VEIN BATCH 2027

النادي الطبي

Sub: Molecular المادة:

Lecture: 11 المحاضرة:

By: Mohammad & tala alomari إعداد:

Edited: تعديل:

Amino acids/ peptides/ proteins of biological importance- 3

Ahmed Salem, MBBCH, MSc, PhD, FRCR
asalem@hu.edu.jo

Majority of sides: Dr. Walaa Bayoumie El Gazzar

@Dr_ASalem

تفريغ : محمد العمري / تالا العمري

STRUCTURE OF PROTEINS

*عندهم high molecular weight, وهمه يا إما سلسلة بتتكون من أكثر من 50 AA أو two peptides بينهم رابطة, حتى لو كان مجموع الAA فيهم أقل من 50, بس بما إنهم 2 فهو protein

- Proteins have different levels of structural organization; primary, secondary, tertiary and quaternary

1. **Primary Structure:**

- Primary structure denotes the number and sequence of amino acids in the protein

ببساطة هو عبارة عن شو عندي AA بالسلسلة وشو ترتيبهم

- The primary structure is maintained by the **covalent peptide bonds**

وركزوا ع نوع اللينك, فعليا لو ييجي سؤال عن نوع الlink فهو يعتبر سؤال free حرام تخسروه

Gly - Ala - Val (1)

Gly - Val - Ala (2)

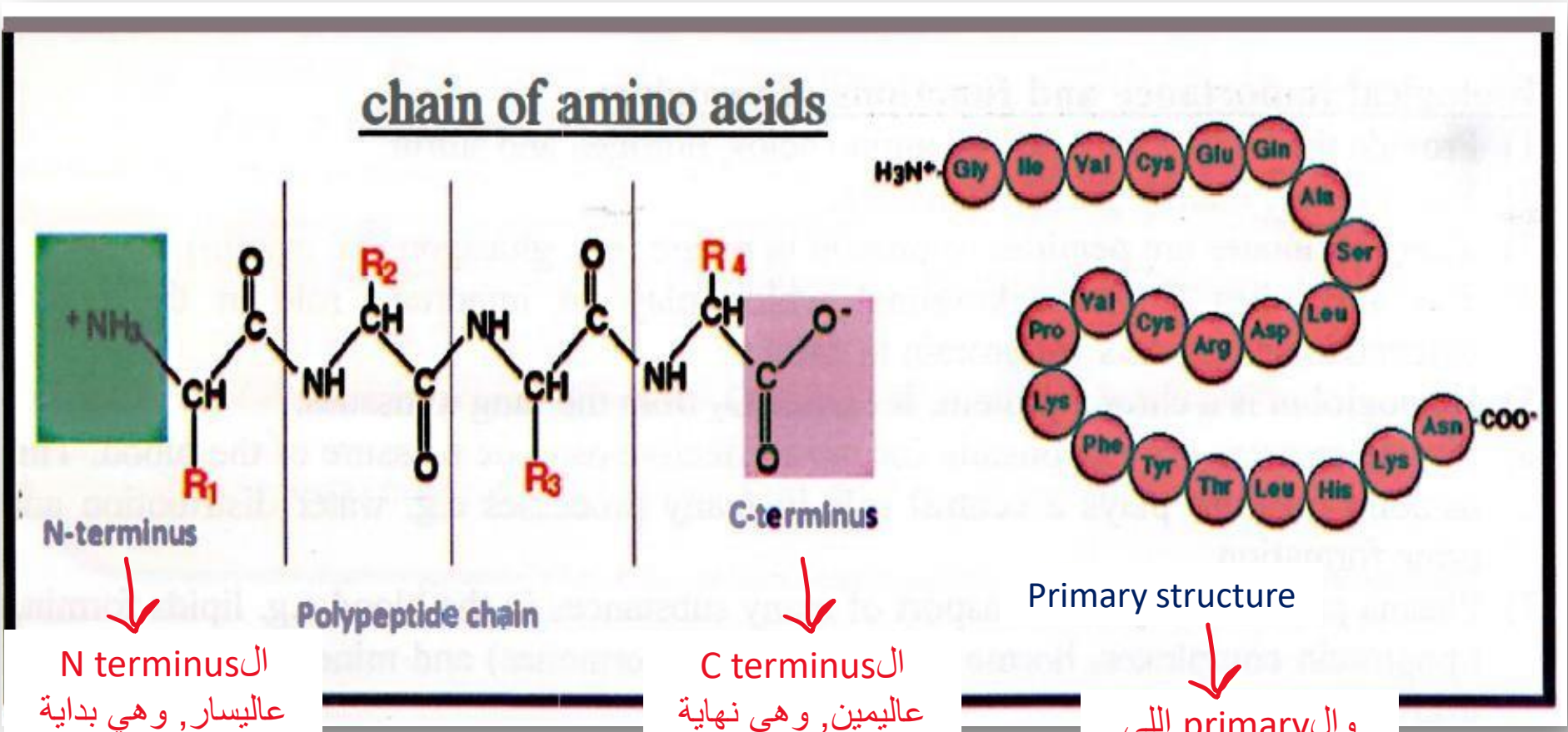
- Both the tripeptides shown above contain the same amino acids; but their sequence is altered. When the sequence is changed, the peptide is also different

