Protein structure and function

بنية البروتين و وظيفته

Amino acids

الأحماض الأمينية

Structure of amino acids

البروتينات متنوعة بالوظيفة، لكن كلها تشترك بنفس التركيب العام:
هي عبارة عن سلاسل خطية مكوّنة من أحماض أمينية من نوع α (عددهم 20 حمض أميني في الطبيعة)

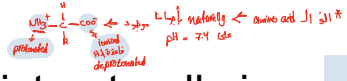
- Proteins are diverse in function but share common structural feature of being linear polymers of α-amino acids (20 aa in nature)

الأحماض الأمينية هي جزيئات حيوية صغيرة جدًا،
ومتوسط الوزن الجزيئي لها حوالي 135 دالتون

- Amino acids are very small biomolecules with an average molecular weight of about 135 daltons.

كل حمض أميني يحتوي على: مجموعة كربوكسيل (COOH) مجموعة أمين (NH_2) (ما عدا البرولين) سلسلة جانبية مميّزة (R group) تختلف من حمض لآخر

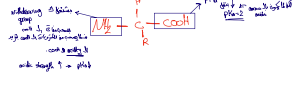
- Each a.a. has a carboxyl group, an amino group (except proline) and distinctive side chain



الأحماض الأمينية موجودة طبيعيًا على شكل Zwitterion،
يعني:
مجموعة الكربوكسيل متأينة (سالبة)
مجموعة الأمين متبروتنة (موجبة)
← نفس الجزيء يحمل شحنة موجبة وسالبة بنفس الوقت.

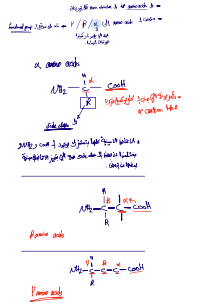
- They exist naturally in a zwitterion state where the carboxylic acid moiety is ionized and the basic amino group is protonated

- In amino acids, COOH has a pKa (about 2) lower than that of normal carboxylic group (4-5) due to the presence of nitrogen which acts as electron withdrawing group

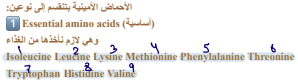


قيمة pKa لمجموعة COOH في الأحماض الأمينية (حوالي 2)
أقل من الكربوكسيل العادي (4–5)،
والسبب وجود النيتروجين اللي يسحب إلكترونات (electron-withdrawing)

Structure of amino acids



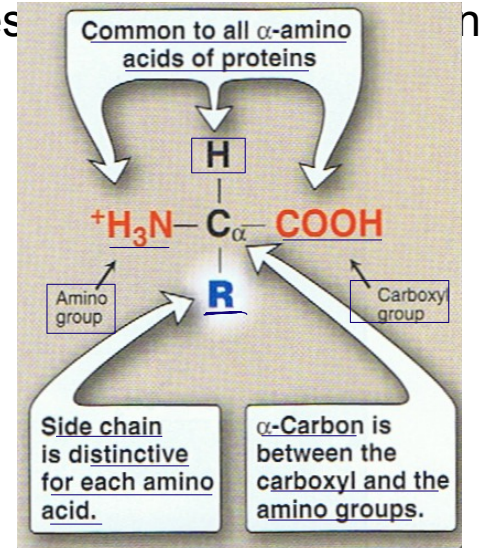
- They are classified as a, b, g, *etc*. amino acids according the carbon that bears the nitrogen.

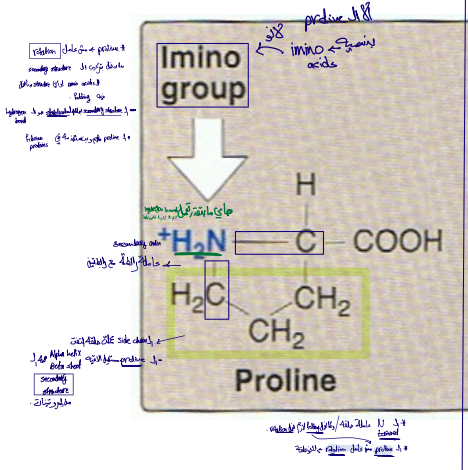


- Amino acids are devided into: essential and non-essential

The essential are Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Trp, His and Val. while the res n our bodies

the rest can be synthesized in our bodies.





الأحماض الأمينية غير القطبية

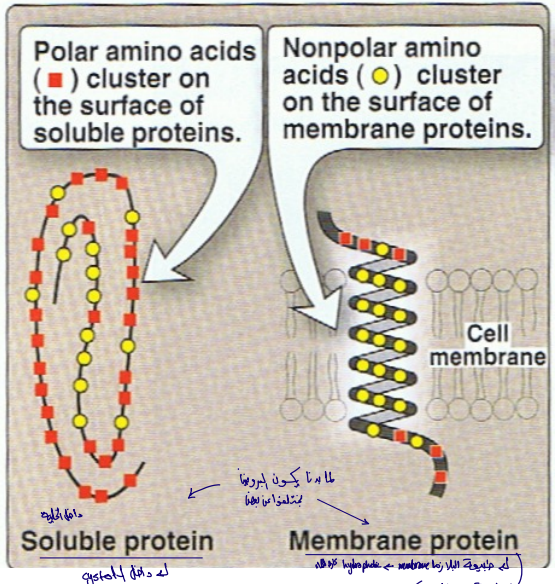
1. Nonpolar amino acids

الأحماض الأمينية غير القطبية:
ما بتكوّن روابط هيدروجينية
وما بتكوّن روابط أيونية

- Include: Alanine, Glycine, Isoleucine, Leucine, Methionine, Phenylalanine, Proline, Tryptophan, Valine

نوع التفاعل الوحيد إلها هو:
تفاعلات كارهة للماء (Hydrophobic interactions)
واللي بتساعد على تثبيت تركيب البروتين.

- Nonpolar amino acids share only in hydrophobic interaction (No hydrogen or ionic bonds) which stabilize the protein structure



هاي الأحماض:بتحدد الشكل الثلاثي الأبعاد للبروتين
وبتحدد مكان وجوده داخل الخلية

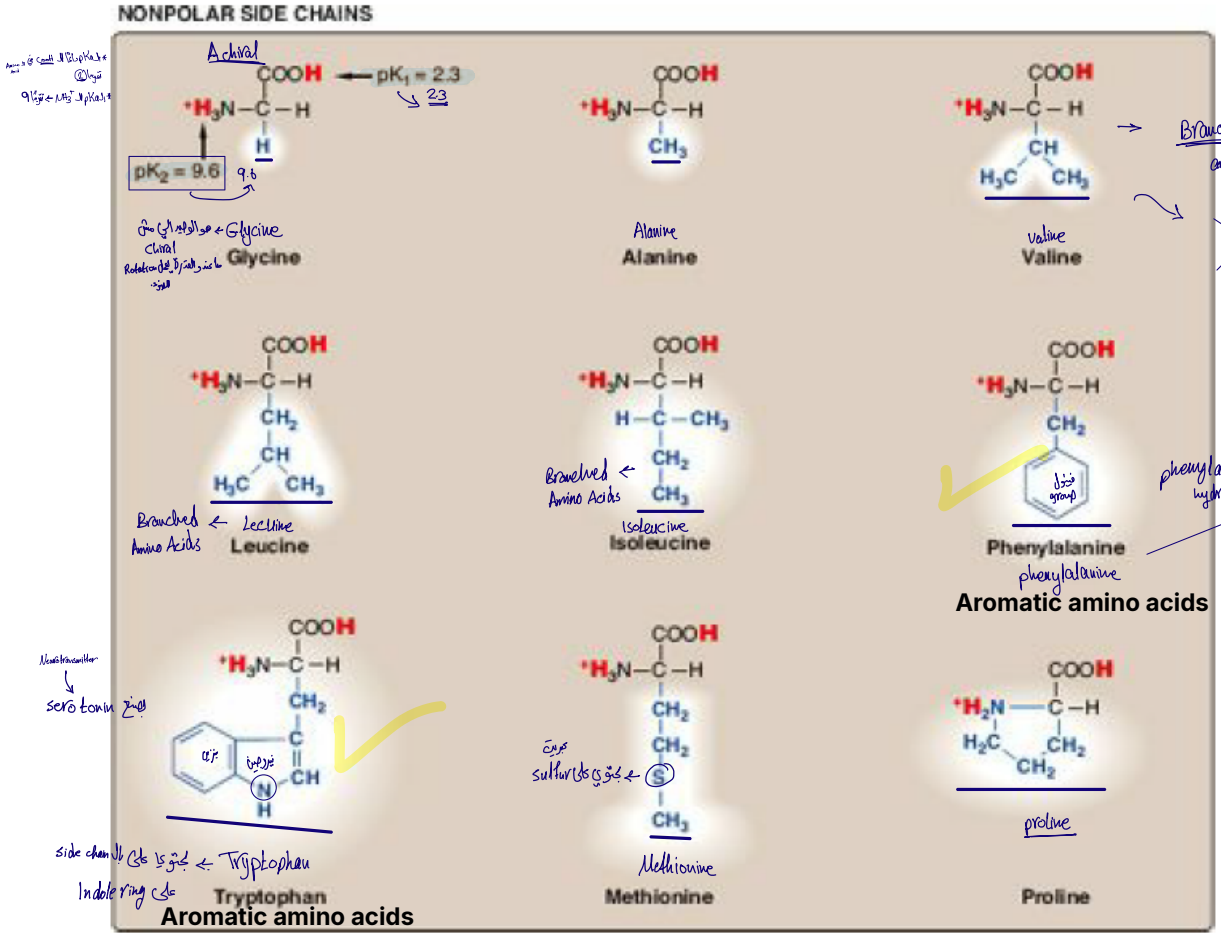
- Determine the three dimensional shape and their location in the cell.

Proline contains imino so it interrupts the α-helices in globular proteins and contributes to the formation of fibrous proteins.
يحتوي البرولين على مجموعة إيمينو (imino)، لذلك يقطع أو يعيق تكوّن اللولب ألفا (α-helix) في البروتينات الكروية، ويساهم في تكوين البروتينات الليفية.

- Proline contains imino so it interrupts the

Proline = Helix breaker
لأنه تركيبه حلقي صلب
لا يشكل روابط هيدروجينية جيدة في α-helix.

1. Nonpolar amino acids



الأحماض الأمينية القطبية غير المشحونة

2. Uncharged polar amino acids

- Include: Asparagine, Glutamine, Serine, Threonine, Tyrosine and Cysteine

هاي الأحماض الأمينية:
قطبية بس مش مشحونة
بتقدر تكوّن روابط هيدروجينية مع أحماض أمينية قطبية ثانية

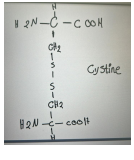
- form hydrogen bond with other polar aa

أماكن وجودها:
على سطح البروتينات اللي بتتشتغل ببيئة مائية
وداخل البروتينات المرتبطة بالغشاء

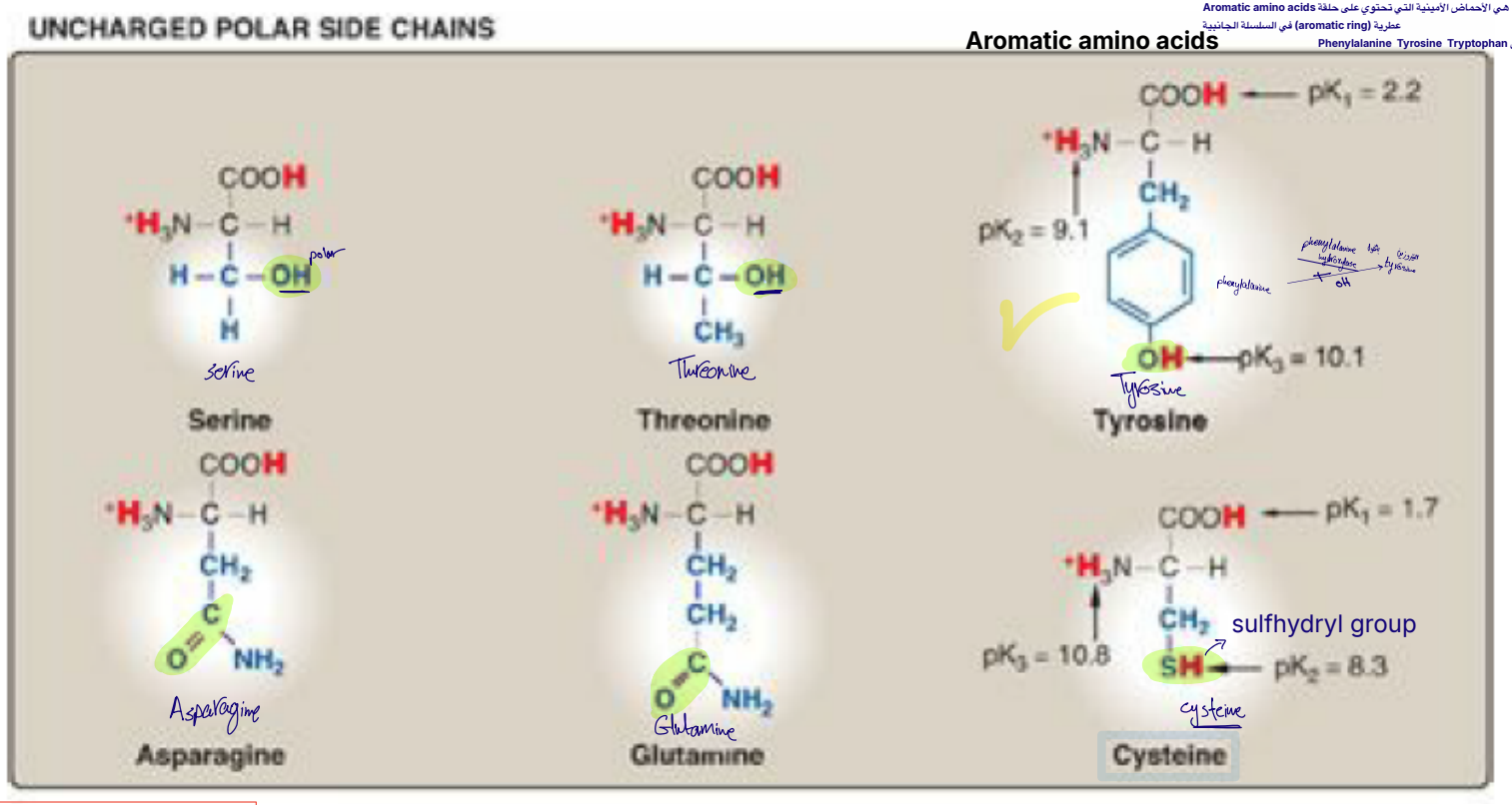
- Present outside of the proteins that function in aqueous environment and in interior of membrane associated proteins.

