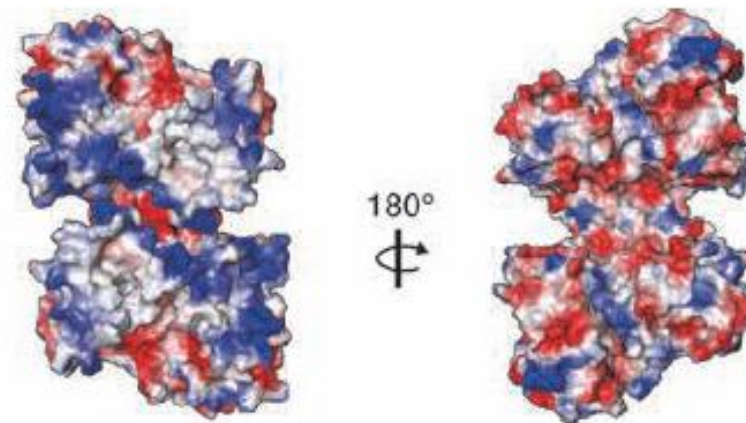
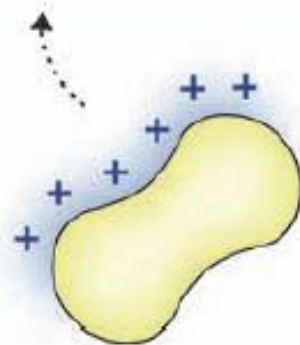
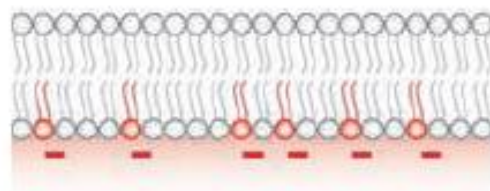
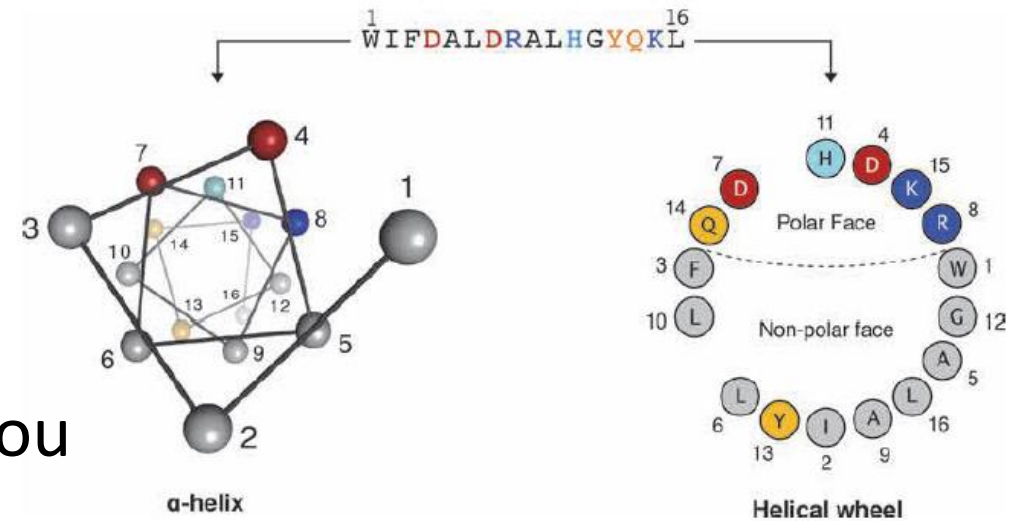
Periferní MP