هون عنا two peptides, وبالرغم من إنه فيهم نفس الAA إلا إنه اختلاف ترتيبهم خلاهم مختلفين تماما عن بعض..
فاللي بهمني بشكل عام هو عدد الAA, ونوعهم, وبرضه ترتيبهم

(للتذكير كمان مرة)

**الester link بالlipids
**الglycosidic link
بالcarbohydrates

و كمثال على الفرق اللي ممكن ينتج من تغير AA واحد في السلسلة (وهو مثال مهم) اللي بصير عنا بمرض الSickle cell anemia اللي بكون الفرق بالسلسلة تبعته عن السلسلة طبيعية هو AA واحد فقط, بحيث بكون في valine بدل الglutamic acid



Primary structure

الN terminus
عاليسار, وهي بداية التكوين

الC terminus
عاليمين, وهي نهاية التكوين

والprimary اللي بتِظهر الAA الموجودة وترتيبها

- The 1ry structure does not give a specific shape to the polypeptide chain

- The conformation of the protein molecule will be described under 2ry, 3ry, and quaternary structures

(شكل البروتين الثلاثي الأبعاد)

- The term **conformation** is used in protein chemistry to designate the over-all structure and shape of the molecule

اللهم إنك عفوّ تحب العفو فاعفُ عنا

2. Secondary Structure of Proteins (The most common structure)

A. Alpha helix بتظهر بشكل حلزوني بسبب bonds معينة

- It is folding of the polypeptide chain, along its long axis, into specific coiled structure, held together by hydrogen bond

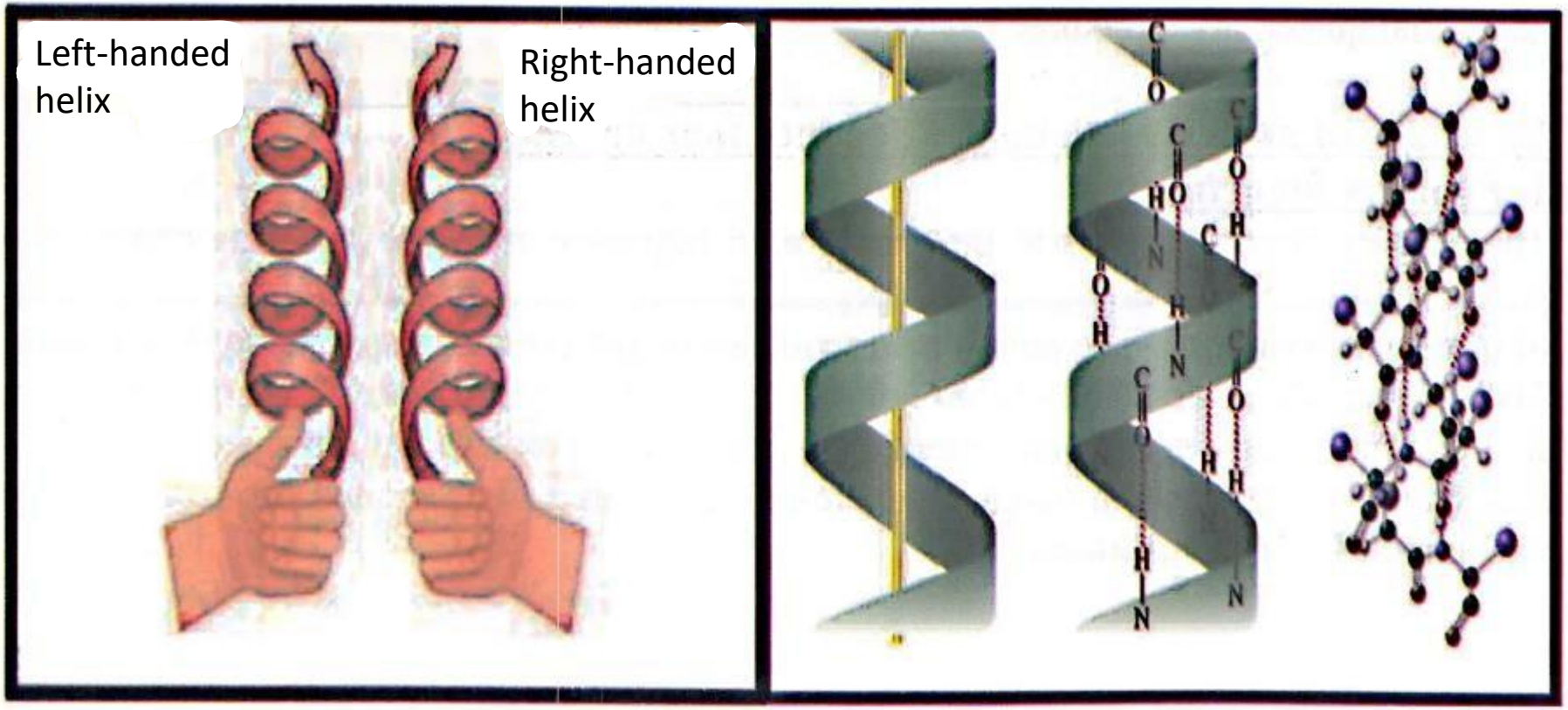
- The alpha-helix is the **most common** and stable conformation for a polypeptide chain.
- It consists of 3.6 amino acids per turn, stabilized by hydrogen bonds between the carbonyl oxygen of one amino acid and the amino hydrogen of the fourth amino acid below (# 1 with # 5, and # 2 with # 6, etc.)