- Cysteine has sulfhydryl group which can be oxidized to form a dimer, Cystine (C-S-S-C)

حالة خاصة Cysteine
فيها مجموعة سلفهيدريل (-SH) مكن
تتأكسد وتكوّن رابطة ثنائية الكبريت بصير
اسمها Cystine (C-S-S-C)



2. Uncharged polar amino acids



هي الأحماض الأمينية التي تحتوي على حلقة **Aromatic amino acids** عطرية (aromatic ring) في السلسلة الجانبية
مثل **Phenylalanine Tyrosine Tryptophan**

- NH_2 لوحدها → **Basic**
- NH_2 بجانب **Carbonyl** → **Neutral**
- NH_2 بين كربونيلين → **acidic**

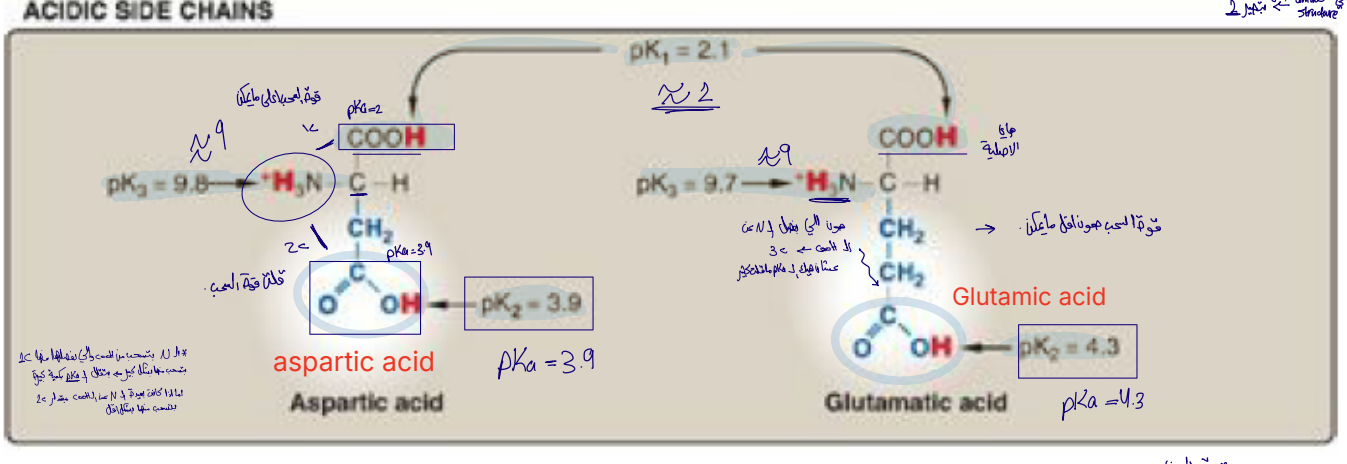
مجموعة الأمين NH_2 عندما تكون لوحدها في الجزيء تكون **Basic** (قاعدية) لأنها تستطيع استقبال H^+.
لكن:عندما تكون NH_2 مرتبطة مع مجموعة كربونيل C=O (كما في الرابطة الببتيدية):
تتكون مجموعة تسمى **Amide** (–CONH–).في هذه الحالة الإلكترونات تتشارك مع الكربونيل. لذلك لا تبقى المجموعة قاعدية.
النتيجة: NH_2 لوحدها → **Basic**
NH_2 بجانب **Carbonyl (Amide)** → **Neutral**

الأحماض الأمينية الحامضية

3. Acidic amino acids

- Include: aspartic acid, Glutamic acid
- The side chain dissociate to COO- at physiological pH

الميزة الأساسية المهم:
الـ side chain تبعهم بتتفكك
وبتصير COO⁻ عند pH فسيولوجي
يعني: بشحنة سالبة داخل الجسم



aspartic acid > Glutamic acid

4. Basic amino acids

الأحماض الأمينية القاعدية

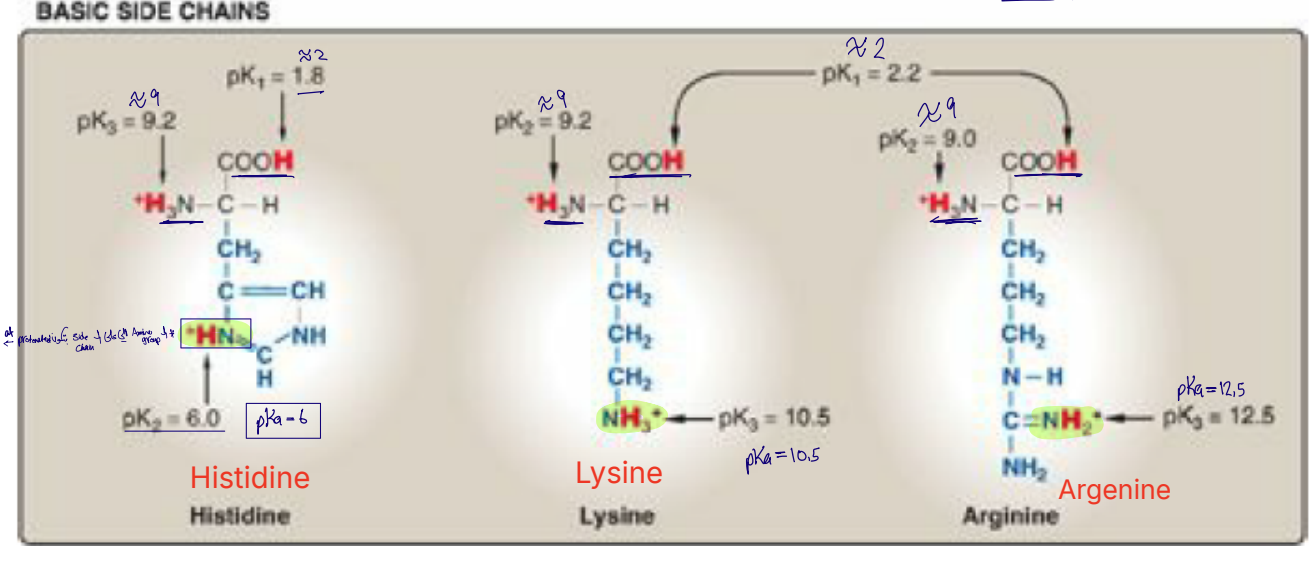
Total charge (positive charge) at physiological pH

- Include Histidine, Lysine and Argenine

الـ side chain تبعهم:
بتكون متبروتنة
وغالبًا بتحمل شحنة موجبة عند pH فسيولوجي
يعني: أحماض أمينية قاعدية وموجبة الشحنة داخل الجسم

- Side chain is protonated and generally has a positive charge at physiological pH.

Argenine, Lysine and Histidine



اختصارات ورموز الأحماض الأمينية

Abbreviations and symbols of amino acids

كل حمض أميني إله:
«اختصار من 3 أحرف (ز: Ala, Gly)
«ورمز من حرف واحد (ز: A, G)
هاي الاختصارات: بنستخدمها بكتابة سلاسل البروتين ويتسهّل قراءة وفهم التركيب بسرعة

طرق اختيار الرمز الواحد:

1 Unique first letter

بعض الأحماض إلها حرف أول مميّز:

- Cysteine → Cys → C
- Histidine → His → H
- Isoleucine → Ile → I
- Methionine → Met → M
- Serine → Ser → S
- Valine → Val → V

2 Most commonly occurring amino acids have priority

الأحماض الأكثر شيوعًا أخذت الحرف:

- Alanine → Ala → A
- Glycine → Gly → G
- Leucine → Leu → L
- Proline → Pro → P
- Threonine → Thr → T

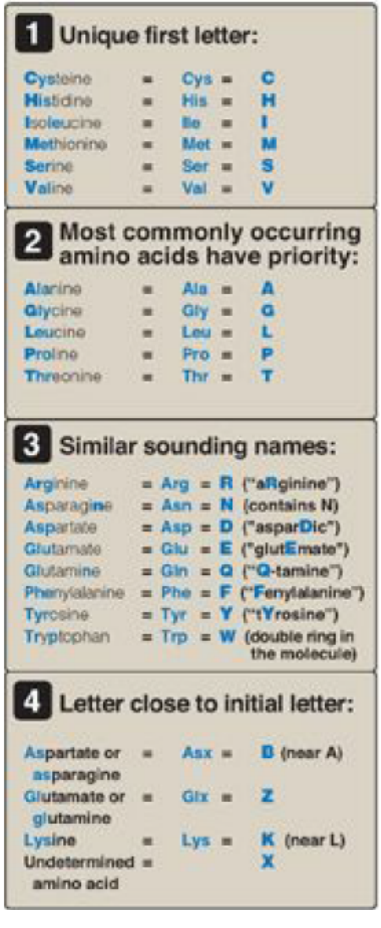
3 Similar sounding names

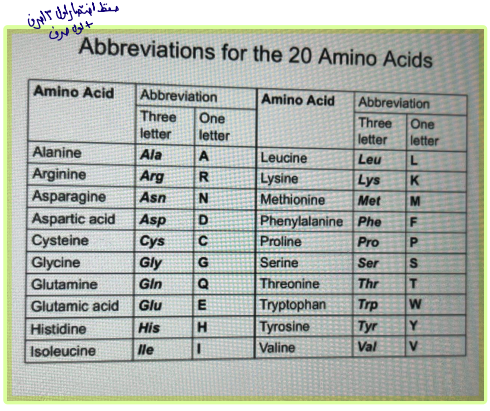
أحماض أسماؤها متشابهة، فتم تمييزها:

- Arginine → Arg → R
- Asparagine → Asn → N
- Aspartic acid → Asp → D
- Glutamic acid → Glu → E
- Glutamine → Gln → Q
- Phenylalanine → Phe → F
- Tyrosine → Tyr → Y
- Tryptophan → Trp → W

4 Letter close to initial letter

- Aspartate / Asparagine → Asx → B
- Glutamate / Glutamine → Glx → Z
- Lysine → Lys → K
- Undetermined amino acid → X