- Hledání sekvenčních vzorů



Periferní MP

- Hledání sekvenčních vzorů
- Důležitost náboje pro interakci s membránou



Směřující k membráně

Směřující do cytosolu

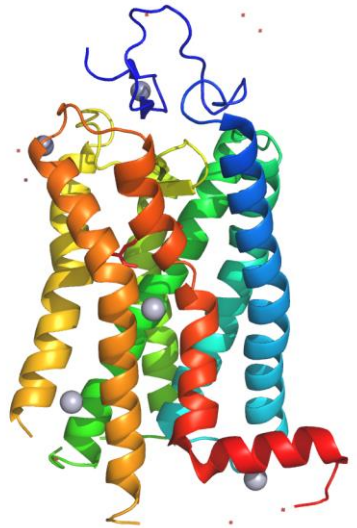
■ Pozitivní náboj

■ Negativní náboj

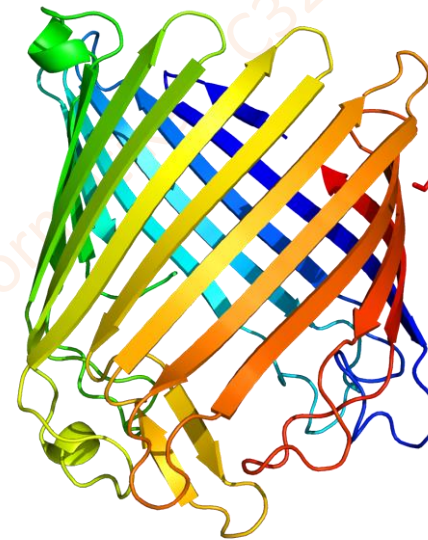
■ Nepolární povrch

Strukturní motivy transmembránových proteinů

**α -svazek
(α -bundle)**



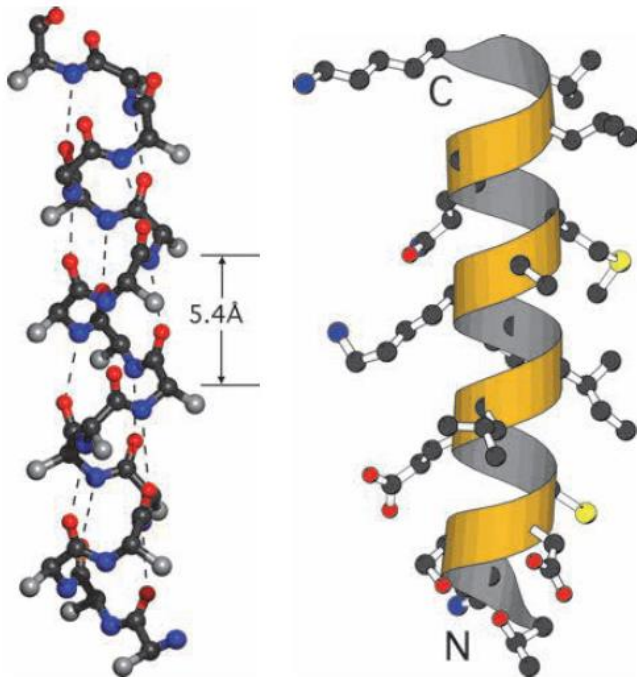
**β -soudek
(β -barrel)**



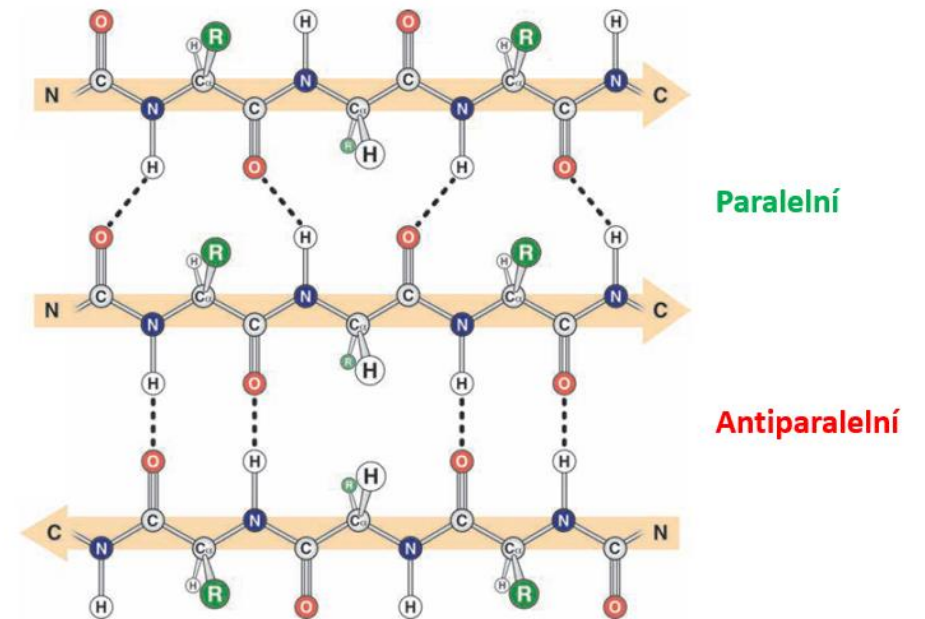
Proč jenom dva strukturní motivy?