لما يصير بشكل حلزوني بصير الamino acid مقابل الH (في رسمة توضح الرابطة بعد سلايدين) وبنشأ بينهم رابطة بتخليه أقوى و أكثر استقرار, وكل حَلَقَة (turn) بتحتوي على three AA و 0.6 AA (3.6 AA)

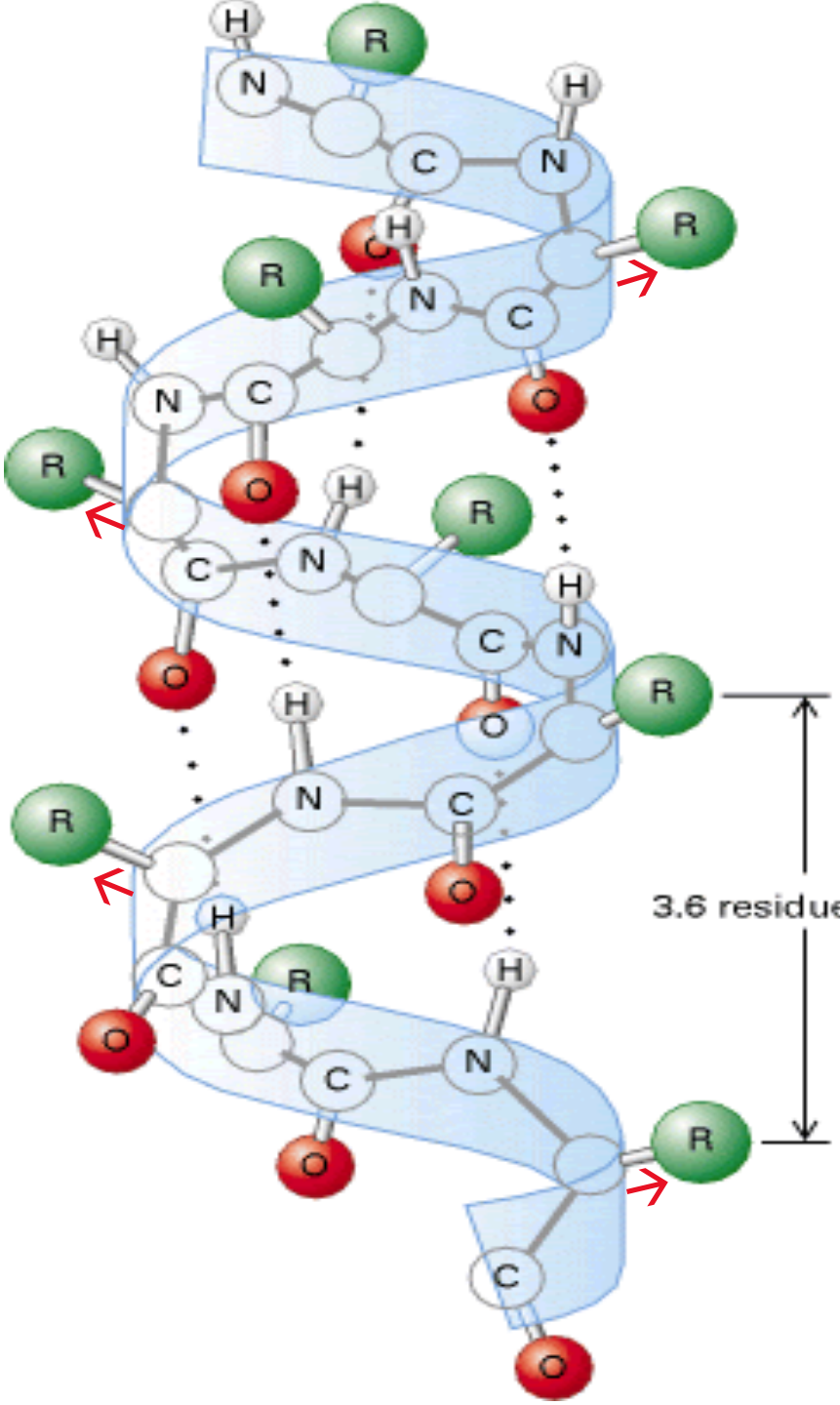
- The side chains of amino acids (R groups) extend outwards from the helix axis والR groups بتكون طالعة خارج الحَلَقَة

