

Razvoj metaprediktora neuređenosti proteina

Master rad iz oblasti

Bioinformatika

Matematički fakultet

Una Stanković

una_stankovic@yahoo.com

18. jul 2018.

Sažetak

U ovom radu biće predstavljen proces kreiranja metaprediktora za analizu neuređenosti proteina. Najpre će biti objašnjeni svi pojmovi vezani za biološke osnove ovog problema, a potom i sam razvojni proces iz informatičkog ugla. Sav softver primenjen pri izradi rada je korišćen isključivo u akademske svrhe.

Sadržaj

1	Uvod	2
2	Biološke osnove	2
2.1	Proteini	2
2.1.1	Funkcije i osobine proteina	2
2.1.2	Struktura proteina	3
2.1.3	Savijanje proteina	5
2.1.4	Denaturacija proteina	5
3	Prediktori	6
3.1	SPOT-Disorder prediktor	6
4	Zaključak	6
	Literatura	6
A	Literatura	7

1 Uvod

Neuređenost proteina

2 Biološke osnove

U ovoj sekciji biće ukratko predstavljene biološke osnove neophodne za razumevanje rada i motivacije koja stoji iza određenih njegovih elemenata.

Najpre, biće opisano šta su proteini koje su njihove osnovne funkcije i kakva im je struktura. Potom, biće opisana svaka od struktura ponao-sob, uz priložen grafički prikaz istih. Na kraju, posebno će biti opisani neuređeni proteini, njihova uloga i uzroci koji mogu dovesti do njihove pojave.

2.1 Proteini

Proteini (grč. *protos* - "zauzimam prvo mesto") su najvažniji sastojak žive materije i utiču na brojnost i raznolikost živih bića. Specifičnost proteina je tolika da svaka biljna i životinjska vrsta ima svoje proteine, a kod viših organizama oni se razlikuju i na individualnom nivou. Broj proteina u živim bićima je ogroman, a kao primer uzmimo *E.coli* sa 3000 i čoveka sa 5 miliona proteina. [6]

Proteini i peptidi su linearni polimeri izgrađeni od 22 L – *aminokiseline* ¹ koje se javljaju u prirodi i povezani su peptidnim vezama. [2]

2.1.1 Funkcije i osobine proteina

Proteini su biološki najaktivniji molekuli sa velikim brojem esencijal-nih uloga koje se dele na:

- dinamičke, od kojih su najvažnije:
 1. transportna - prenos molekula (kiseonika, gvožđa, lipida) i hor-mona od mesta sinteze do mesta delovanja,
 2. biološka - regulacija metaboličkih procesa u ćeliji, kontrola i regulacija transkripcije gena i translacija,
 3. katalizatorska - biološka katalizacija ²,
 4. zaštitna - keratin, koagulacija krvi,
 5. održavanje zapremine tečnosti u organizmu,
- strukturne
 1. obezbeđivanje čvrstine i elastičnosti organa,
 2. davanje oblika organizmu,
 3. izgradnja strukturnih elemenata ćelije i
 4. bitna uloga u kontraktilnim i pokretnim elementima organizma.

Postoji nekoliko osobina koje karakterišu proteine, to su:

- izgradnja kompleksnih jedinjenja sa različitim supstancama po prin-cipu strukturne komplementarnosti i

¹ L – *aminokiseline* su one sa levom prostornom konfiguracijom, analogno, postoje i D – *aminokiseline*, sa desnom

²Katalizacija predstavlja proces povećavanja brzina reakcija

- visoka osetljivost na različite agense koji ih denaturišu³. Neki od agenasa su: visoka temperatura, pritisak, mehaničko tretiranje, dejstvo kiselina, baza, organskih rastvarača, materija, itd. [6]

2.1.2 Struktura proteina

Proteini imaju specifičnu trodimenzionalnu strukturu koja se formira presavijanjem polipeptidnog lanca na različite načine. Unutrašnjost takve strukture ima visoku gustinu, pa takav lanac ne dopušta promene u sastavu i zahteva prisustvo aminokiselina tačno određene veličine. Uobičajena raspodela aminokiselina u proteinima je daleko od ravnomerne. Neke aminokiseline se javljaju mnogo češće od ostalih, tako se, na primer, leucin pojavljuje devet puta više od triptofana.