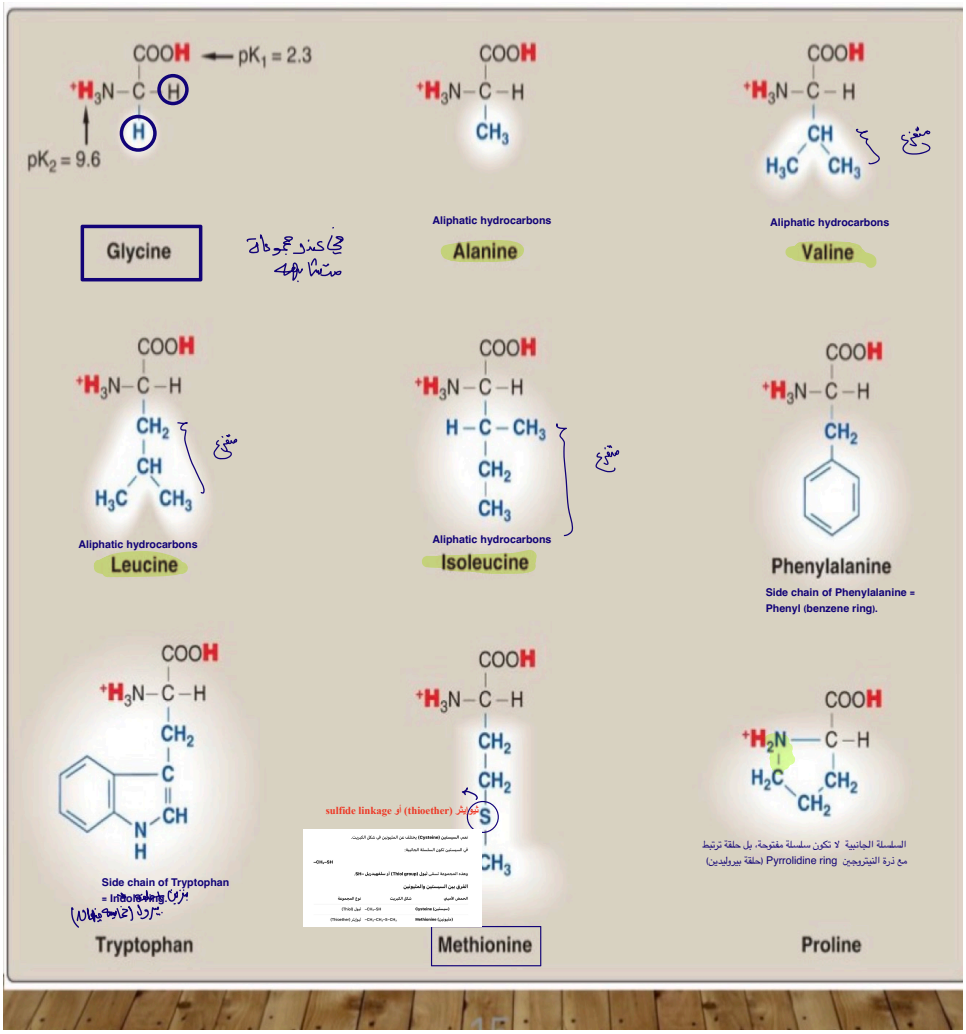
Reminder

سلايدات زيادة

NONPOLAR AA SIDE CHAINS

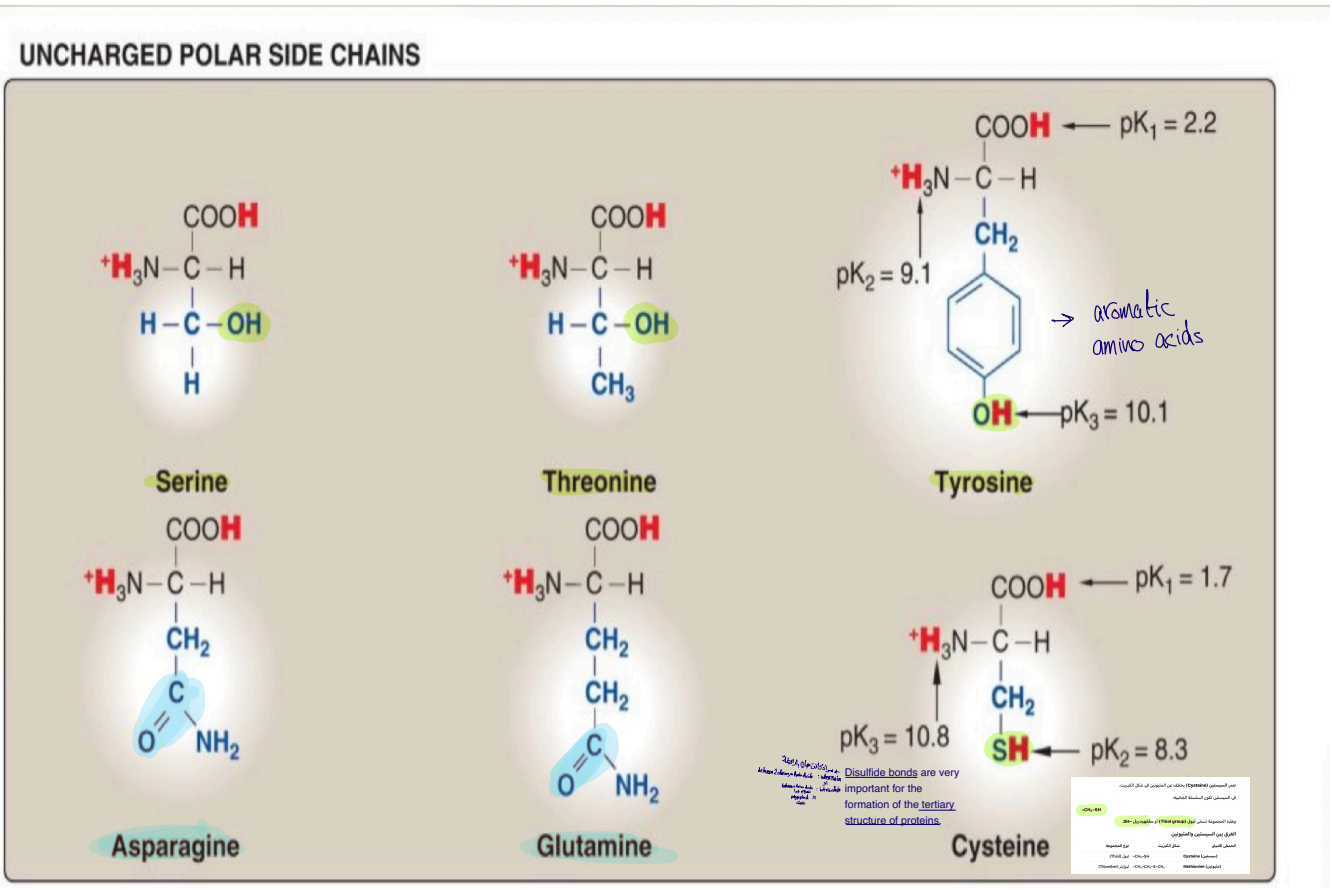
- 9 amino acids
- Glycine –**H** → Achiral
- Alanine, valine, leucine and isoleucine (*hydrocarbon*) -**CH** (C + H هيدروكربون = كربون وهيدروجين — The side chain)
- Methione- (~~thioether~~ thioether) –CH_2-CH_2-S-CH_3
- Proline- **cyclic pyrrolidine**
- Phenylalanine (*phenyl*) and tryptophan (*indole*)- **aromatic** (nonpolar amino acids → aromatic)
- *Hydrophobic*-tend to reside in core of protein chain

(hydrophobic = بارد بيتجمع — hydrophilic = polar = بيحب الماء — hydrocarbon = هيدروجين وكربون بس — nonpolar amino acids = hydrophobic)



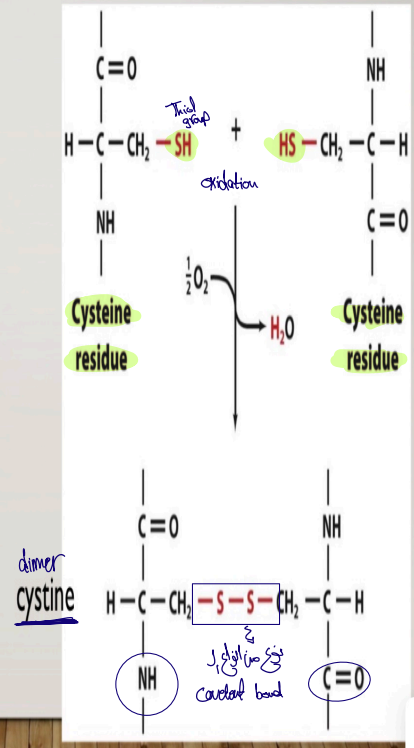
UNCHARGED POLAR AA SIDE CHAINS

- 6 amino acids
- Serine, threonine, and tyrosine (*hydroxyl*) **–OH** (H bond)
- Asparagine and glutamine- **carbonyl and amide (**H bond)
- Tyrosine- *aromatic*/**phenolic**
- Cysteine-*thiol* –**SH**
- Cysteine can form disulfide bonds with another cysteine
- [redacted]
- Uncharged polar AA can form **H bonds**
- Hydrophilic- tend to reside on outer surface of a protein



CYSTEINE CAN FORM DISULFIDE BOND

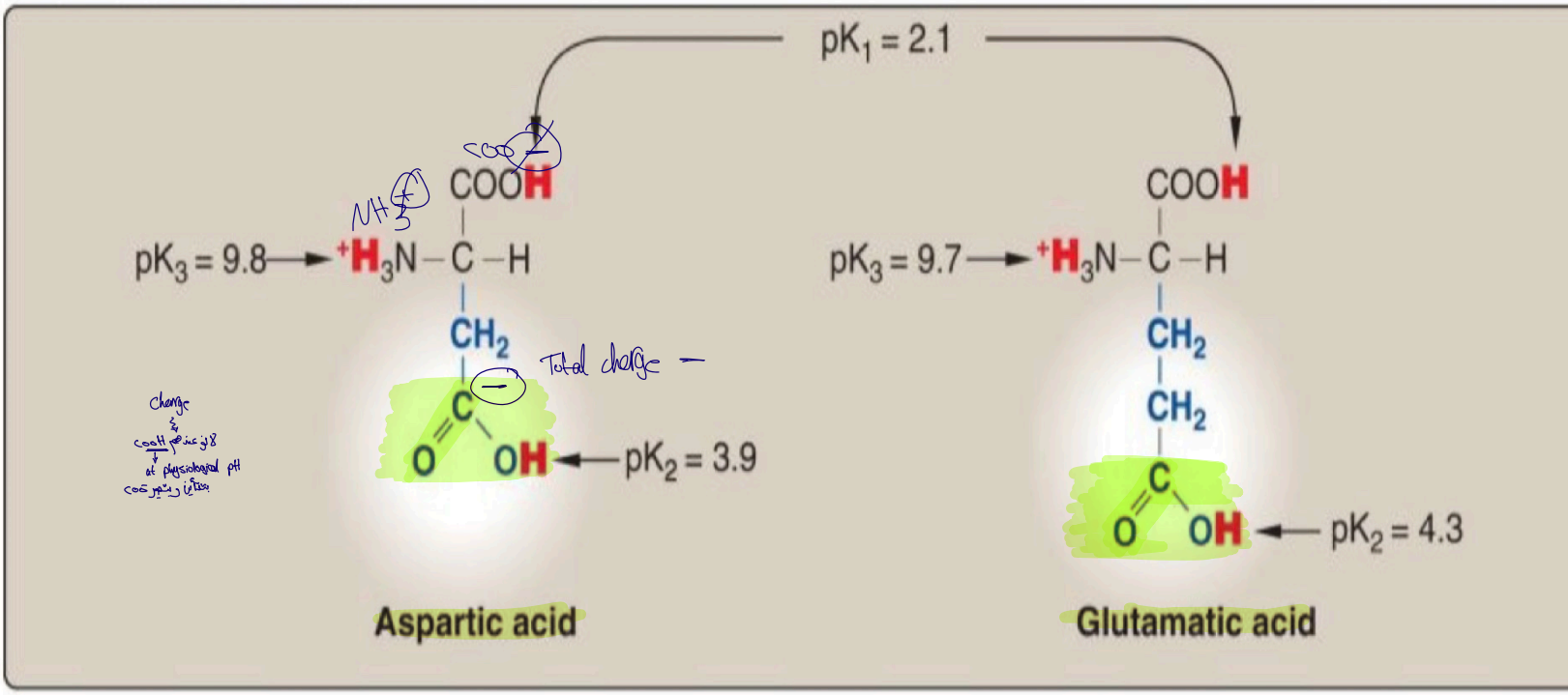
- Cysteine can form a disulfide bond with another cysteine through oxidation of the two thiol groups
  - Important for protein folding structure and function



CHARGED POLAR AA SIDE CHAINS- ACIDIC

- 2 amino acids
- Contain extra acidic groups
- Aspartic acid and glutamic acid
- The fully ionized forms are called aspartate and glutamate
- Negatively charged at physiological pH

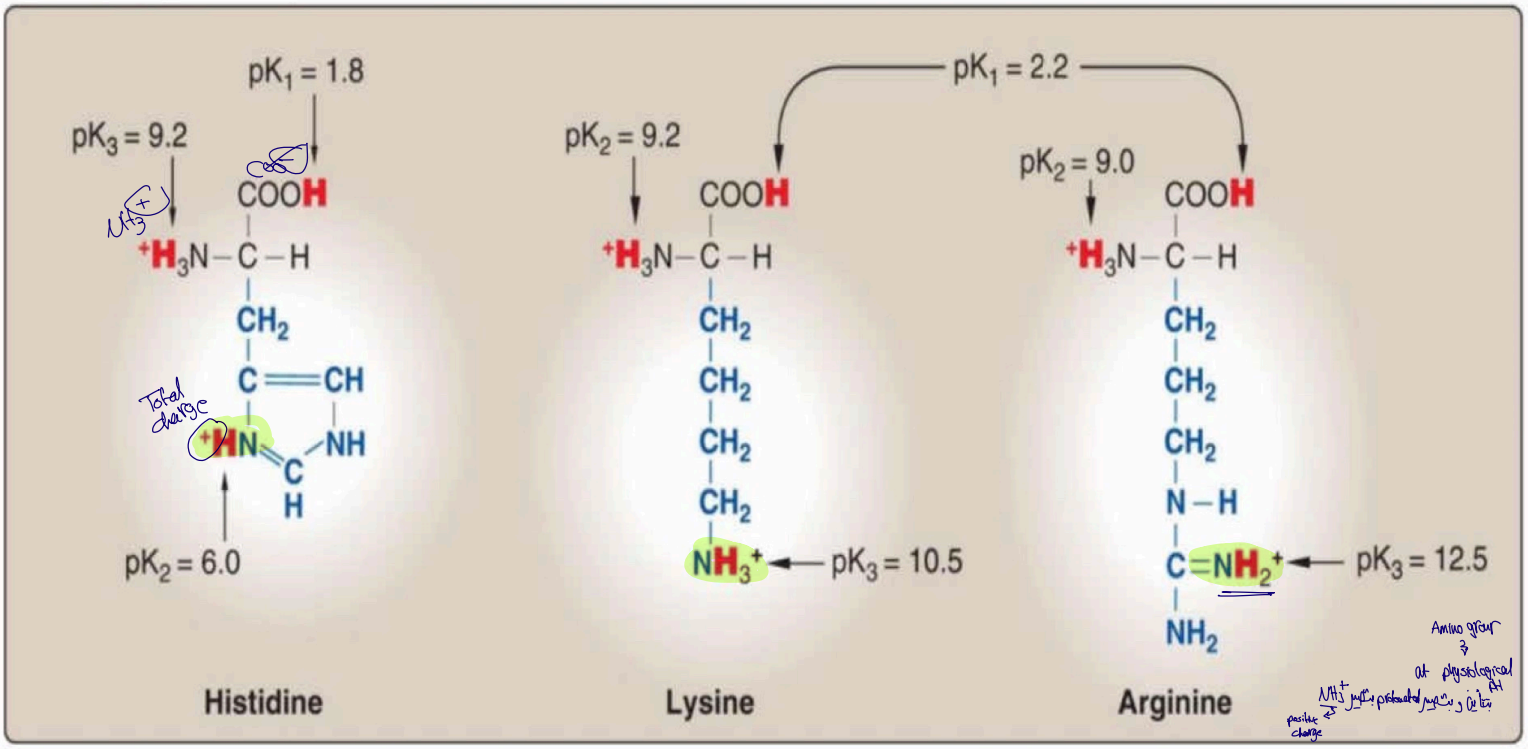
ACIDIC SIDE CHAINS

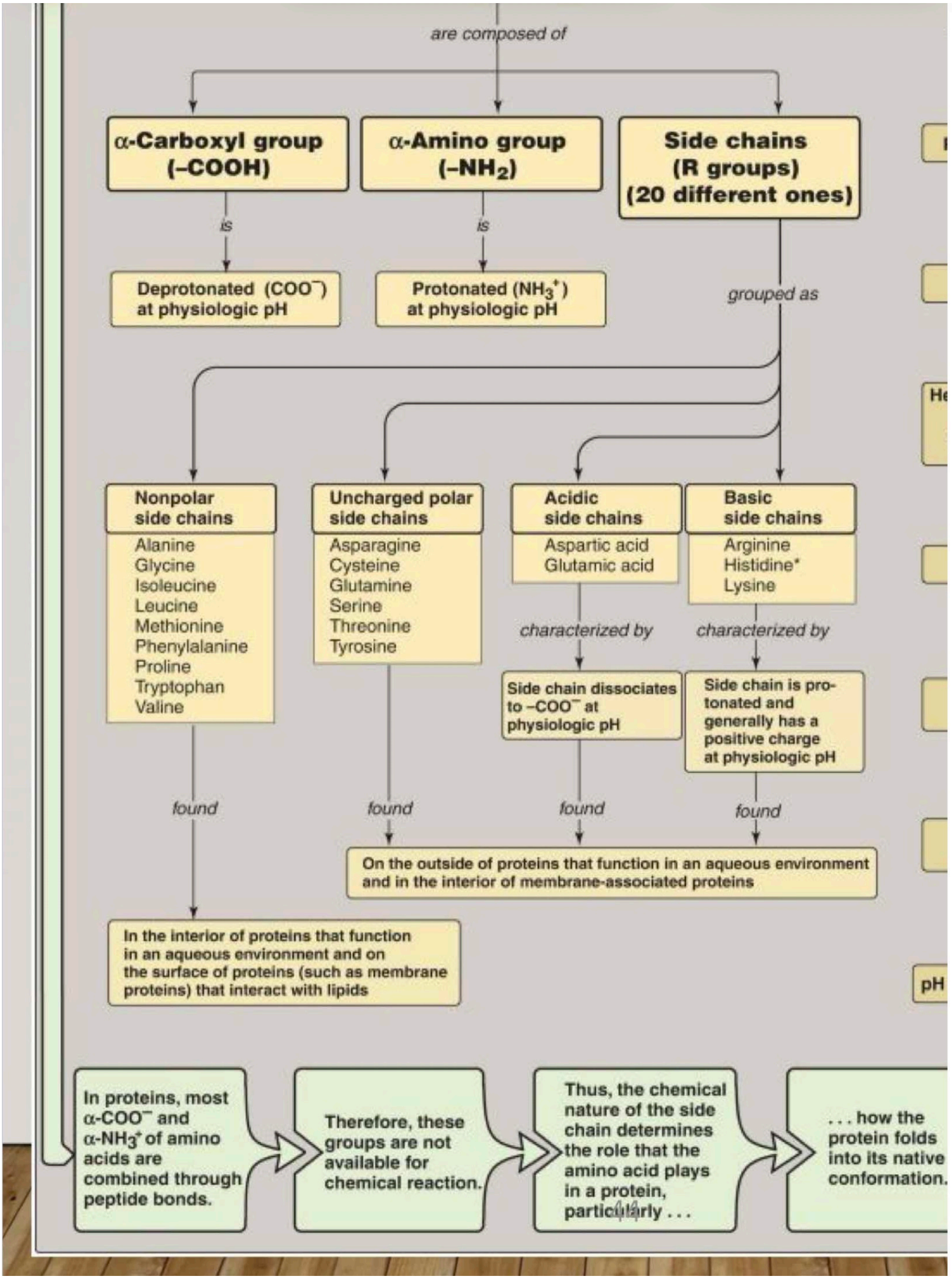


CHARGED POLAR AA SIDE CHAINS- BASIC

- 3 amino acids
- Contain extra basic groups
- Lysine, arginine, histidine
- lysine and arginine are positively charged at physiological pH
- Histidine
  - Free form is weakly basic and largely uncharged at physiologic pH.
  - When incorporated into a protein, R group can be either positively charged or neutral, depending on the ionic environment provided by the protein.