The peptide chain is folded in the form of a right handed (clockwise) alpha-helix

(Anti clockwise)



(الR group خارج الhelix)



*كل حلقة بتحتوي على three AA وجزء من AA

Features of alpha helix

- The alpha helix is stabilized by the **intra-chain hydrogen** bonds between the NH groups and C=O groups

والرابطة بتتكون بين الAA لنفس الpolypeptide ف بسميها (intra-chain bond), يعني ما بكون عندي two polypeptides, لأ هو peptide واحد صار بين عناصره bonds

- As each peptide bond participates in the hydrogen bonding, this gives maximum stability to alpha helix

- The R -groups of amino acids project outwards of the helix

- The R groups of some amino acids can disrupt the alpha helical structure e.g. proline, tryptophan, histidine, lysine, arginine, aspartic acid and glutamic acid, due to formation of other types of bonds as ionic bonds or their ring structures disturb the helical formation

اللهم إني أسالك التوفيق والنجاح, في الدنيا والآخرة

B. Beta-pleated sheet

- The polypeptide chains in beta-pleated sheet is almost fully extended

- The chains line up side by side to form sheet and the side chains are above or below the plane of the sheet

ال chain تبعت ال polypeptide بصير لها التفاف
وبتصير أشبه ب two chains ماشيين جنب بعض وبتنشا بينهم الرابطة

- From 2 to 5 adjacent strands of polypeptides may combine and form these structures

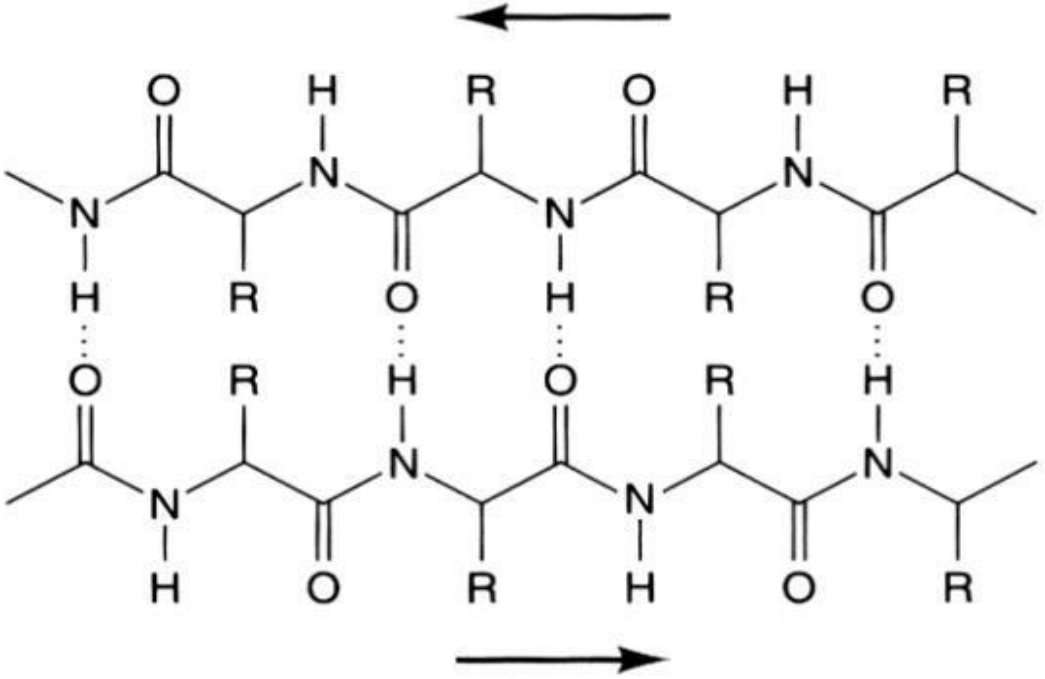
وممكن يلتف أكثر من مرة ويوصل لعدد أقصاه تكوين five chains متجاورة