Niska aminokiselina sadrži sve potrebne informacije kako bi se formirala trodimenzionalna struktura proteina, za koju se smatra da je najstabilnija. Proteinsku strukturu održavaju različite vrste kovalentnih i nekovalentnih interakcija između hemijskih skupina, npr. vodonične, jonske, elektrostatičke, dipolne, itd. Nabiranjem i uvijanjem lanaca nastaju različiti oblici proteina: vlaknasti, globularni ili eliptični. [3] Ako mutacija dovede do toga da aminokiselina sa malim bočnim lancem bude zamenjena aminokiselinom sa velikim, pojaviće se problem sa formiranjem trodimenzionalne strukture. Ako bi se, pak, velika aminokiselina zamenila sa malom pojavio bi se prazan prostor, što bi moglo dovesti do destabilizacije molekula proteina.

U molekulima proteina postoji hijerarhijska strukturalna organizacija u četiri nivoa:

1. primarna,
2. sekundarna,
3. tercijarna i
4. kvaternarna. [6]

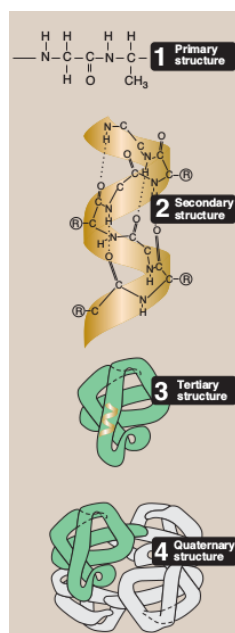
Na slici 1 se može videti opšti prikaz mogućih struktura proteina, a na drugoj 2 šematski prikaz.

Primarna struktura Predstavlja samu sekvencu aminokiselina⁴. Ona je od ključnog značaja za funkciju proteina zbog interakcija između bočnih lanaca aminokiselina koji određuju trodimenzionalnu strukturu. Proteini koji imaju sličnu sekvencu aminokiselina su *homologi*, a poređenje sekvenci među takvim proteinima može ukazati na genetsku relaciju između različitih vrsta.

Mnoge genetske bolesti rezultuju u proteinima sa abnormalnim redosledom aminokiselina, što uzrokuje nepravilno presavijanje i gubitak ili nemogućnost normalnog funkcionisanja. Ukoliko su nam poznate strukture normalnih i mutiranih proteina te informacije možemo iskoristiti za dijagnostifikovanje ili proučavanje bolesti. [5] Primarna struktura će sa mutacijama, u najmanju ruku, izmeniti unos, brisanje ili menjanje aminokiselina. Promene u primarnoj strukturi mogu imati uticaja i na više

³Denaturizacija proteina je proces koji izaziva promene u strukturi proteina menjajući i njihovo fiziološko dejstvo.

⁴Redosled kojim su aminokiseline poredane u nekom polipeptidu se zove sekvenca aminokiselina. [6]



Slika 1: Prikaz struktura proteina [5]

nivoe proteinskih struktura. Takve promene često dovode do lošeg presavijanja proteina i mogu dovesti do njegovog gubitka funkcije. [1] Prikaz izgleda primarne strukture na primeru insulina kod čoveka se vidi na slici 3.

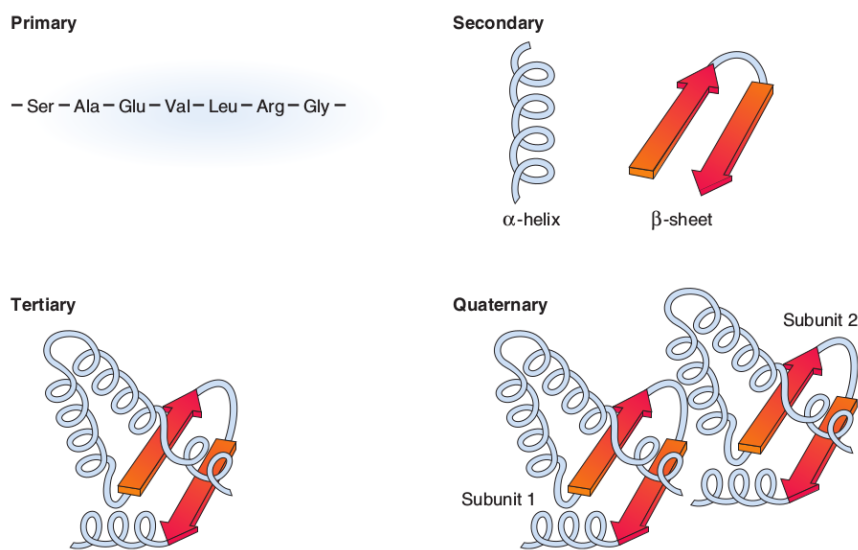
Sekundarna struktura Označava pravilno pojavljivanje ponavljjanog prostornog rasporeda primarne strukture u jednoj dimenziji. [3] Ovu strukturu čini nekoliko različitih oblika od kojih su najčešći α -heliks i β -presavijena ploča ili β -struktura, a čest je i tzv. β -okret.