BASIC SIDE CHAINS




are composed of
α-Carboxyl group (–COOH)
α-Amino group (–NH2)
Side chains (R groups) (20 different ones)
is
is
Deprotonated (COO⁻) at physiologic pH
Protonated (NH3⁺) at physiologic pH
grouped as
Nonpolar side chains
Alanine
Glycine
Isoleucine
Leucine
Methionine
Phenylalanine
Proline
Tryptophan
Valine
Uncharged polar side chains
Asparagine
Cysteine
Glutamine
Serine
Threonine
Tyrosine
Acidic side chains
Aspartic acid
Glutamic acid
Basic side chains
Arginine
Histidine*
Lysine
characterized by
characterized by
Side chain dissociates to –COO⁻ at physiologic pH
Side chain is protonated and generally has a positive charge at physiologic pH
found
found
found
found
On the outside of proteins that function in an aqueous environment and in the interior of membrane-associated proteins
In the interior of proteins that function in an aqueous environment and on the surface of proteins (such as membrane proteins) that interact with lipids
In proteins, most α-COO⁻ and α-NH3⁺ of amino acids are combined through peptide bonds.
Therefore, these groups are not available for chemical reaction.
Thus, the chemical nature of the side chain determines the role that the amino acid plays in a protein, particularly . . .
. . . how the protein folds into its native conformation.

Reminder

خلصوا الهون

الخواص الضوئية للأحماض الأمينية

Optical properties of amino acids

باستثناء Glycine:
•كل الأحماض الأمينية عندها α-carbon غير متماثل (chiral)
•يعني بتكون نشطة ضوئيًا

- With the exception of glycine, the α-carbon of all aa‘s is optically active (chiral)

الأحماض الأمينية إلها شكلين:
L-form
D-form
وهم صورتين مرآة لبعض

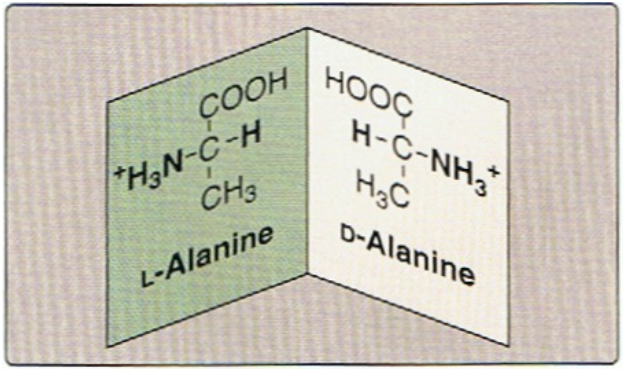
- a.a. Exist in two forms, L and D, which are mirror images

كل الأحماض الأمينية الموجودة في البروتينات:
👉 من نوع L-configuration فقط

- All amino acids found in proteins are of the L-configuration

- D- amino acids nd in bacterial cell walls

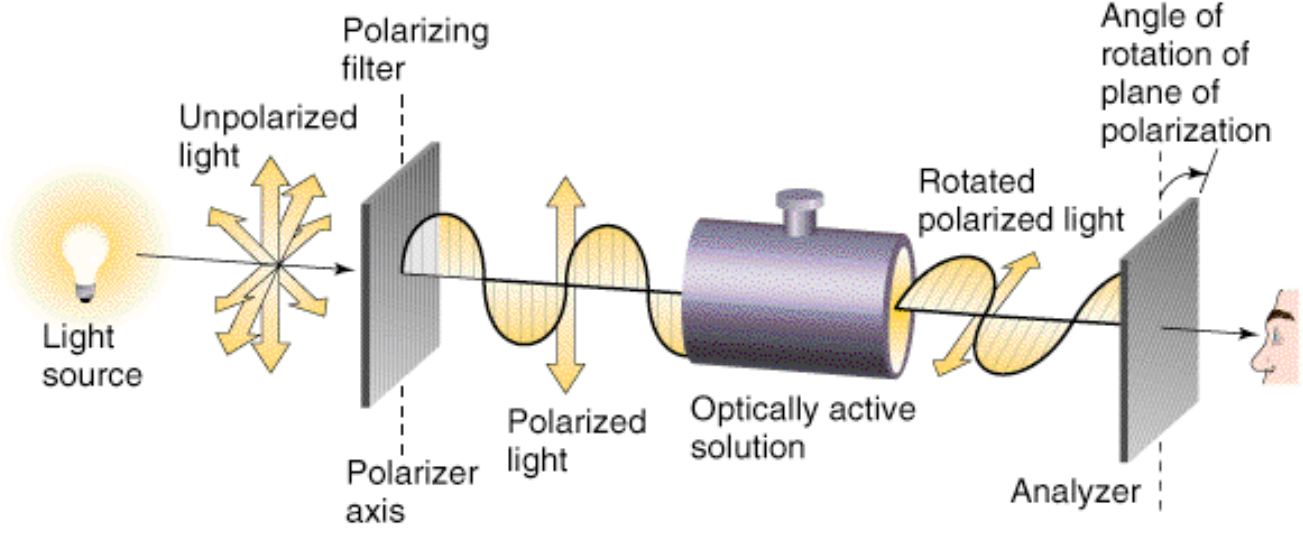
•D-amino acids:
•مش موجودة في بروتينات الإنسان
•بتوجد في:
•بعض المضادات الحيوية
•جدران الخلايا البكتيرية



هالسلايد شرح بالصورة لفكرة النشاط الضوئي:
الضوء العادي يطلع غير مستقطب لما يمر عبر polarizer: ← يصير ضوء مستقطب
لما يمر الضوء المستقطب خلال محلول فيه amino acid نشط ضوئيا:
مستوى الاستقطاب يبتلف (يدور) مقدار التف: يعتمد على نوع الحمض الأميني وتركيزه
يطي الصورة يتأكد الفكرة اللي قبلها:
الأحماض الأمينية (عدا الجلايسين) الها قدرة تلف الضوء المستقطب.

Optical properties of amino acids

١) مصدر الضوء (Light source):
في البداية يوجد مصدر ضوء مثل المصباح. الضوء الخارج منه يسمى Unpolarized light أي ضوء غير مستقطب، وهذا يعني ان الضوء يهتز في جميع الاتجاهات (فوق، تحت، يمين، يسار).
٢) الفلتر المستقطِب (Polarizing filter / Polarizer):
يمر الضوء بعد ذلك عبر فلتر استقطاب. وظيفة هذا الفلتر ان يسمح بمرور اهتزاز واحد فقط من الضوء، لذلك يتحول الضوء إلى Polarized light اي ضوء مستقطب، أي ان الموجة تهتز في مستوى واحد فقط.
٣) العينة (Optically active solution):
بعد ذلك يدخل الضوء إلى انبوب يحتوي محلول لمركب كيرالي (Chiral compound). إذا كان المركب نشطاً بصرياً فإنه يقوم بتدوير مستوى الضوء المستقطب، لذلك يسمى الضوء الخارج .اي ان مستوى الاهتزاز دار بزاوية معينة Rotated polarized light
٤) المحلل (Analyzer):
في النهاية يمر الضوء عبر فلتر اخر يسمى Analyzer. نقوم بتدويره حتى يسمح بمرور الضوء مرة اخرى.
٥) زاوية الدوران (Angle of rotation):
الزاوية التي ندير بها الـ Analyzer حتى يمر الضوء تسمى Angle of rotation. وهي مقدار دوران الضوء بسبب المركب.
٦) اهمية زاوية الدوران:
معرفة إذا كان المركب نشطاً بصرياً أم لا.
تحديد نوعه: dextrorotatory (+) إذا دار الضوء يمين.
إذا دار الضوء يسار (−) levorotatory
يمكن استخدامها لمعرفة نقاوة المركب او تركيزه



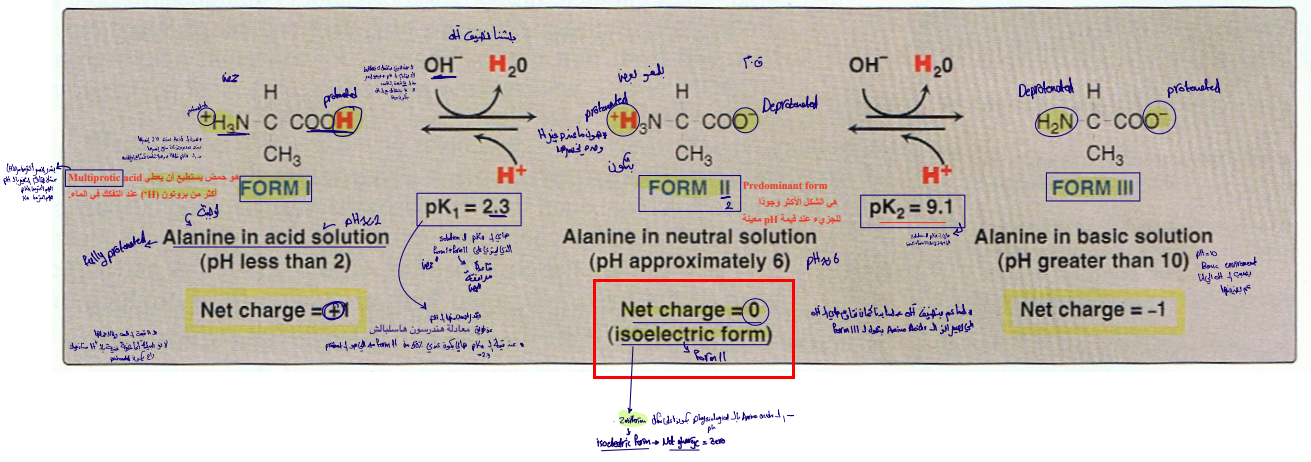
الخواص الحامضية والقاعدية للأحماض الأمينية

Acidic and basic properties of amino acids

الأحماض الأمينية بتقدر تشتغل كـ buffers

يعني: بتقاوم تغيّر الـ pH

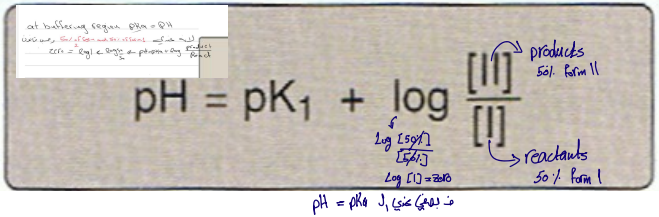
➢ Amino acids can act as buffers



➢ The quantitative relationship is described by Henderson-Hasselbalch equ

العلاقة الكمية بين pH و pKa بتنشرح بمعادلة:

Henderson–Hasselbalch equation



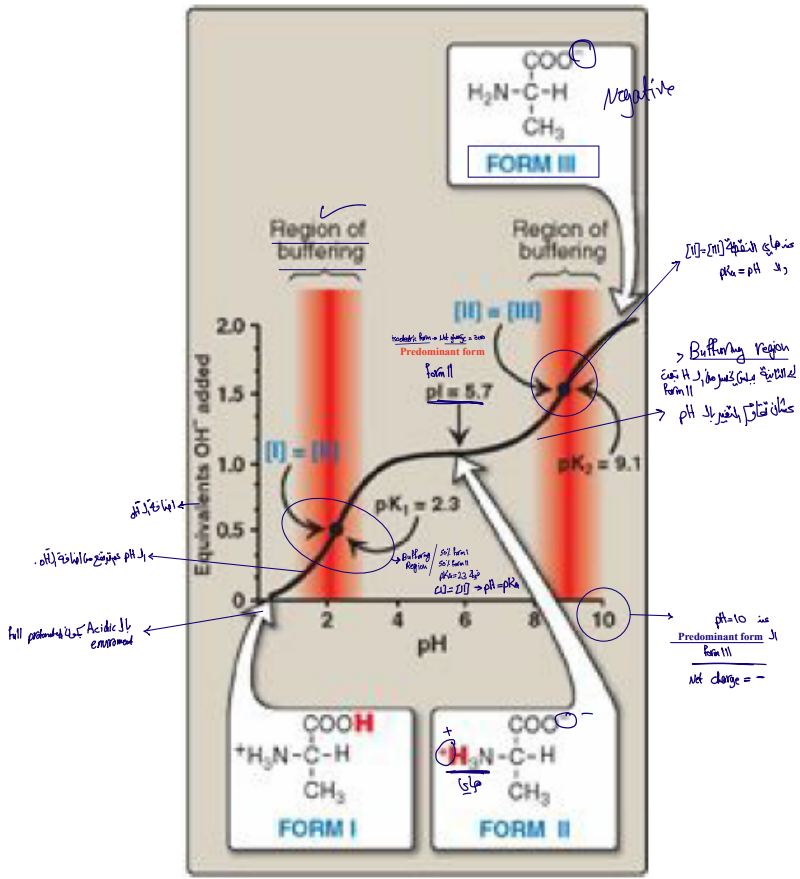
- السلايد بوضّح إن:
- عند pH حامضي → الشحنة الكلية موجبة
- عند pH متعادل (isoelectric point) → الشحنة صفر
- عند pH قاعدي → الشحنة سالبة

منحنى المعايرة للألانين

Titration curve for alanine

•السلايد بيوضح كيف الشحنة الصافية للألانين بتتغير مع تغيّر pH.
•عند pH منخفض (حامضي):
•الألانين بيكون موجب الشحنة.
•مع رفع الـ pH:
•بيمر بمناطق اسمها buffering regions
•عندها التغيّر في pH بكون بطيء.
•عند نقطة معيّنة:
الشحنة الكلية = صفر
هاي اسمها (pI) isoelectric point.
•بعد pI ومع pH أعلى:
•الألانين بصير سالب الشحنة.