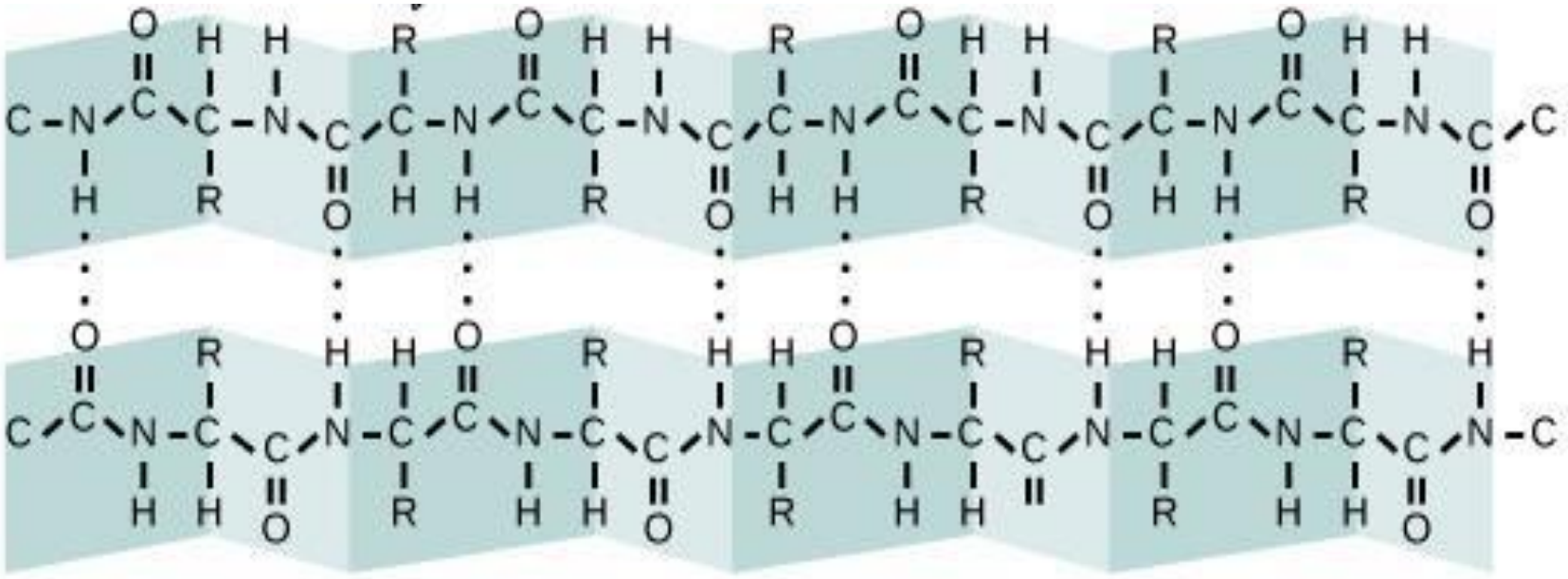
- It is stabilized by hydrogen bonds between NH and C=O groups of neighboring polypeptide segments (**inter-chain hydrogen bond)**

وبما إنه الرابطة بين ال AA لنفس ال polypeptide فهي اسمها inter-chain bond ((بال alpha كانت intra))

- Adjacent strands in a sheet can run in the same direction with regard to the amino and carboxy terminal ends of the polypeptide chain **(parallel)** or in opposite direction **(anti parallel beta sheet)**

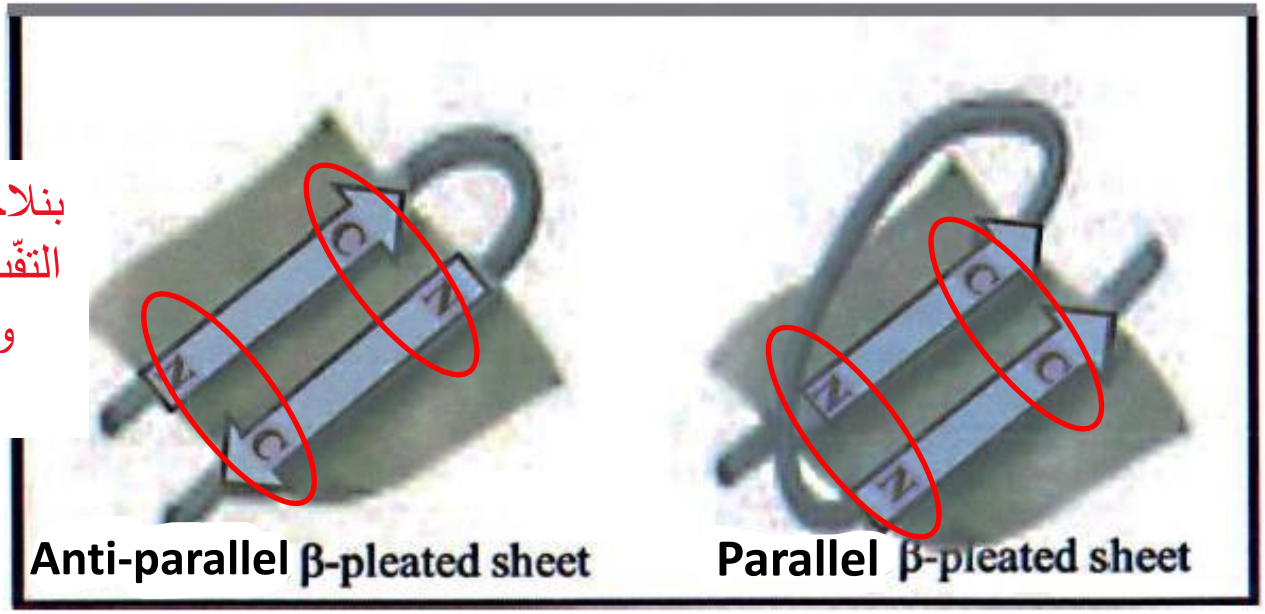
ال parallel بتكون لما ال two chains اللي جنب بعض تكون ال N/C terminus تبعتهم جنب بعض..
ال anti parallel بكون الإلتفاف بطريقة بتخلي ال N/C عكس بعض
(الموضوع موضح أكثر بعد سلايدين)