α -heliks - tip sekundarne strukture kod kog se gusto pakovani polipeptidni lanac spiralno uvrće. Karakteriše se brojem peptidnih jedinica po okretu i rastojanjem između dva okreta. Spada pod energetski najsiromašniji, a time, i najstabilniji strukture proteina. Heliks mogu obrazovati i *L*- i *D*- aminokiseline. Postoje dva tipa heliksa: levostrani i desnostrani. Prikaz izgleda α -heliksa se vidi na slici 4.

β -struktura - Za razliku od α -heliksa sastoji se od dva ili više peptidnih lanaca ili segmenata polipeptidnih lanaca, a obrazuje se kada ovakvi tipovi lanca povežu uzdužno. Postoje dva tipa β -strukture: paralelna i antiparalelna. [6]

Prikaz izgleda β -strukture se vidi na slici 5. **β -okreti** - obrću pravac polipeptidnog lanca praveći kompaktan globularan oblik. [5]

Tercijarna struktura Podrazumeva unutarmolekularno slaganje polipeptidnog lanca u kompaktnu trodimenzionalnu strukturu specifičnog oblika. [3] Takva trodimenzionalna konformacija nastaje prostornim organizovanjem polipeptidnog lanca koji već ima sekundarnu strukturu. Na taj način, ostaci aminokiselina koji su udaljeni u primarnoj strukturi do-



Slika 2: Šematski prikaz struktura proteina [4]

laze blizu. Proteini koji imaju ovakvu strukturu su globularni i kompaktni sa velikom gustinom u središtu. [6]

Kvaternarna struktura Predstavlja agregaciju više peptidnih lanaca u molekulu proteina. [3] Mnogi proteini, posebno oni velike mase, izgrađeni su od nekoliko polipeptidnih lanaca. Svaka takva komponenta naziva se *podjedinica* ili *protomer*. Oni mogu biti identični⁵ ili se razlikovati prema strukturi. Ovakav raspored dovodi do brzog i efikasnog transfera substrata od jednog aktivnog centra enzima do drugog. [6]

2.1.3 Savijanje proteina

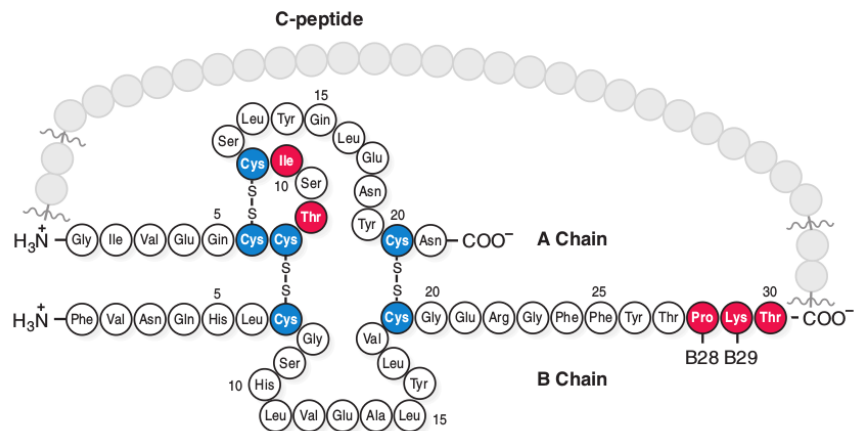
Interakcije između lanaca aminokiselina, koji se nalaze sa strane, određuju kako se dugački polipeptidni lanac presavija u trodimenzionalni oblik funkcionalnog proteina. Presavijanje proteina koje se događa u ćeliji traje od nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Na slici 6 se može videti opšti prikaz savijanja proteina.

2.1.4 Denaturacija proteina

Denaturisanje proteina rezultuje u odvijanju i dezorganizaciji proteinskih sekundarne i tercijarne strukture. Pod idealnim uslovima, denaturisanje proteina može biti *reverzibilno*. To znači da bi se protein, pri prestanku delovanja agenasa, vratio u normalno stanje. Međutim, većina proteina ostaje trajno *neuređena*.