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

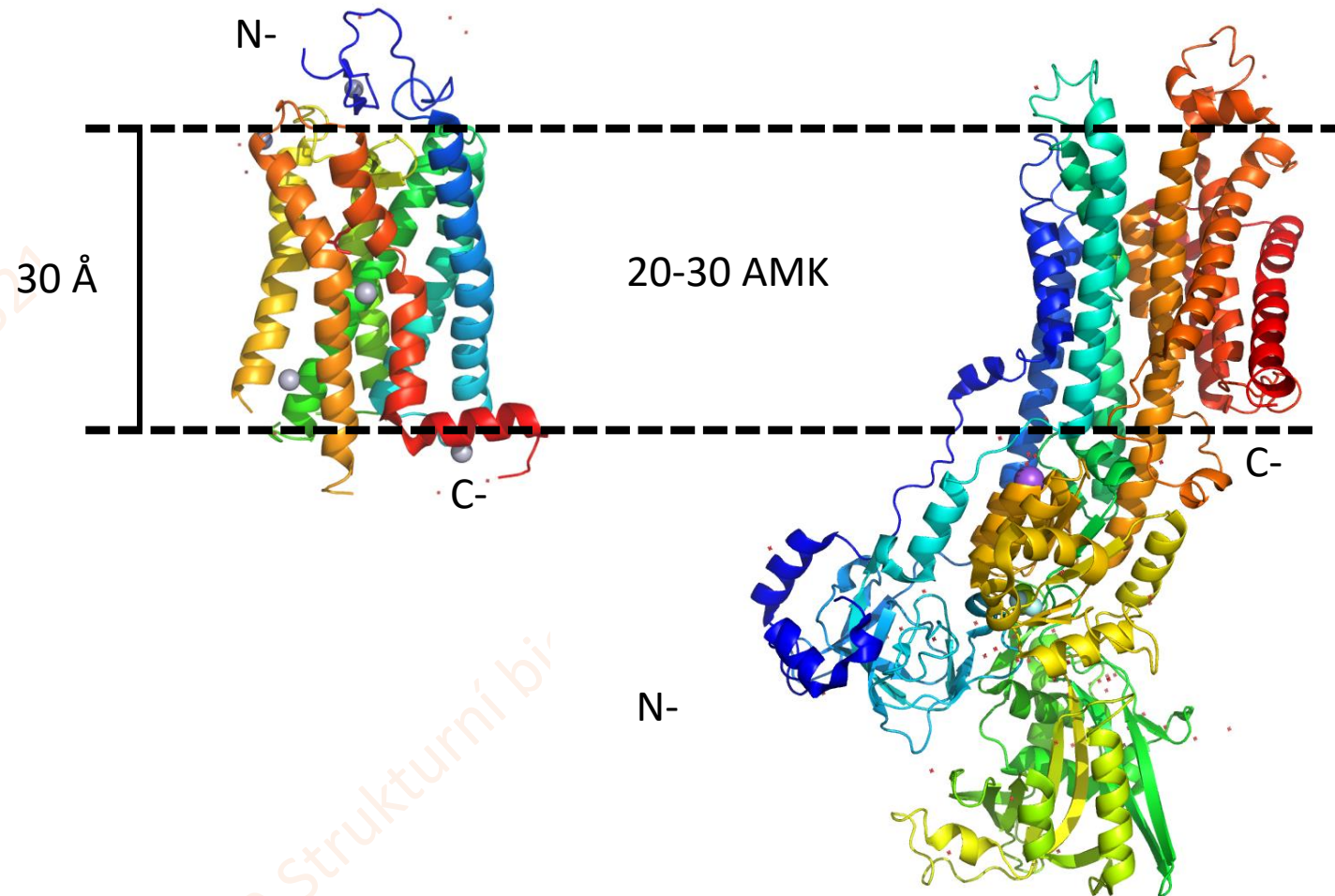


α -helix bundle

- 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.

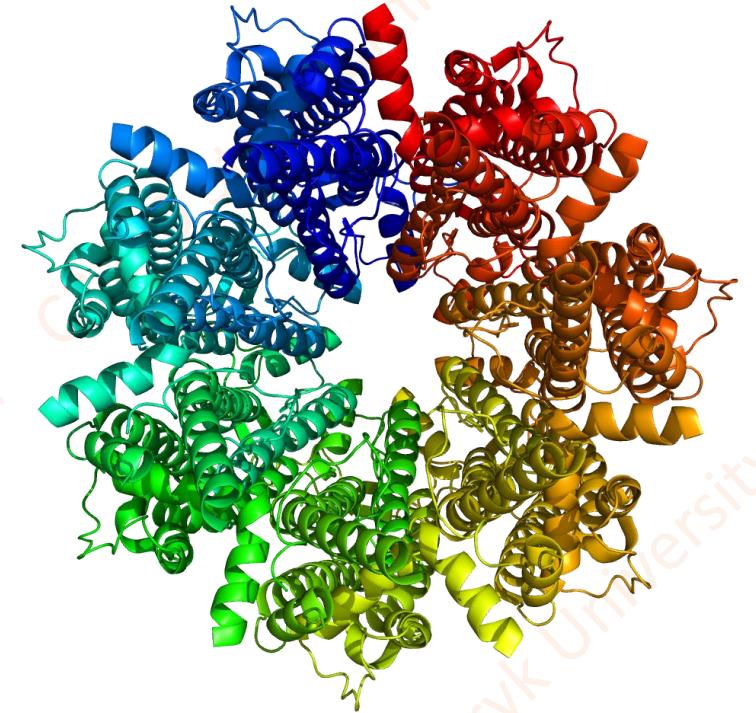
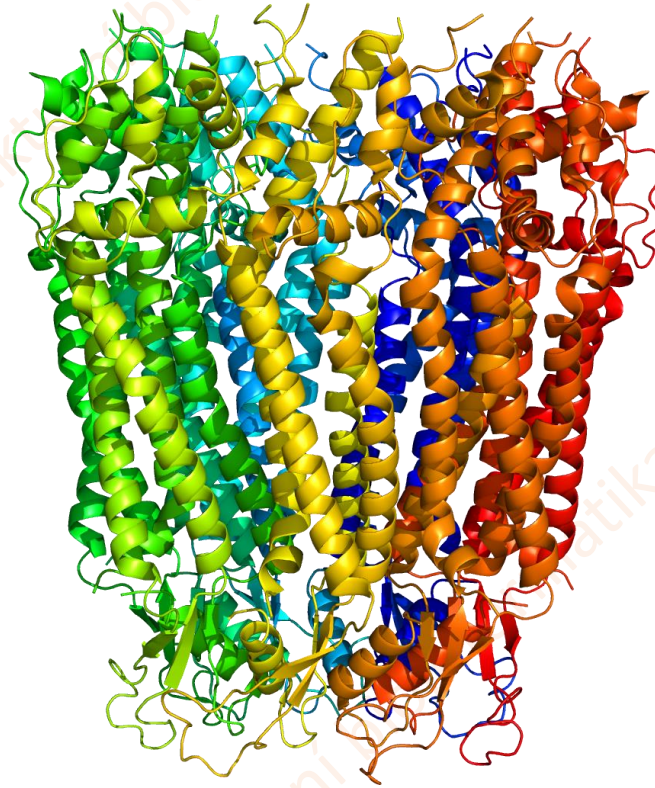
Rhodopsin
PDB: 1F88