السلايد هدفه تفهم:
✓ كيف نحسب pI
✓ وكيف الأحماض الأمينية تشتغل كـ buffer



نقطة التعادل الكهربي

Isoelectric point (pI)

عند pI:
الحمض الأميني يكون ما عليه شحنة صافية
(الموجب = السالب)

- At Its Isoelectric pH (pI), an Amino Acid Bears No Net Charge

تعريف pI:
هو قيمة pH اللي بتكون بالنص بين قيمتي pKa
اللي قبل وبعد الشكل المتعادل.

- The isoelectric pH is calculated as the pH midway between p*K*a values on either side of the isoelectric species.

- Example: alanine has only two dissociating groups, p*K*a (R-COOH) is 2.35 and p*K*a (R-NH3+) is 9.69. The isoelectric pH (pI) of alanine is

  pI = (pKa1 + pKa2)/2 = 6.02

للأحماض متعددة المجموعات (زي Aspartic acid): بنحسب pI من قيمتي pKa اللي حوالين الشكل المتعادل

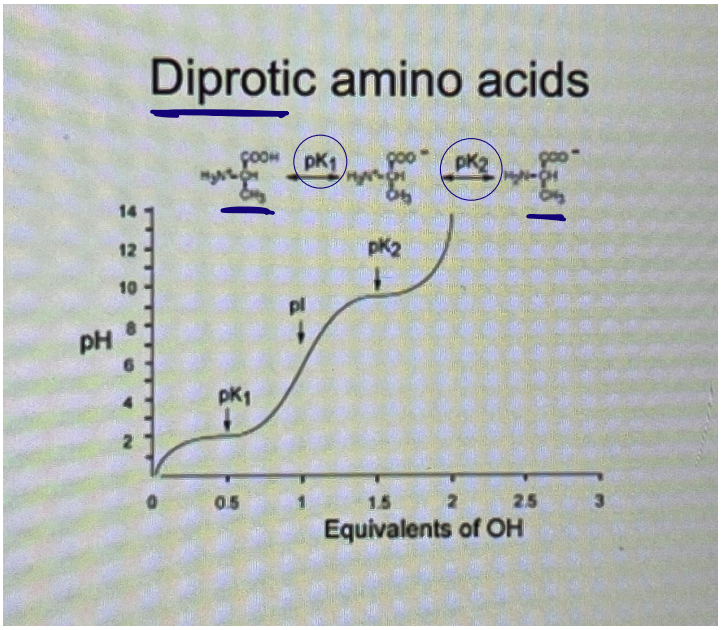
- For polyfunctional acids, pI is also the pH midway between the p*K*a values on either side of the isoionic species. For example, the pI for aspartic acid is

  pI = (pKa1 + pKa2)/2

  (2.09 + 3.96)/ 2 = 3.02

Reminder

سلايدات زيادة



alanine

ثنائي الوظيفة H عندهم ← Two functional groups

polyfunctional

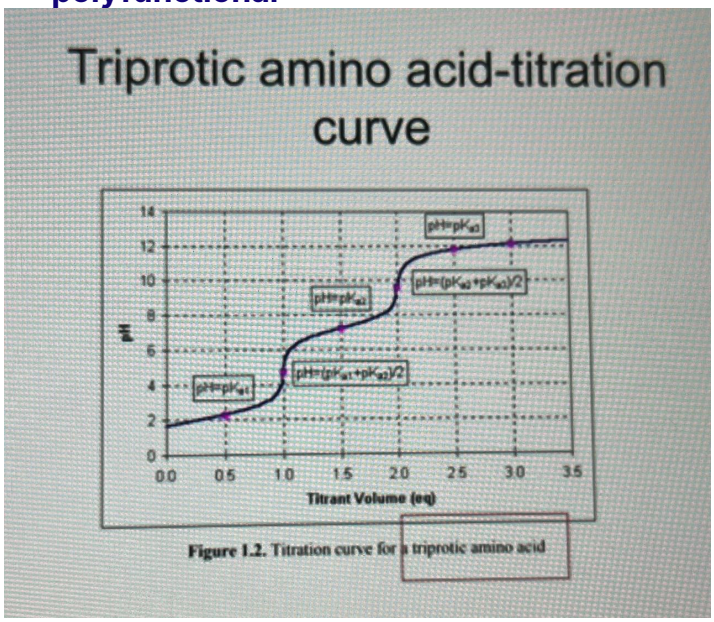
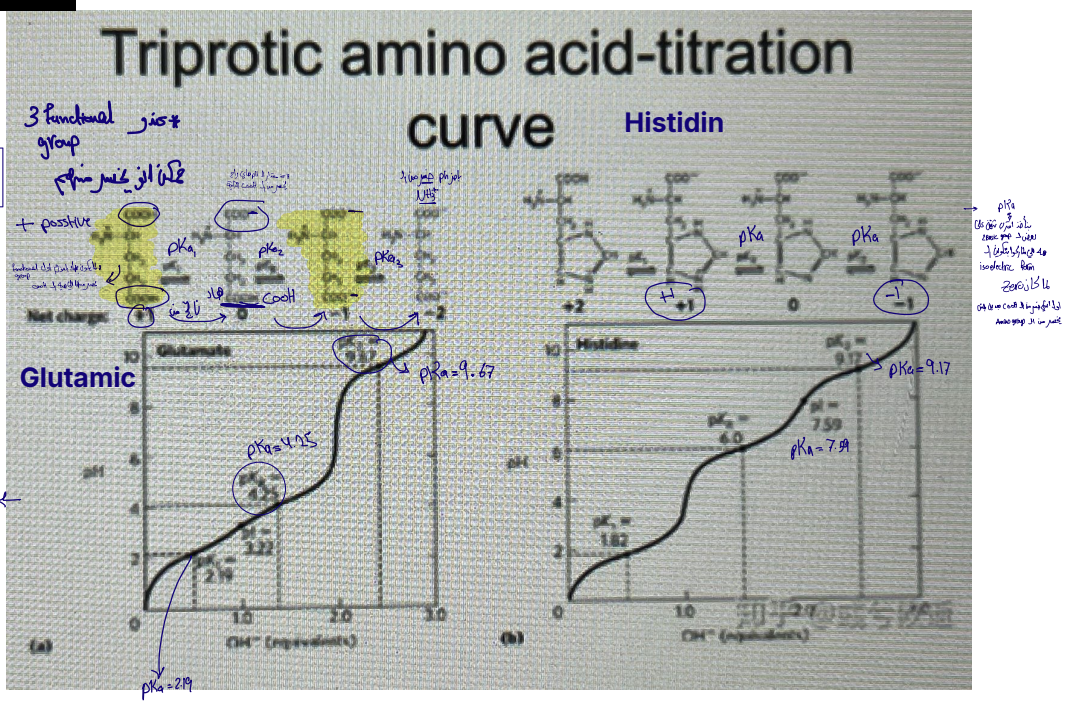
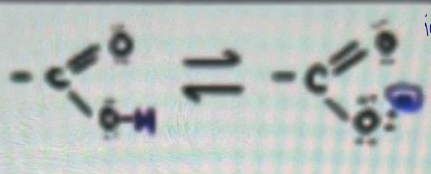
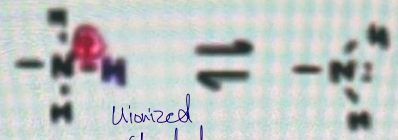
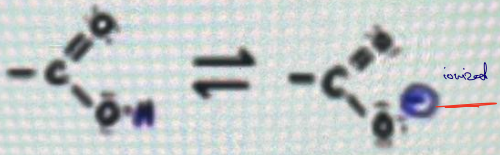
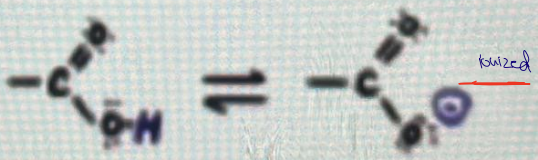


Figure 1.2. Titration curve for a triprotic amino acid

- **Acidic amino acids** → استخدم pKa مجموعي لحساب pI.
- **Basic amino acids** → استخدم pKa مجموعي الأقرب للشكل المتعادل COOH و NH_3^+.



Ionizable Group	Acid - Conjugate Base	pKa
α-carboxyl		3.1
α-amino		8.0
Aspartic Acid		4.1
Glutamic Acid		4.1

ionized

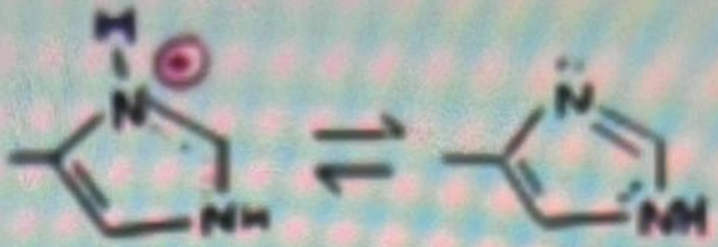
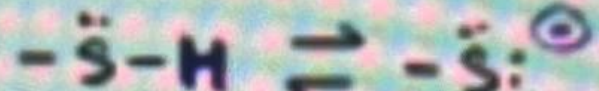
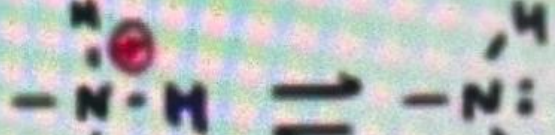
at physiological pH > pKa

Uionized protonated

ionized

at physiological pH $COOH \rightarrow COO^-$

ionized

Ionizable Group	Acid - Base	pKa
Histidine		6.0
Cysteine		8.3
Lysine		10.8

pKa قريبة من pH

at physiological ph

Unionized غير مشحونة uncharge at physiological ph

Basic بتأخذ Unionized وتصير مشحونة

polar Amino Acids

side chain: Basic / Acidic group

Basic pKa يعني pKa لـ side chain

pKa عالي

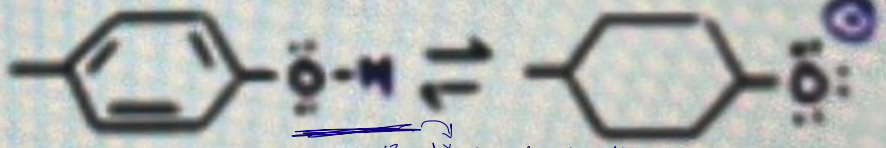
at physiological ph → protonated

Basic
Amin Acid
at physiological ph → protonated

Tyrosine

polar Amino Acids

side chain: Basic / Acidic group



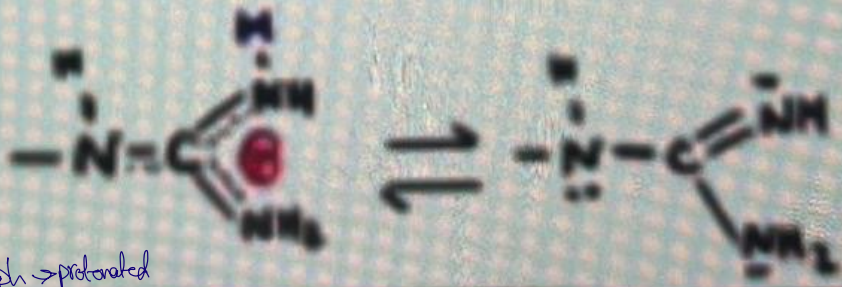
10.9

Basic pKa ... pKa ... side chain

pKa

at physiological ph → protonated

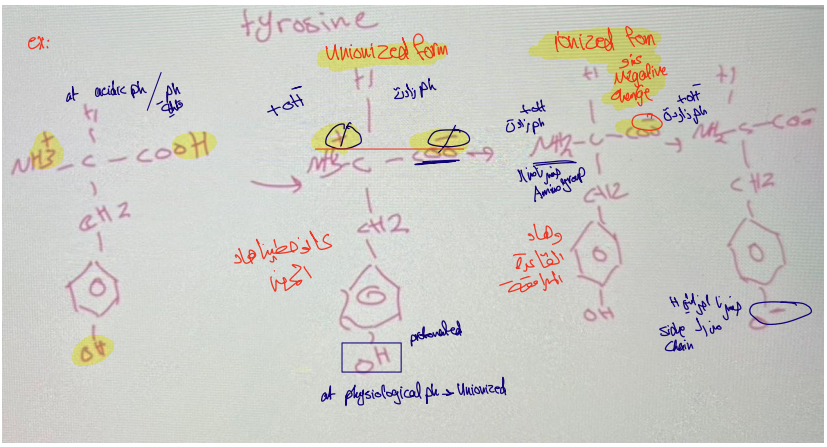
Arginine



12.5

Basic Amin Acid

at physiological ph → protonated



ex:

ph=7.4

Unionized → tyrosine at physiological ph, pKa → side chain → pKa = 10.1

$ph = pKa + \log \frac{[ionized]}{[unionized]}$

$7.4 = 10.1 + \log x$

$\log \frac{ionized}{unionized} = -2.7$

$\frac{ionized}{unionized} = \frac{1.99 \times 10^{-3}}{1}$

$ionized = \frac{1.99 \times 10^{-3}}{1 + 1.99 \times 10^{-3}} * 100\% = 0.19\%$

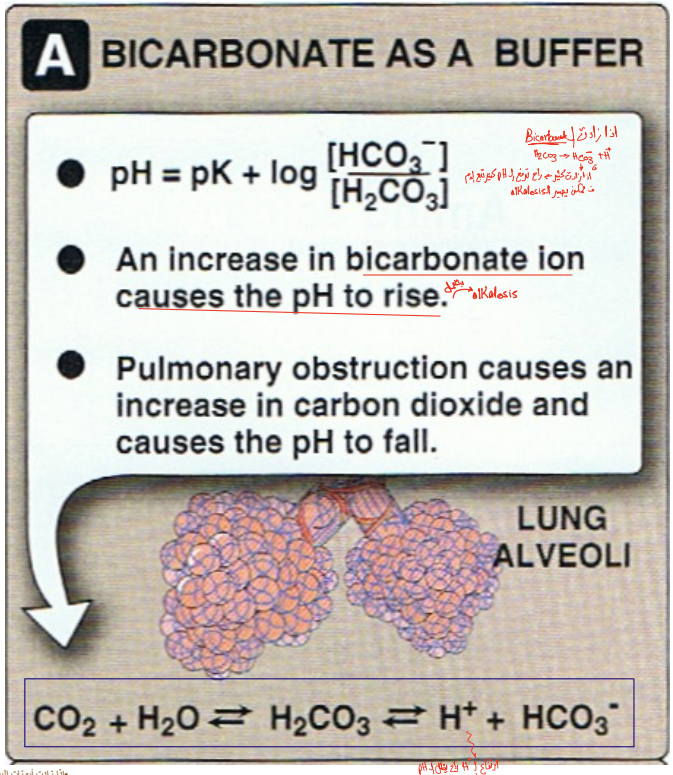
$Unionized = \frac{1}{1.9 \times 10^{-3} + 1} * 100\% = 99.81\%$