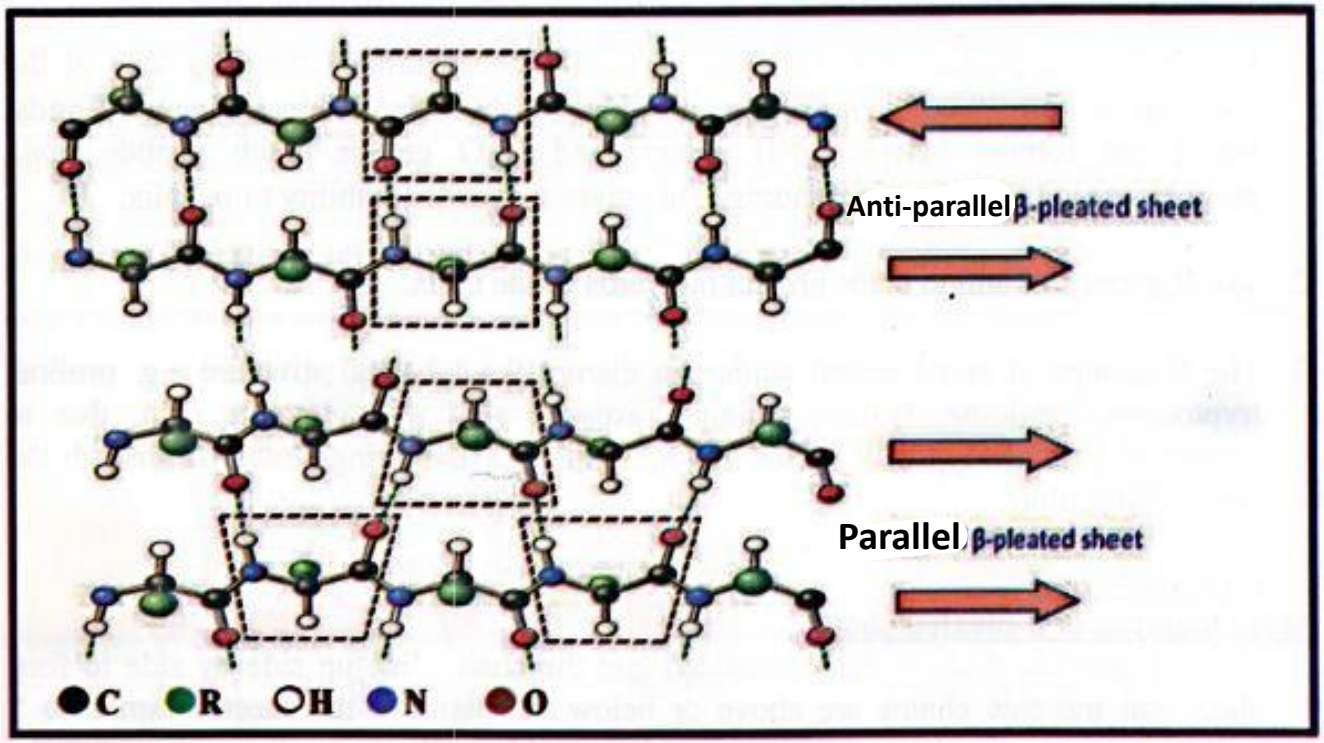




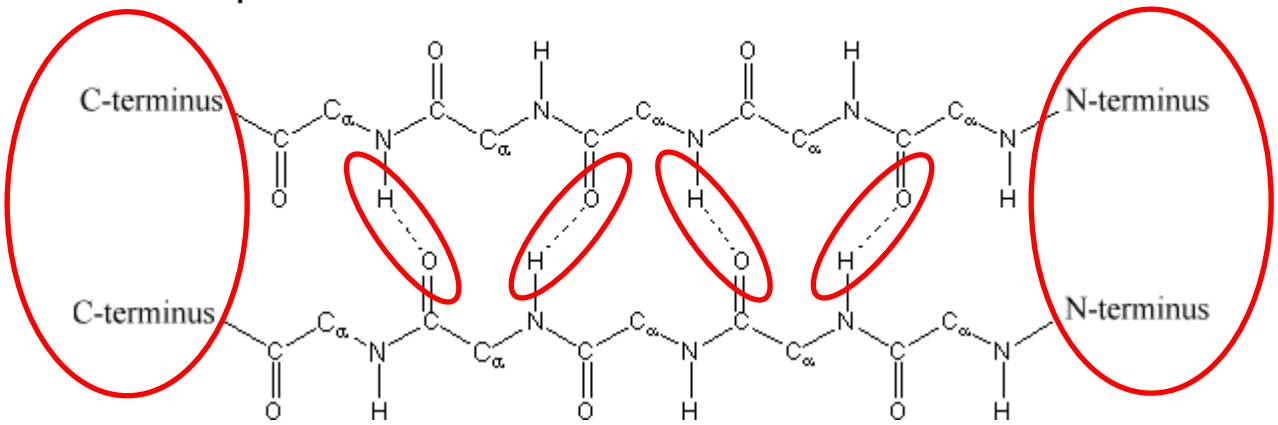
بنلاحظ الطريقة اللي التفّت فيها الchain وخلت الN/C متعاكسات