Fotosyntetické reakční centrum
PDB: 1PRC



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

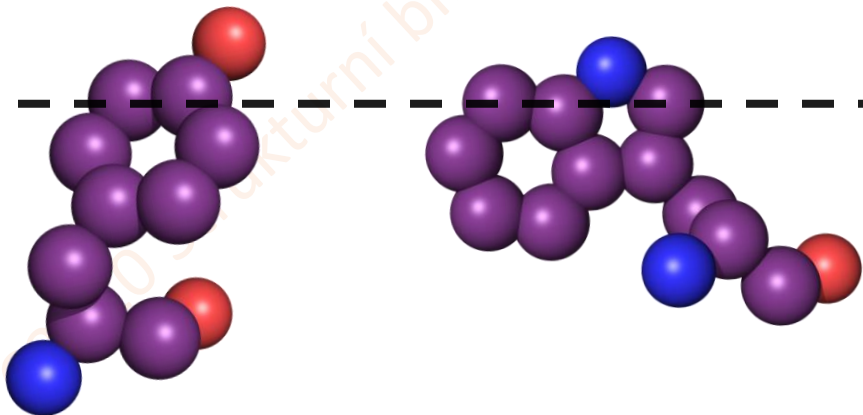
Duální charakter aminokyselin:

Tyr

Trp

Polární
část

Nepolární
část



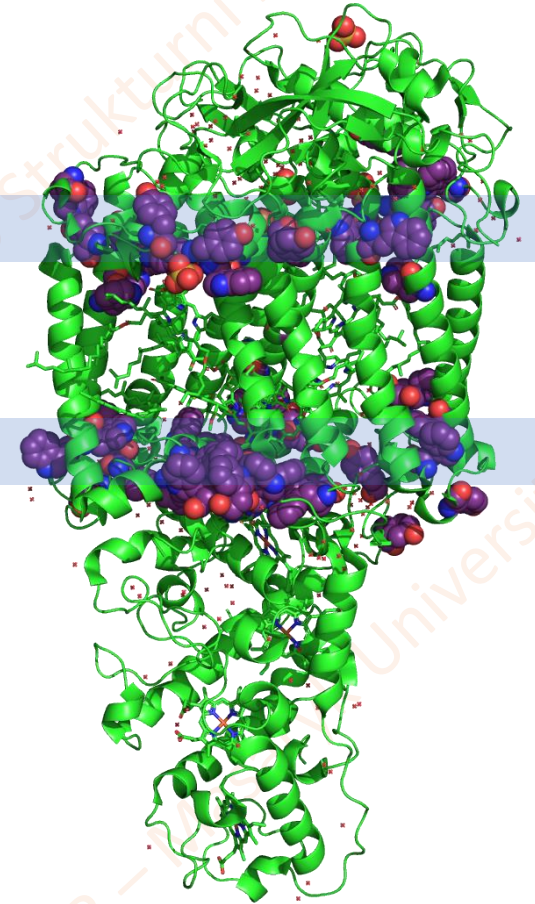
Vodné prostředí

Přechodné rozhraní

Hydrofobní zóna

Přechodné rozhraní

Vodné prostředí

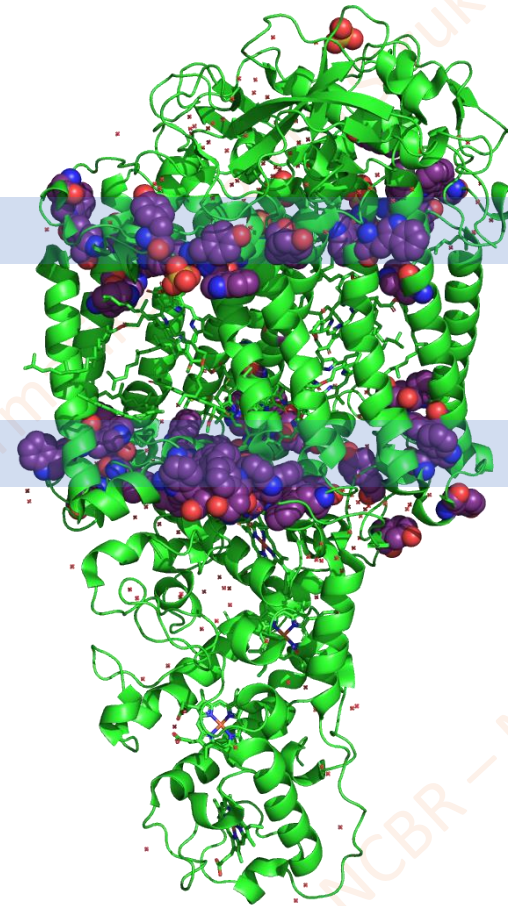
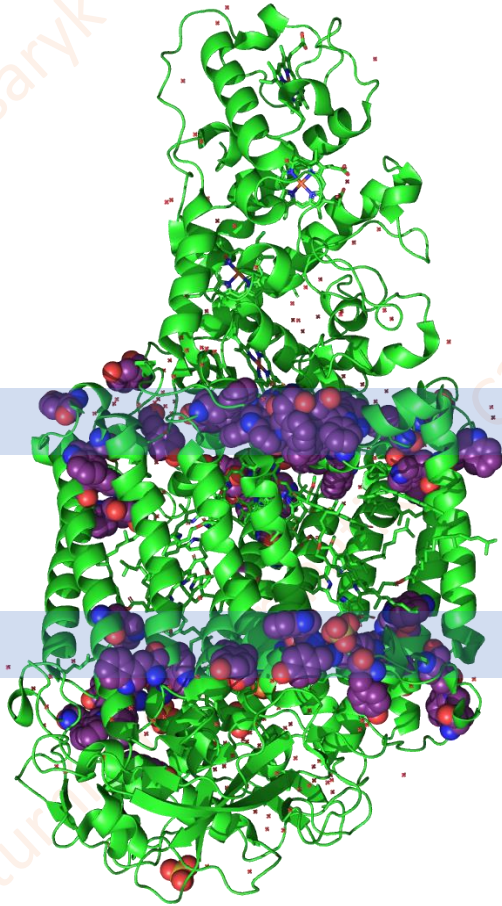