Reminder

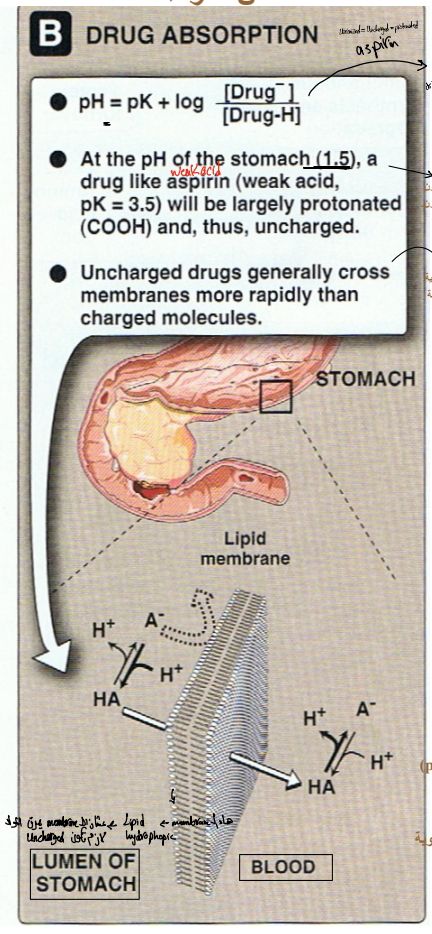
Application on buffer effect

الأحماض الأمينية بتشتغل كـ Buffers
يعني بتقاوم التغيّر المفاجئ في pH.
•أعلى قدرة تنظيم (buffering): يتكون لما pH ≈ pKa
•لأنه الحمض الأميني بقدر: يعطي بروتون أو يستقبل بروتون

البيكربونات كمنظِّم



امتصاص الدواء



•عند pH المعدة (1.5):
دواء مثل الأسبرين (حمض ضعيف، pK = 3.5)
يكون في الغالب متبروتن (COOH)
وبالتالي غير مشحون
الأدوية غير المشحونة: ← تعبر الأغشية الخلوية
بشكل أسرع من الأدوية المشحونة.
تجويف المعدة غشاء دهني الدم

الأهمية الحيوية للبروتينات

The cell membrane is mainly composed of phospholipids, but it also contains proteins like channels, carriers, receptors, and pumps.

Biological importance of proteins

البروتينات تُعتبر مكوّن أساسي من مكوّنات الأغشية الخلوية

1. Proteins are essential component of membranes.

بروتينات الغشاء البلازمي:
•تنظّم انتقال المواد المختلفة عبر غشاء الخلية
•أو تعمل كـ مستقبلات (receptors)

2. Plasma membrane proteins regulate the transfer of various substances across the cell membrane or act as *receptors*.

جميع الإنزيمات هي بروتينات في طبيعتها

3. All enzymes are protein in nature.

جميع الأجسام المضادة (Immunoglobulins) هي بروتينات:
وتلعب دورًا مهمًا في آليات الدفاع في الجسم

4. All antibodies (immunoglobulins) are protein in nature, play an important role in the bodies' defensive mechanisms.

5. Some hormones are proteins in nature e.g. insulin, glucagon, and growth hormone.

بعض الهرمونات هي بروتينات، مثل:
الإنسولين الجلوكاجون هرمون النمو

6. *Hemoglobin* carries oxygen in the blood and *myoglobin* stores O2 in muscles. Both are proteins in nature.

الهيموغلوبين ينقل الأكسجين في الدم،
والميوغلوبين يخزّن الأكسجين في العضلات،
وكلاهما بروتينات.

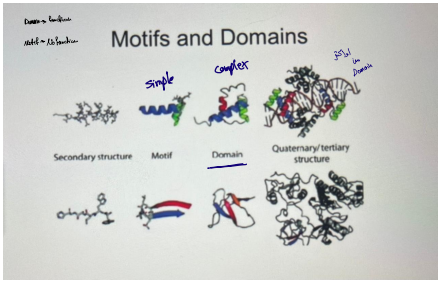
Biological importance of proteins

1. Some proteins are protective e.g. *keratins* make the skin resistant to chemicals. Others have supportive functions e.g. *collagen and elastin*.

2. Amino acids are converted to other substances of great physiologic importance e.g. creatine, heme, histamine, serotonin, purines and pyrimidines.

3. *Actin* and *myosin* are contractile proteins found in muscle cells and are responsible for muscular contraction.

4. Plasma proteins can carry: lipids forming lipoprotein complexes; hormones (e.g. thyroid and steroid hormones) and minerals (e.g. calcium and copper).



تركيب البروتينات
Structure of proteins

يوجد أربع مستويات لتركيب البروتينات:

The are four levels of protein structures:

(التركيب الأولي)→ تسلسل الأحماض الأمينية في البروتين.

Primary structure: the amino acid sequence of proteins.

α-helix β-sheets :(التركيب الثانوي) → يشمل

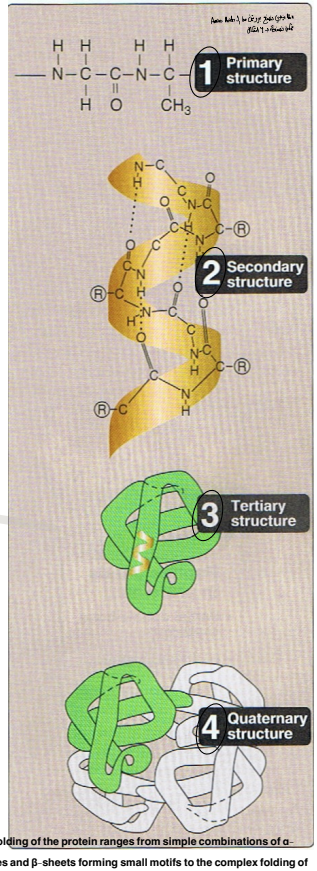
Secondary structure: α-helices and β-sheets.

(التركيب الثلاثي)→ الشكل الثلاثي الأبعاد للبروتين.

Tertiary structure: the three dimensional structure of protein

(التركيب الرباعي)→ ترتيب الوحدات البروتينية (polypeptide subunits) مع بعض.

Quaternary structure: arrangement of polypeptide subunits



The folding of the protein ranges from simple combinations of α-helices and β-sheets forming small motifs to the complex folding of polypeptide domains of a multifunctional protein.

يتراوح طيّ البروتين من تركيبات بسيطة من حلزونات ألفا (α-helices) وصفائح بيتا (β-sheets) التي تكوّن موتيفات صغيرة ، إلى الطيّ المعقّد لمجالات (domains) عديد الببتيد في بروتين متعدد الوظائف

The folding of the protein ranges from simple combinations of α -helices and β-sheets forming small motifs to the complex folding of polypeptide

Classification of proteins

(أوليغوببيتيدات):
ببتيدات تحتوي على أقل من 15 حمض أميني

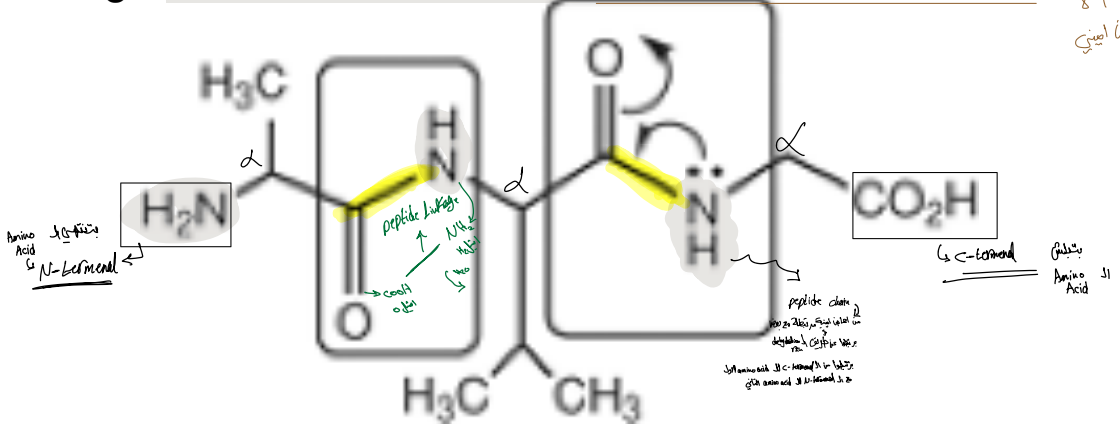
- Oligopeptides: Peptides with fewer than 15 residues e.g., gonadotropin-releasing hormone [GnRH] contains 10 residues

عديدات الببتيد):
ببتيدات تتكوّن من 15 إلى 50 حمض أميني.

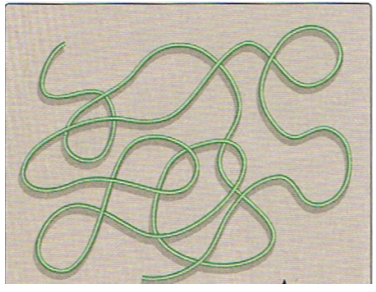
- Polypeptides: Peptides consisting of 15 to 50 residues e.g., adrenocorticotropin hormone consists of 39 residues.

(بروتينات):
عديدات ببتيد تحتوي على أكثر من 50 حمض أميني

- Protein: polypeptide that contains more than 50 amino acid residues e.g., parathyroid hormone contains 84 residues



1. Primary strucure التركيب الأوّلي للبروتين

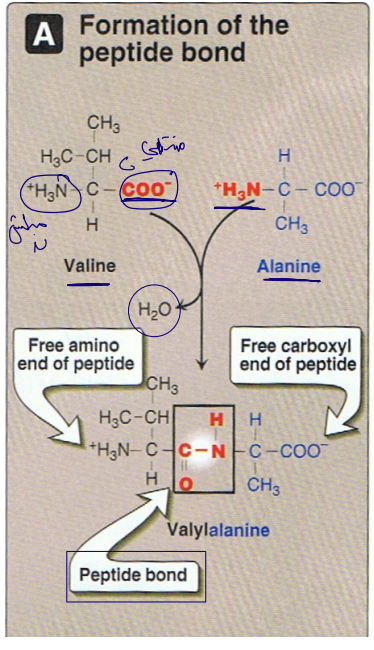


- The amino acid sequence of proteins
  هو تسلسل الأحماض الأمينية في البروتين

- Genetic diseases occurs due to defect in the amino acid sequence leading to improper folding and impairment of function.
  الأمراض الوراثية ممكن تصير بسبب:
  - خلل في تسلسل الأحماض الأمينية
  - مما يؤدي إلى طيّ غير صحيح
  - وبالتالي خلل في وظيفة البروتين

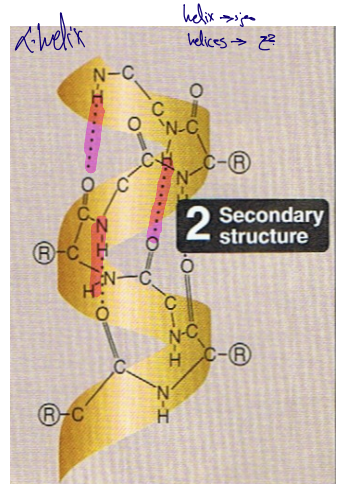
- In proteins, amino acids are joined covalently by peptide bonds, which are amide linkages between the α-carboxyl group of one amino acid, and the α-amino group of another.
  في البروتينات:
  - الأحماض الأمينية ترتبط مع بعضها بروابط تساهمية
  - تُسمى Peptide bonds
  - وهي روابط أميدية بين:
  - مجموعة α-carboxyl لحمض أميني
  - ومجموعة α-amino لحمض أميني آخر.

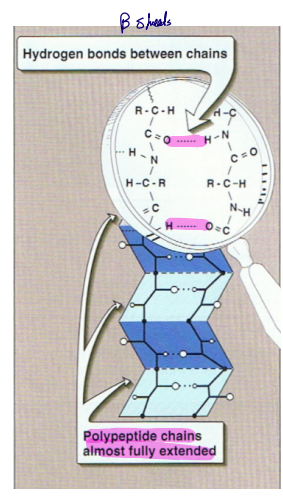
- The peptide bond of the protein can be hydrolyzed by prolonged exposure to acid or base at high temprature or enzymatically .
  الرابطة الببتيدية:
  - يمكن تحليلها (hydrolysis)
  - عند التعرّض لفترة طويلة لـ حمض أو قاعدة او لدرجات حرارة عالية او انزيمات



2. Secondary structure التركيب الثانوي للبروتين

The secondary structure of protein is stabilized by hydrogen bonding التركيب الثانوي للبروتين مستقر بواسطة الروابط الهيدروجينية





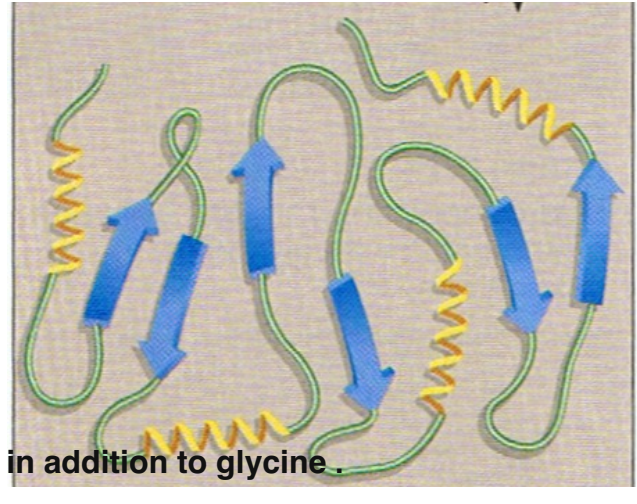
Folding of the protein to:

α-helix:

طيّ البروتين في هذا المستوى يكون على شكل:
α-helix (حلزون ألفا)
β-pleated sheets (صفائح بيتا المطوية)

Parallel: السلاسل تسير في نفس الاتجاه.
Antiparallel: السلاسل تسير في اتجاهين متعاكسين (أكثر استقرارًا).