بنلاحظ الطريقة اللي التفّت فيها الchain وخلت الN/C متجاورات عنفس الجهة



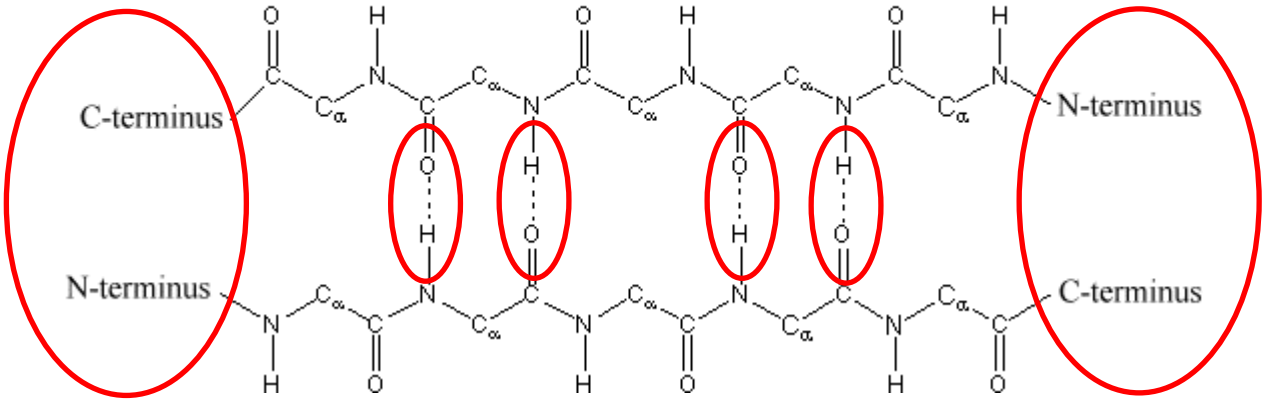


Parallel β Sheet



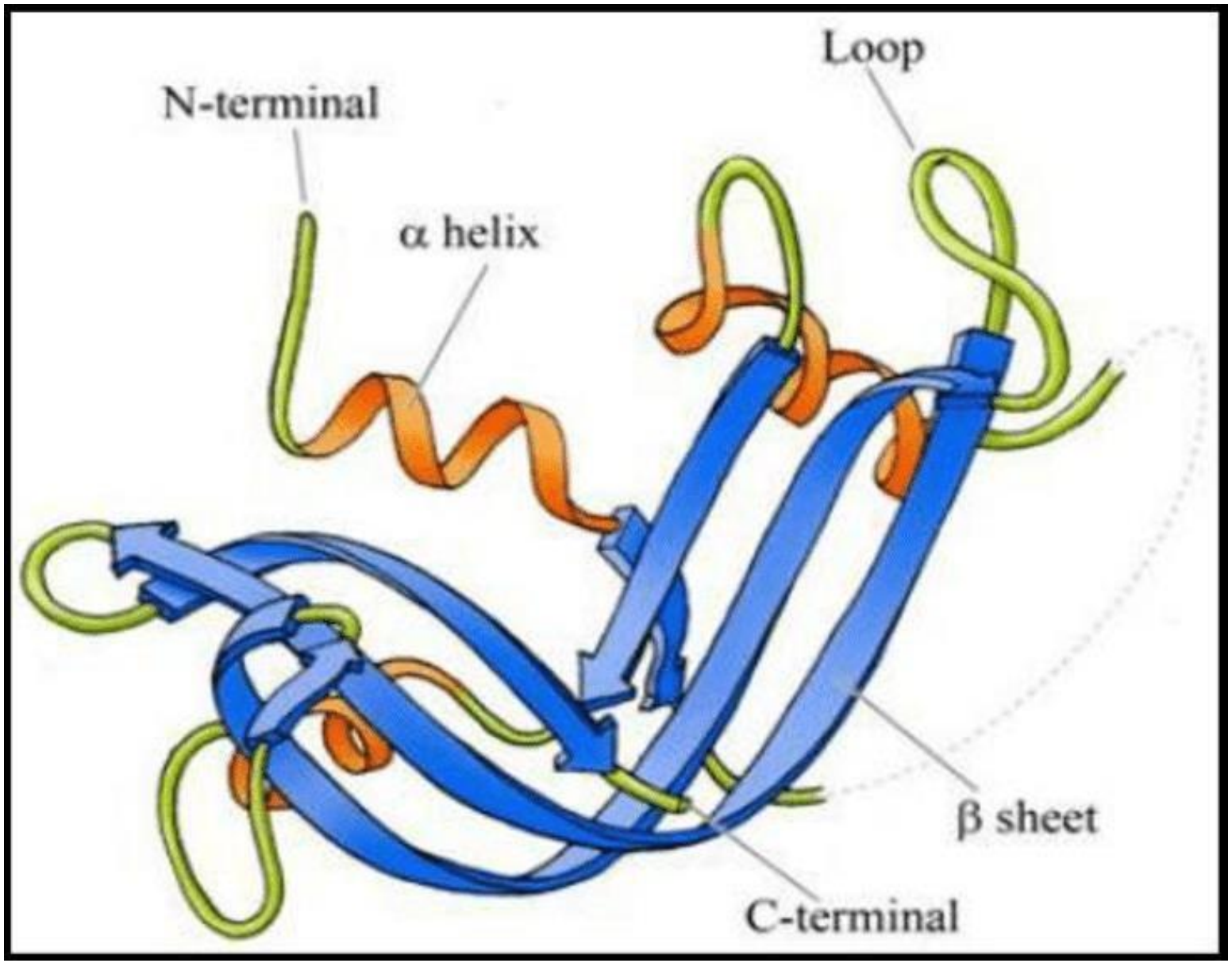
ونلاحظ انه الhydrogen bond بتكون بالadjacent AA (المتجاورة) ما في مسافة كبيرة بينهم (زي ما رح نشوف بالtertiary)