Orientace?

Vnějšek buňky

????

Cytoplasma

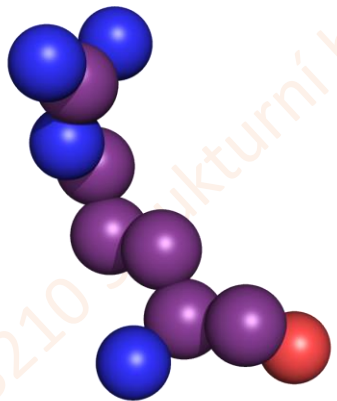


Orientace? – Důležitost kladného náboje

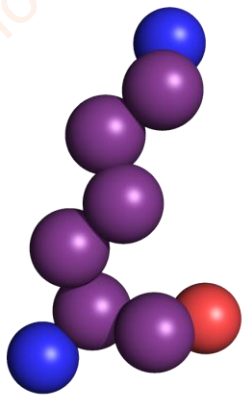
- Ze získaných struktur a experimentů byl pozorovaný zvýšený počet kladně nabitých aminokyselin Arg (R) a Lys (K)

Kladně nabitě aminokyseliny:

Arg



Lys



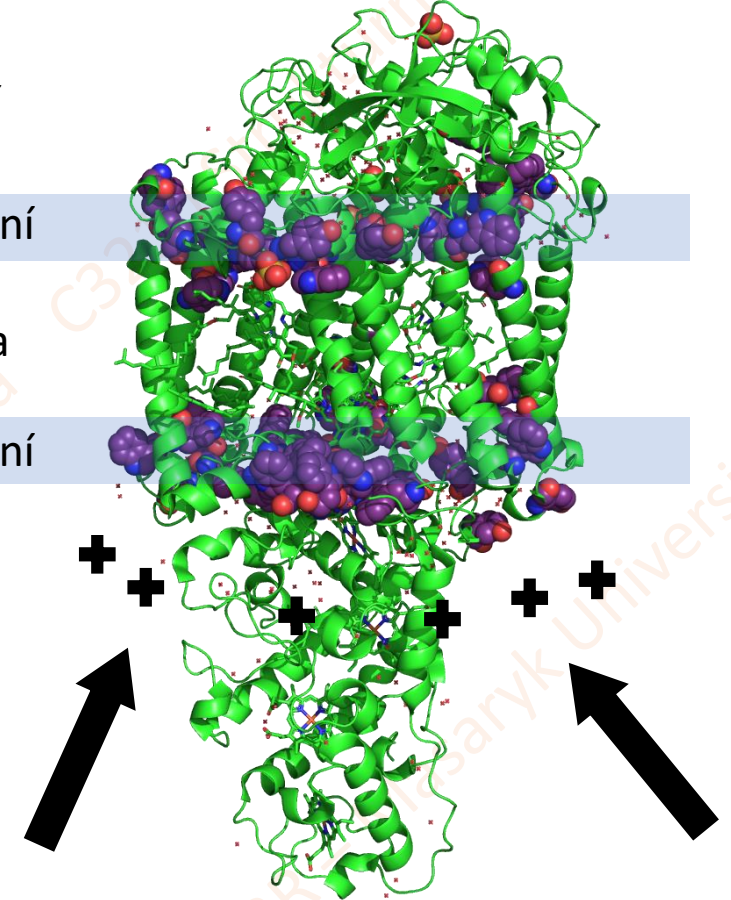
Vodné prostředí

Přechodné rozhraní

Hydrofobní zóna

Přechodné rozhraní

Vodné prostředí



Orientace? – Důležitost kladného náboje

Vnějšek buňky



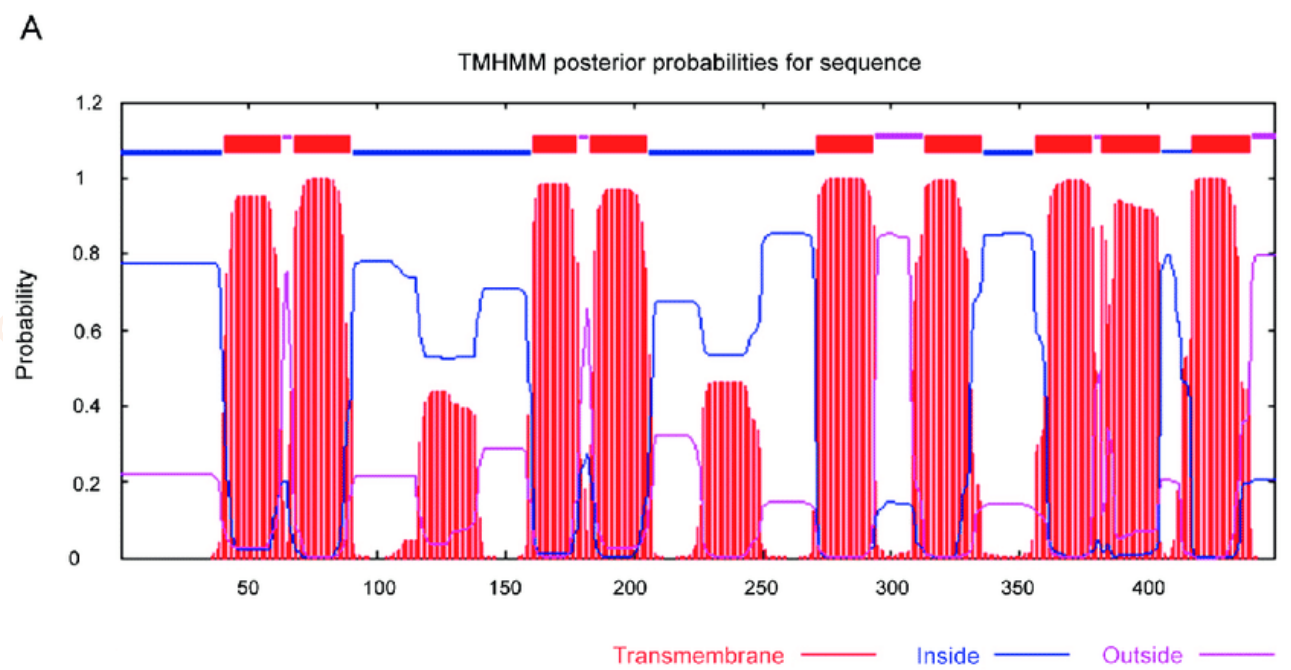
Cytoplasma



Predikční nástroje

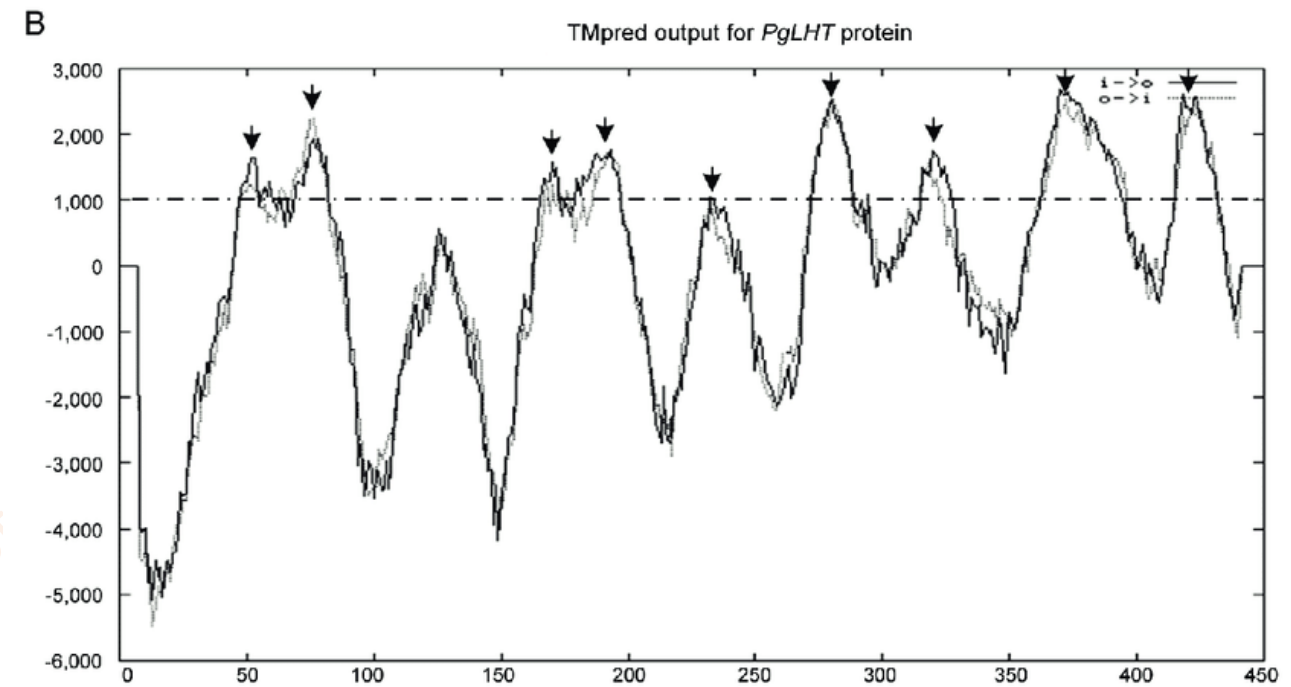
TMHMM