Jedno od objašnjenja zašto se protein ne vraća u originalno stanje se sastoji u tome da protein počinje sa savijanjem pre nego što se izvrši sinteza celog lanca. Osim toga, specijalizovana grupa pomoćnih proteina (engl. *chaperones*) su neophodni za pravilno savijanje mnogih vrsta proteina.

⁵Tada takve proteine nazivamo *oligomerima*



Slika 3: Prikaz primarne strukture [4]

Ovi pomoćni proteini interaguju sa polipeptidima u nekoliko faza tokom procesa savijanja, imaju ulogu u tome da održavaju protein nesavijenim dok sinteza nije gotova ili imaju ulogu katalizatora. [5]

Loše savijanje proteina može dovesti do različitih bolesti kao što su: amiloidna bolest ili Prionova bolest.

3 Prediktori

- SPINE-D/SPOT-Disorder
- PONDR
- s2D
- IUPred
- ESpritz
- SEG
- Disopred2

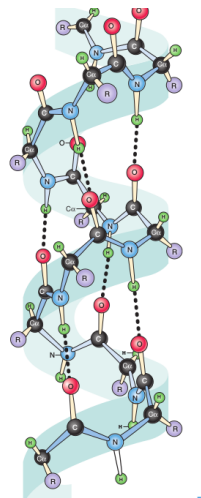
3.1 SPOT-Disorder prediktor

4 Zaključak

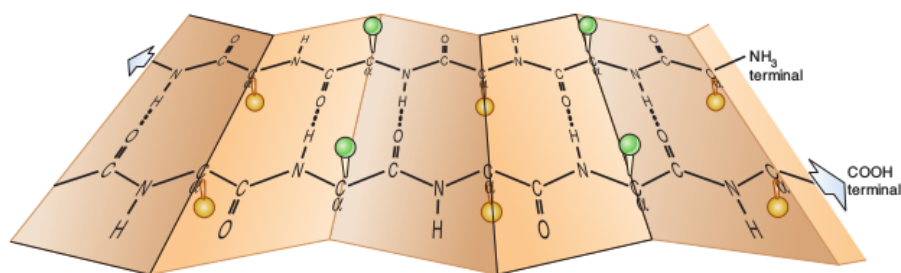
5 Literatura

Literatura

- [1] Bradford A. Jameson Denise R. Ferrier. *Lippincott's Illustrated Reviews Flash Cards*. Wolters Kluwer Health, 2001 Market Street, Philadelphia, PA 19103, 2015.
- [2] Gerhard Michal Dietmar Schomburg. *Biochemical Pathways: An Atlas of Biochemistry and Molecular Biology*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2012.

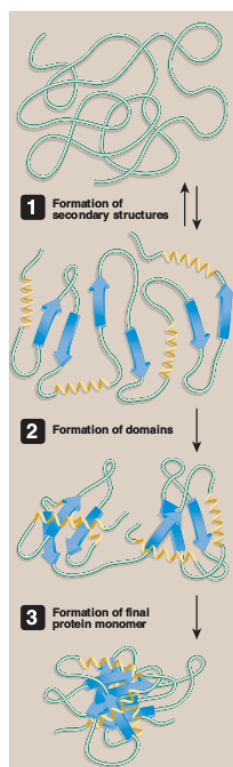


Slika 4: Prikaz α -heliksa [4]



Slika 5: Prikaz β -strukture [4]

- [3] Ivana Čepelak Dubravka Čvorišćec. *Štrausova medicinska biokemija*. Medicinska naklada, 2009.
- [4] Michael Lieberman. *Biochemistry, molecular biology, and genetics*. — 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 351 West Camden Street, Baltimore, MD 21201, Two Commerce Square, 2001 Market Street, Philadelphia, PA 19103, 2014.
- [5] Denise R. Ferrier Richard A. Harvey. *Lippincott Illustrated Reviews: Biochemistry, 5th edition*. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 351 West Camden Street, Baltimore, MD 21201, Two Commerce Square, 2001 Market Street, Philadelphia, PA 19103, 2011.
- [6] Vesna Spasojević-Kalimanovska Slavica Spasić, Zorana Jelić-Ivanović. *Opšta biokemija*. 2002.



Slika 6: Prikaz savijanja proteina [5]