β-pleated sheats: can be parallel or antiparallel



β-turns: تكون عادةً على سطح البروتين، وغالبًا تحتوي على الحمض الأميني برولين (Proline) الذي يسبب انحناء (kink) في التركيب، بالإضافة إلى الحمض الأميني جلايسين (Glycine).

β-turns: usually at the surface of the protein, contains usually proline which causes a kink the structure in addition to glycine .

3. Tertiary structure ⇝ التركيب الثلاثي للبروتين

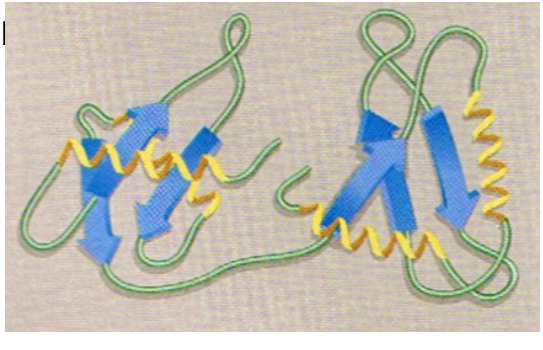
التركيب الثلاثي هو الشكل الثلاثي الأبعاد للبروتين
(طيّ المجالات – folding of domains).

- The tertiary structure is the three dimensional structure of proteins (folding of the domains)

البروتين يميل إنه:
•يطوي نفسه بالشكل الصحيح
•ليصل الى أقل طاقة ممكنة (low energy state)

- The protein tends to fold correctly with a low energy state.
- Interactions stabilizing the tertiary structure: التفاعلات اللي بتثبّت التركيب الثلاثي:

1. Disulfide bond: in presence of Cysteine which forms a covalent bond (-S-S-) (رابطة ثنائية الكبريت)
   → تتكوّن بوجود Cysteine
   → رابطة تساهمية (-S–S-).
2. Hydrophobic interactions ⇝ تفاعلات كارهة للماء
3. Hydrogen bonding ⇝ روابط هيدروجينية
4. Ionic interaction ⇝ تفاعلات أيونية بين الشحنات



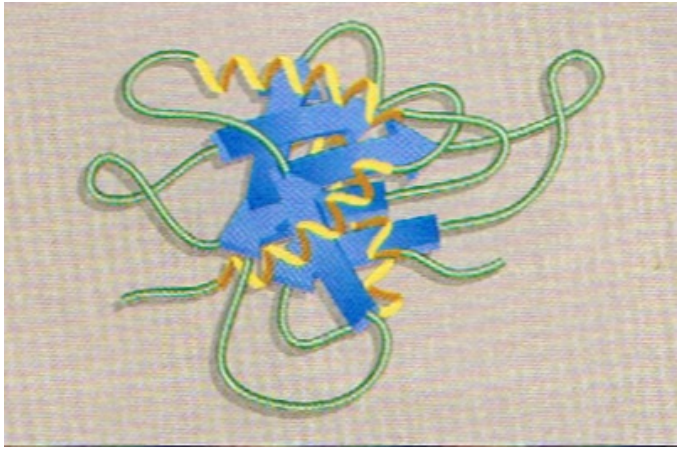
4. Quaternary structure

التركيب الرباعي للبروتين

- The polypeptide can be one domain (monomer), dimer, trimer depends on the number of subunits.

- A specialized group of proteins (called chaperones) are required for the proper folding of the protein.

في مجموعة بروتينات متخصصة اسمها: Chaperones
•ضرورية من أجل الطيّ الصحيح للبروتين.



تدنّي / تمسّخ البروتينات

Denaturation of the proteins

- Unfolding of protein: occurs due to different factors:
  - Urea
  - Extreme pH and temperature
  - Organic solvents

Denaturation يعني:
→ فرد أو تفكك البروتين (Unfolding).
بصير بسبب عدة عوامل، مثل: Urea
درجات حرارة عالية أو pH متطرف المذيبات العضوية

- Leads to loss of secondary and tertiary structure and hence, loss of function.

النتيجة:
•فقدان التركيب الثانوي والثلاثي
•وبالتالي فقدان وظيفة البروتين

- Most of proteins can‘t refold upon removal of the denaturant (irreversible denaturation)

أغلب البروتينات:
•ما بترجع تطوي نفسها بعد إزالة العامل المسبّب
•لذلك يكون التمسّخ غير عكسي (Irreversible denaturation).

Diseases related to denaturation of proteins

الفكرة في الصورة تتكلم عن البريون (Prion) وكيف يسبب المرض. خليني نبسطها:

1. في البداية في الجسم يوجد بروتين طبيعي اسمه PrP. شكله الطبيعي يحتوي غالبًا على α-helix وهو غير ممرض.
2. عندما يظهر البريون يظهر PrP الممرض الذي يحتوي على β-sheets بدل α-helix.
عندما يلمس البروتين الطبيعي ← يجبره يغير شكله ويصبح مثله (ممرض).
3. ماذا يحدث بعدها؟ البروتينات الممرضة الجديدة تذهب وتحوّل بروتينات طبيعية أخرى إلى الشكل الممرض.
النتيجة
يتضاعف عدد البروتينات الممرضة بسرعة كبيرة (exponential increase).
الخلاصة
البروتين الطبيعي: α-helix ← غير ممرض
البروتين البريوني: β-sheet ← ممرض
البريون يحوّل البروتينات الطبيعية إلى الشكل الممرض فيزداد عددها بسرعة.

Alzheimer disease:

Normal proteins,after abnormal chemical processing, take on a unique conformational state that leads to the formation of neurotoxic amyloid protein assemblies consisting of β-pleated sheets. abnormal

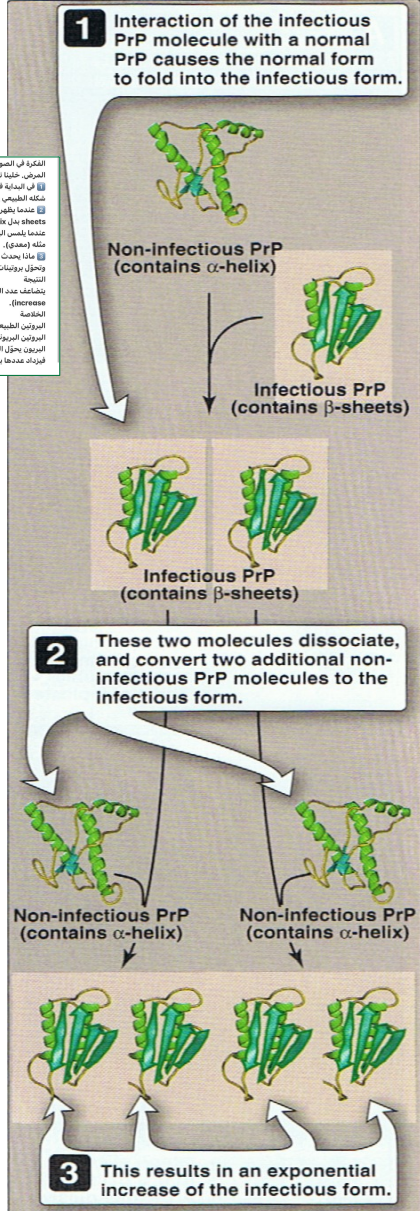
(مرض ألزهايمر):
- البروتينات الطبيعية بعد معالجة كيميائية غير طبيعية / داخل الجسم
- تتّخذ تركيب شكلي مختلف
- يؤدي إلى تكوّن تجمّعات أميلويد سامة للأعصاب
- هاي التجمّعات بتكون على شكل β-pleated sheets

In Transmissable Spongiform Encephalopathy 5 (Mad cow disease):

The infective agent is an altered version of a normal prion protein that acts as a “template” for converting normal protein to the pathogenic conformation.

شكل طبيعي ← شكل مش طبيعي

(مثل مرض جنون البقر):**
- العامل المُعدي هو:
- نسخة معدّلة من بروتين طبيعي اسمه Prion protein
- هذا البروتين:
- يعمل كـ قالب (template)
- ويحوّل البروتين الطبيعي إلى الشكل المرضي.



تخليق / تصنيع البروتين

Biosynthesis of protein

•المعلومات اللي بتعلّم الخلية كيف تصنع البروتينات اللازمة لبقائها:
→ تكون مشفّرة في تركيب الـ DNA داخل نواة الخلية

- The information that tells a cell how to build the proteins it needs to survive is coded in the structure of the DNA in the nucleus of that cell.

الأربعة nucleotides في الـ DNA هي:
1. Adenine (A) – ادينين
2. Thymine (T) – ثايمين
3. Cytosine (C) – سايتوسين
4. Guanine (G) – غوانين
   - T يرتبط مع A•
   - C يرتبط مع G•

بما إنه:
عدد النيوكليوتيدات = 4 وعدد الأحماض الأمينية = 20
لذلك:
النيوكليوتيدات بتترتّب في مجموعات من ثلاثة هاي المجموعات تُسمّى Codons وعددها 64 كودون ممكن

- Because there are only four nucleotides and there are 20 amino acids that must be coded. the nucleotides are grouped in threes, however, there are 64 possible triplets, or **codons**

كما أنيوكليوتيد ان يحمل كود ل حامض أميني

Transcription

translation

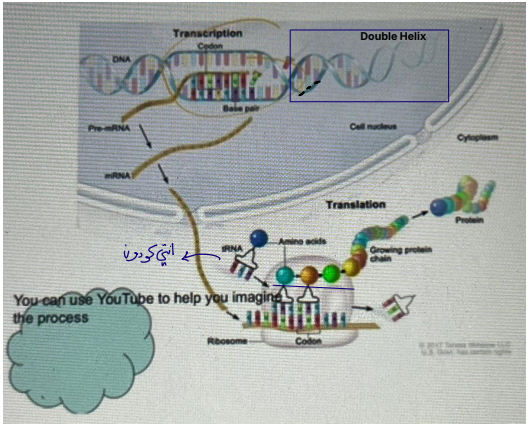
- DNA only stores the genetic information, while RNA is responsible of its translation to protein

النيوكليوتيدات الأربعة هي A:
1. Adenine (A) – أدينين
2. Uracil (U) – يوراسيل
3. Cytosine (C) – سايتوسين
4. Guanine (G) – غوانين

الفرق عن DNA:
في RNA يوجد Uracil (U) بدل Thymine (T)

DNA:
وظيفته تخزين المعلومات الوراثية فقط.

RNA:
مسؤول عن ترجمة هذه المعلومات إلى بروتين



Biosynthesis of protein

1. Transcription

النسخ بالعربي

قبل ما تنفك شيفرة المعلومات الموجودة في الـ DNA:
لازم ينفتح جزء صغير من اللولب المزدوج للـ DNA

- Before the information in DNA can be decoded, a small portion of the DNA double helix must be uncoiled

بعدها:
•يتم تصنيع سلسلة RNA
•تكون مكملة لإحدى سلاسل الـ DNA
•وذلك باستخدام إنزيم RNA polymerase.

- A strand of RNA is then synthesized that is a complementary copy of one strand of the DNA using RNA polymerase.

•في الـ RNA:
•يتم استخدام U (يوراسيل) بدل T (ثايمين) الموجود في الـ DNA.
•الاقتران القاعدي يتم بين سلسلتين:
•تمشي باتجاهين متعاكسين.

- RNA uses U where T would be found in DNA and base pairing occurs between two chains that run in *opposite directions*. The RNA complement of this DNA should therefore be written as follows.

- 3′ T-A-C-A-A-G-C-A-G-T-T-G-G-T-C-G-T-G... 5′ *DNA*

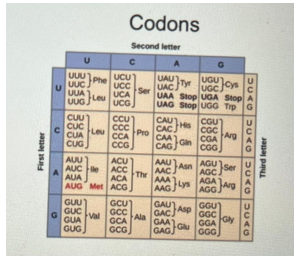
- 5′ A-U-G-U-U-C-G-U-C-A-A-C-C-A-G-C-A-C... 3′ *mRNA*

- Since this RNA strand contains the message that was coded in the DNA, it is called **messenger RNA**, or **mRNA**.

بما إن سلسلة الـ RNA هاي تحتوي على الرسالة المشفّرة من الـ DNA:
→ تُسمّى Messenger RNA (mRNA).

Biosynthesis of protein

2. Translation



الـ mRNA يرتبط مع الريبوسوم،
وهناك يتم ترجمة الرسالة إلى تسلسل من الأحماض الأمينية.

- The messenger RNA now binds to a ribosome, where the message is translated into a sequence of amino acids.

- The amino acids that are incorporated into the protein being synthesized are carried by relatively small RNA molecules known as **transfer RNA**, or **tRNA**.

الأحماض الأمينية اللي تدخل في تكوين البروتين:
•يتم حملها بواسطة جزيئات RNA صغيرة
•تُسمّى Transfer RNA (tRNA).

- There are at least 60 tRNAs, which differ slightly in their structures, in each cell. At one end of each tRNA is a specific sequence of three nucleotides that can bind to the messenger RNA. At the other end is a specific amino acid.

- each three-nucleotide segment of the messenger RNA molecule codes for the incorporation of a particular amino acid.

كل ثلاث نيوكليوتيدات على mRNA:
→ ترمز لإضافة حمض أميني معيّن إلى السلسلة البروتينية.

يوجد في كل خلية:
•على الأقل 60 نوعًا من tRNA
•تختلف قليلاً في تركيبها.
•كل جزيء tRNA يحتوي على:
•تسلسل من ثلاث نيوكليوتيدات في أحد أطرافه
→ يرتبط مع mRNA
•وفي الطرف الآخر: → حمض أميني محدد

Biosynthesis of protein

2. Translation تكملة

إشارة البدء في تكوين السلسلة عديدة الببتيد في الخلايا البدائية (بدون نواة) هي الثلاثي AUG، والذي يرمز للحمض الأميني ميثيونين (Met). لذلك فإن تصنيع كل بروتين في هذه الخلايا يبدأ بحمض الميثيونين عند الطرف N-terminal من السلسلة عديدة الببتيد. بعد ارتباط جزيء tRNA الحامل للميثيونين مع إشارة البدء على mRNA، يرتبط جزيء tRNA آخر يحمل الحمض الأميني الثاني مع الكودون التالي. يتكوّن ثنائي الببتيد (Dipeptide) عندما يتم نقل بقايا الميثيونين من أول tRNA إلى الحمض الأميني الموجود على tRNA الثاني.

started codon

- The signal to start making a polypeptide chain in simple, prokaryotic cells is the triplet AUG, which codes for the amino acid methionine (Met). The synthesis of every protein in these cells therefore starts with a Met residue at the *N*-terminal end of the polypeptide chain. After the tRNA that carries Met binds to the start signal on the messenger RNA, a tRNA carrying the second amino acid binds to the next codon. A dipeptide is synthesized when the Met residue is transferred from the first tRNA to the amino acid on the second tRNA.