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



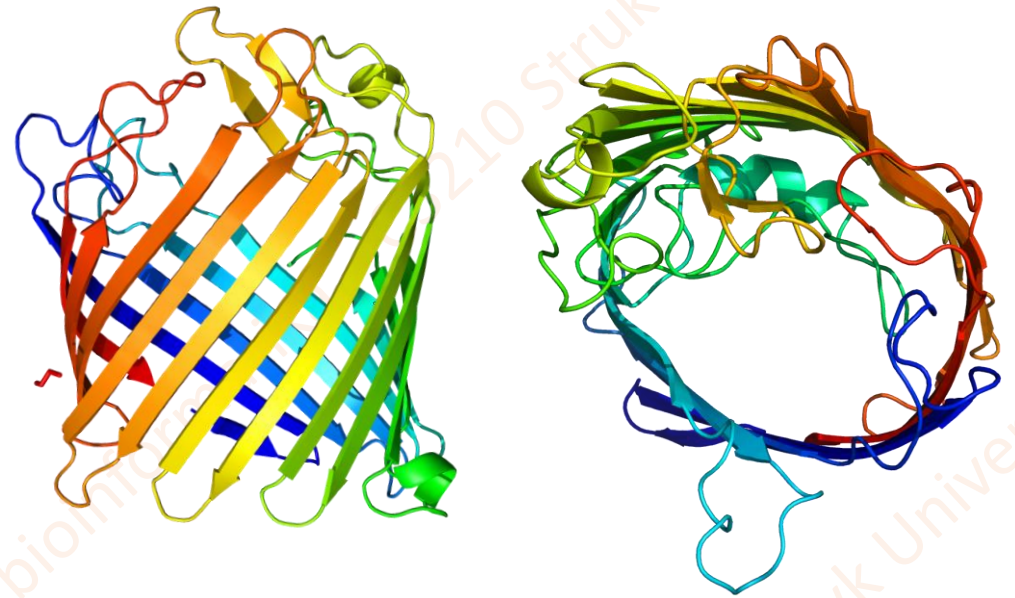
TMpred

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



Transmembránové proteiny: β -soudek

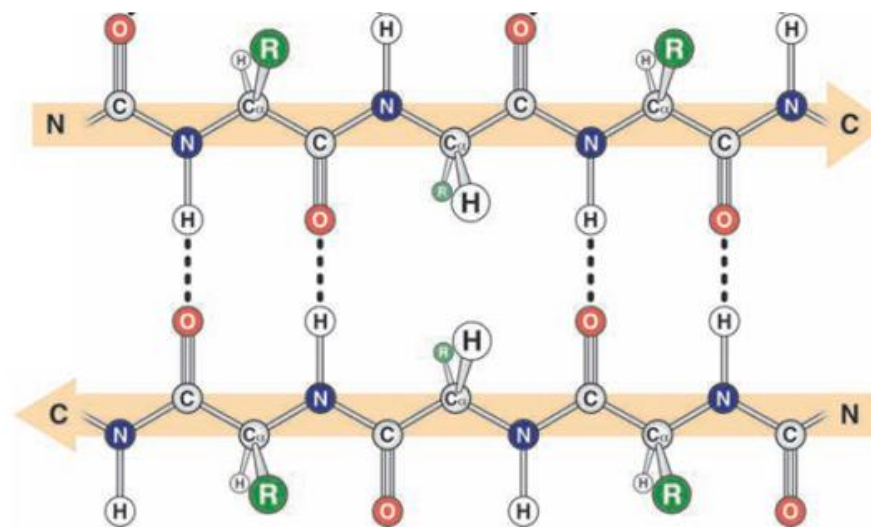
- Vyskytují se jenom v membránách Gram-negativních bakterií a ve vnějších membránách mitochondrií a plastidů