بعد ذلك يتحرّك mRNA داخل الريبوسوم، ويرتبط جزيء tRNA ثالث يحمل الحمض الأميني الثالث (فالين – Val) مع الكودون التالي.
ثم يتم نقل ثنائي الببتيد إلى الحمض الأميني الموجود على هذا الـ tRNA الثالث، مكوّنًا ثلاثي الببتيد (Tripeptide).

- The mRNA now moves through the ribosome, and a tRNA carrying the third amino acid (Val) binds to the next codon. The dipeptide is then transferred to the amino acid on this third tRNA to form a tripeptide.

stoped codons

- This sequence of steps continues until one of three codons is encountered: UAA, UGA, or UAG. These codons give the signal for terminating the synthesis of the polypeptide chain, and the chain is cleaved from the last tRNA residue

تستمر هذه الخطوات بنفس التسلسل إلى أن يتم الوصول إلى أحد كودونات الإيقاف الثلاثة: UAA أو UGA أو UAG.
هذه الكودونات تعطي إشارة إنهاء تصنيع السلسلة عديدة الببتيد، ويتم بعدها فصل السلسلة البروتينية عن آخر جزيء tRNA

Biosynthesis of protein
2. Translation

- The sequence of DNA described in this section would produce the following sequence of amino acids.

تسلسل الـ DNA المذكور في هذا القسم ينتج تسلسل الأحماض الأمينية التالي:

Met – Phe – Val – Asn – Gln – His – …

Met-Phe-Val-Asn-Gln-His-...

هذه السلسلة عديدة الببتيد ليست بالضرورة بروتينًا نشطًا. جميع البروتينات في الخلايا بدائية النواة تبدأ أثناء تصنيعها بحمض الميثيونين (Met)، ولكن ليس كل البروتينات يكون الميثيونين هو أول حمض أميني في صورتها النشطة.

- This polypeptide is not necessarily an active protein. All proteins in prokaryotic cells start with Met when synthesized, but not all proteins have Met first in their active form.

- It is often necessary to clip off this Met after the polypeptide has been synthesized to give a protein with a different *N*-terminal amino acid

غالبًا ما يكون من الضروري إزالة (قص) حمض الميثيونين بعد اكتمال تصنيع السلسلة عديدة الببتيد، وذلك للحصول على بروتين يحتوي على حمض أميني مختلف عند الطرف N-terminal

Biosynthesis of protein التعديلات بعد الترجمة

3. Post-translational modification

- Modifications to the polypeptide often have to be made before an active protein is formed

غالبًا لازم تصير تعديلات على السلسلة عديدة الببتيد
قبل ما يتكوّن بروتين نشِط.

- Example:

الإنسولين يتكوّن من سلسلتين عديدتي الببتيد مرتبطتين معًا بواسطة روابط ثنائية الكبريت (Disulfide linkages).
نظريًا، يمكن تصنيع هاتين السلسلتين كل واحدة على حدة، ثم محاولة تجميعهما معًا لتكوين البروتين النهائي

- Insulin consists of two polypeptide chains connected by disulfide linkages. In theory, it would be possible to make these chains one at a time and then try to assemble them to make the final protein

السلسلة عديدة الببتيد التي يتم تصنيعها تحتوي على 81 حمضًا أمينيًا بالمجموع.

- The polypeptide chain that is synthesized contains a total of 81 amino acids.
- All of the disulfide bonds that will be present in insulin are present in this chain. The protein is made when a sequence of 30 amino acids is clipped out of the middle of this polypeptide chain

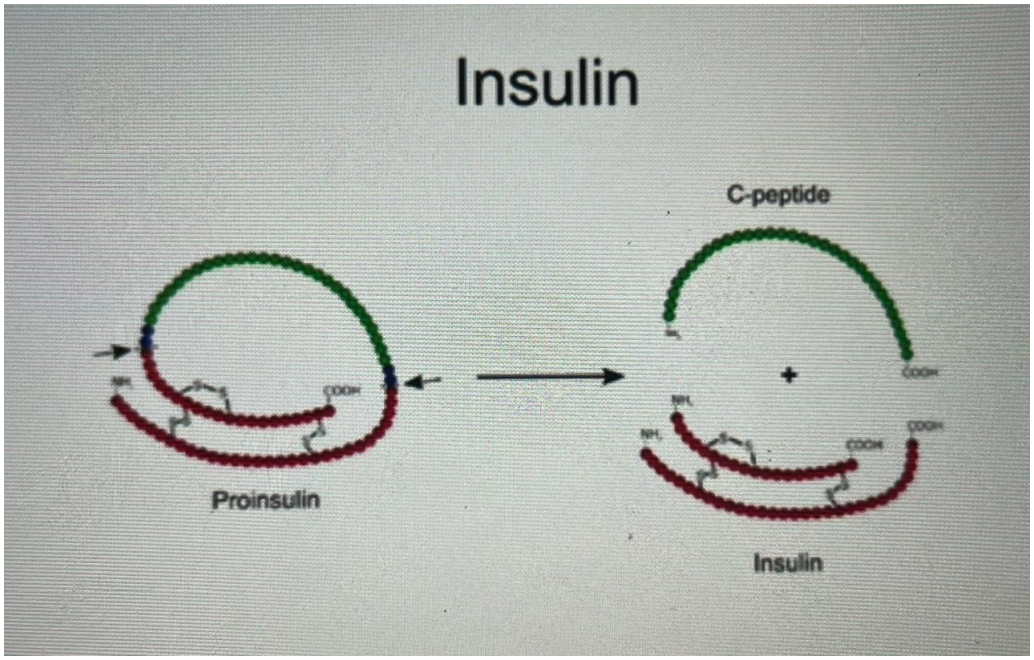
as marker of insulin

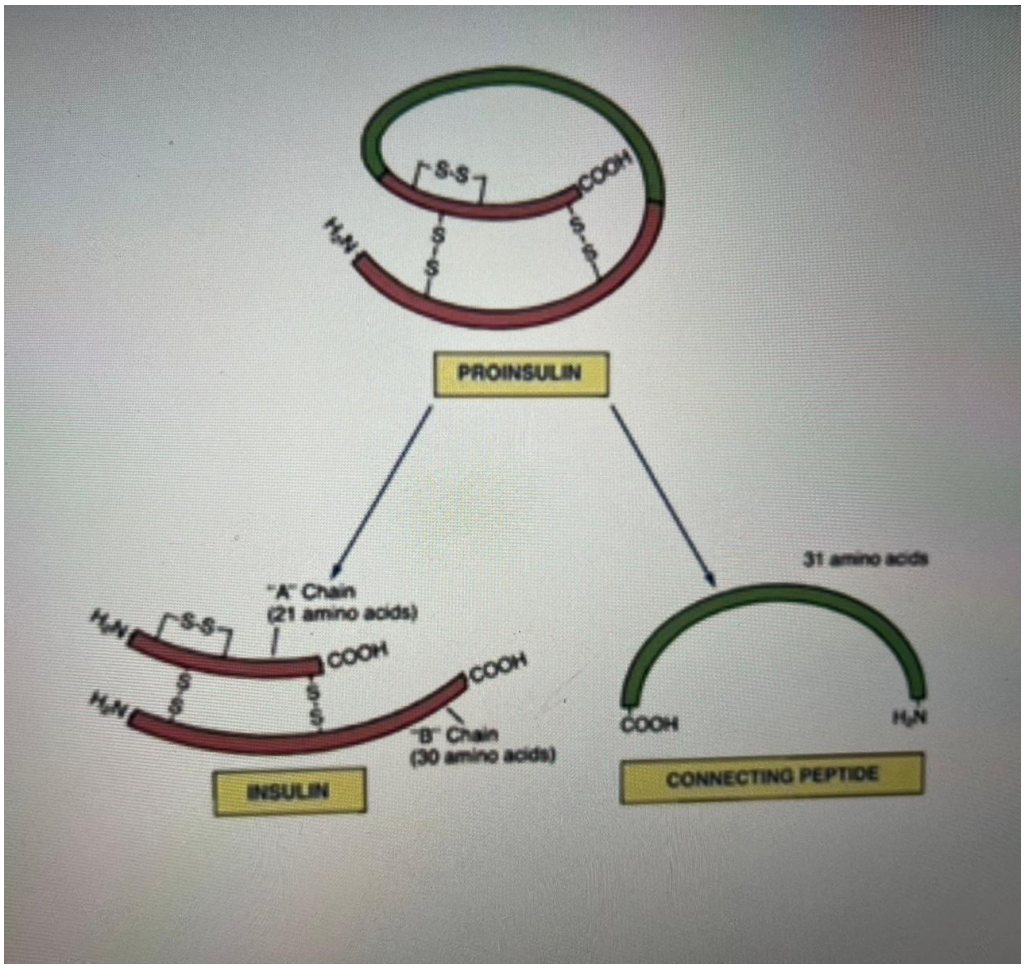
جميع روابط ثنائي الكبريت التي ستكون موجودة في الإنسولين تكون موجودة أصلاً في هذه السلسلة.
يتم تكوين بروتين الإنسولين عندما يتم قص تسلسل مكوّن من 30 حمضًا أمينيًا من منتصف هذه السلسلة عديدة الببتيد.

insulin 51 amin acid

Reminder

سلايدات زيادة





Reminder

ظهرا الجرن

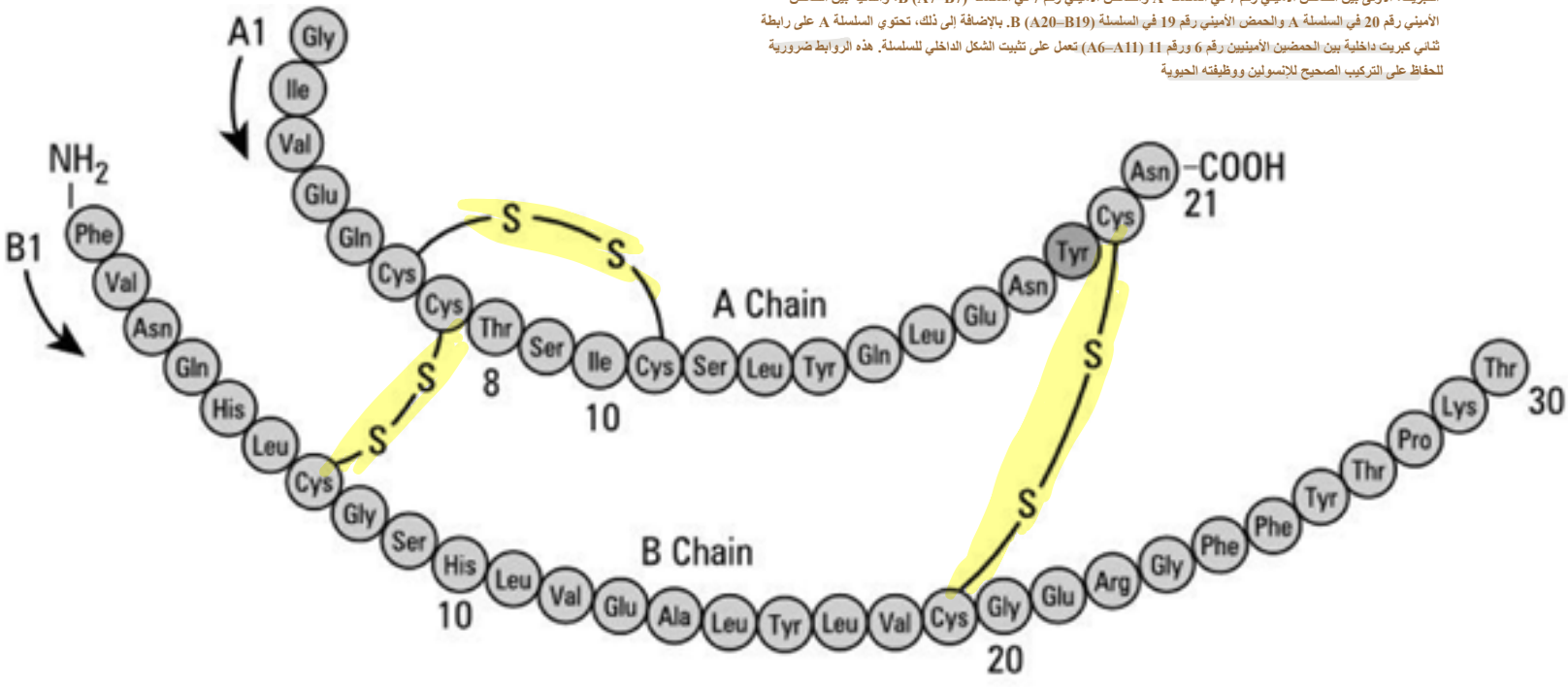
التركيب الأولي للإنسولين البشري

Primary structure of human insulin

Chains A and B, including the interchain disulfide bonds A7-B7 and A20-B19 and intrachain disulfide bond A6-A11

السلسلتان A و B، بما في ذلك روابط ثنائي الكبريت بين السلسلتين
وكذلك رابطة ثنائي الكبريت داخل السلسلة الواحدة، A7–B7 و A20–B19
A6–A11.

الإنسولين يتكوّن من سلسلتين عديدتي الببتيد تُسميان السلسلة A والسلسلة B، ترتبط هاتان السلسلتان معًا بواسطة رابطتين من ثنائي الكبريت، الأولى بين الحمض الأميني رقم 7 في السلسلة A والحمض الأميني رقم 7 في السلسلة B (A7–B7)، والثانية بين الحمض الأميني رقم 20 في السلسلة A والحمض الأميني رقم 19 في السلسلة B (A20–B19). بالإضافة إلى ذلك، تحتوي السلسلة A على رابطة ثنائي كبريت داخلية بين الحمضين الأمينيين رقم 6 ورقم 11 (A6–A11) تعمل على تثبيت الشكل الداخلي للسلسلة. هذه الروابط ضرورية للحفاظ على التركيب الصحيح للإنسولين ووظيفته الحيوية



Tertiary and quaternary structure of insulin