Porin
PDB: 2OMF

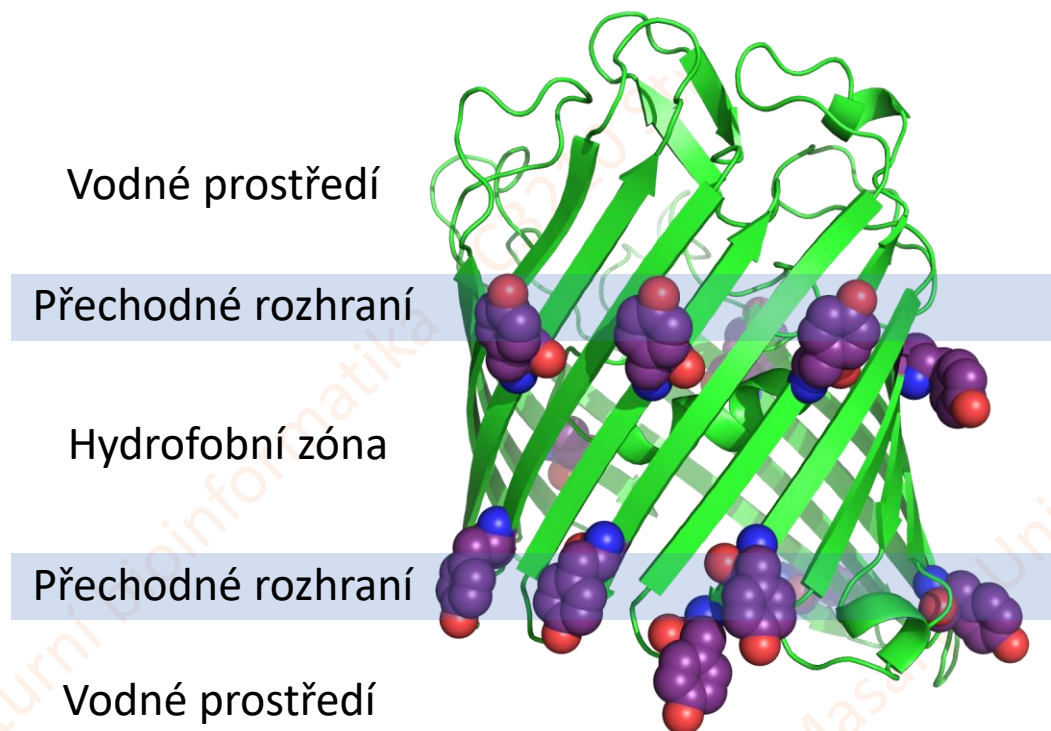
Transmembránové proteiny: β -soudek

- 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

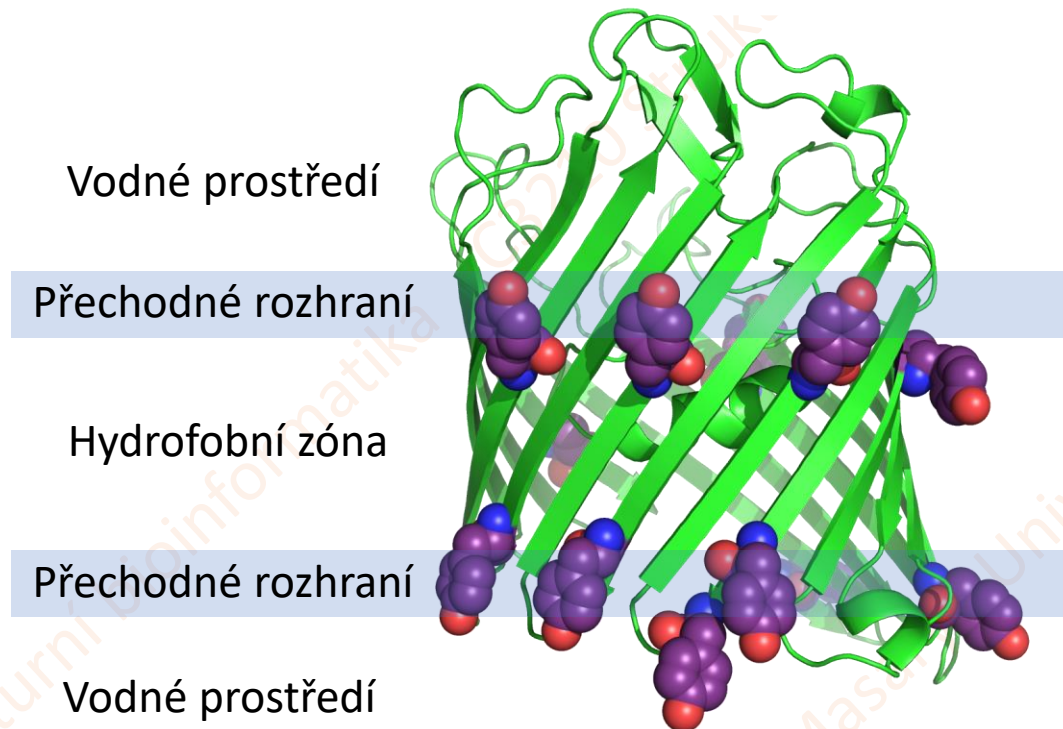
- Vyskytují se jenom v membránách Gram-negativních bakterií a ve vnějších membránách mitochondrií a plastidů
- Transmembránové β -soudky jsou tvořeny antiparalelními β -vláknky (typicky dlouhé 9-11 residui)
- Typickým sekvenčním znakem β -soudku je každá druhá aminokyselina hydrofobní
- Důležitá role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

Vněšek buňky



Cytoplasma

Predikční program pro TM β -soudek

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

Viterbi method																	
	1	2	3	4	5	6	in	1	10	tm	96	106	out	192	213		
	123456789012345678901234567890123456789012345678901234567890						tm	11	23	out	107	128	tm	214	220		
0000	AEIYKDGK VDLYGKAVGLHYFSK NGENSYGGNGDMTY ARLGFKGETQINS DLTGYGQ						out	24	40	tm	129	139	in	221	224	tm	295 303
0060	WEY NFQGN SEGA DTGNKRLA FAGLKYAD VGSFDYGR NYGVVYDALGYT DMLPE FGG						tm	41	51	in	140	144	tm	225	231	in	304 306
0120	DTAYS DDFVGRVGGVATYR NS MFGLVDGLNFAVQY LGKNERDTARRS NGDGVGGS ISY						in	52	54	tm	145	157	out	232	256	tm	307 317
0180	EYEG FGIVGAYGA ADRTNLQEAQ PLGNGKAEQ WATGLKYDANN IYLA ANYGETR NATPI						tm	55	65	out	158	173	tm	257	263	out	318 331
0240	TNKFTNTSGFANK TQVLLVAQYQ FD FGLRPSIAY TKSKAKDVEGIDVDLVNY F EVGAT						out	66	81	tm	174	182	in	264	266	tm	332 340
0300	YYFN KNMSTYVDYI INQIDSDN KLGVGSDDTVA VGIVYQ F						tm	82	90	in	183	184	tm	267	275		
							in	91	95	tm	185	191	out	276	294		