Antiparallel β Sheet



سبحان الله وبحمده, سبحان الله العظيم

واحيانا بكون عنا alpha و beta مع بعض بنفس البروتين



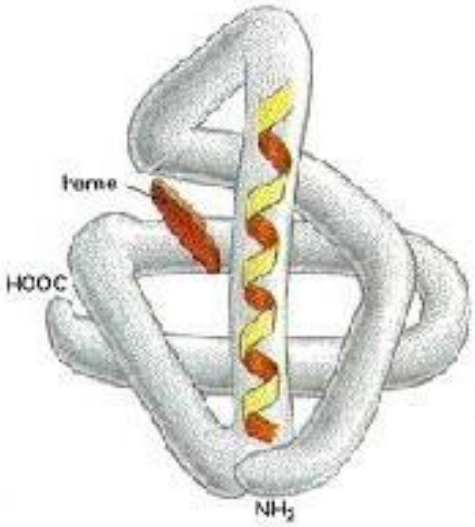
3. Tertiary Structure

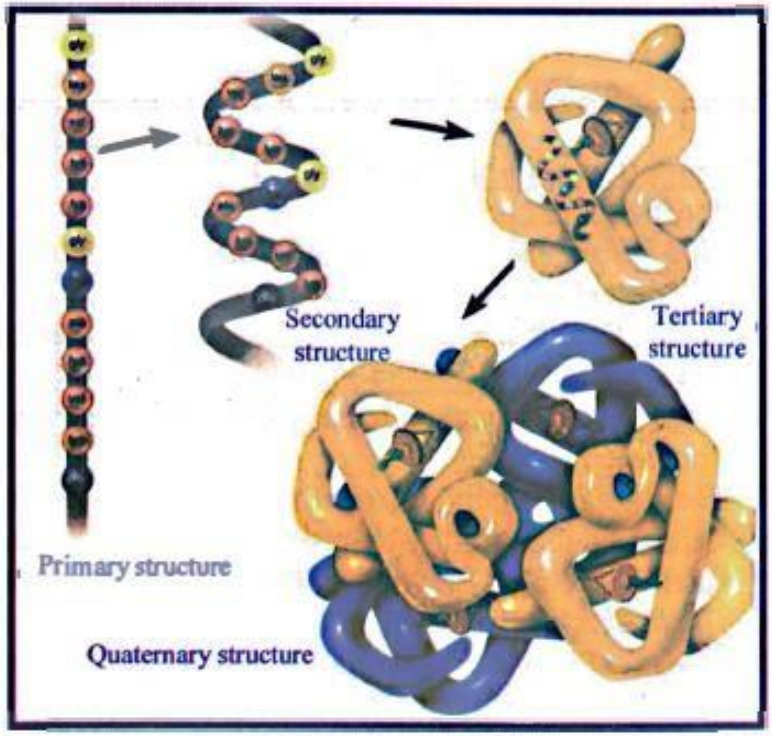
الامور اللي بوخذها بعين الإعتبار بتشمل الsequence للAA (زي الprimary) وكيف ترتيبهم alpha ولا beta (زي الsecondary) والtertiary بوصف الطريقة "المكعبلة" اللي بتتشكل فيها الchain

- Is a description of the way the whole chain (including the secondary structures) folds itself into its final 3-dimensional shape.

Tertiary Protein Structure

- Alpha helix or beta sheet is folded into a specific 3-dimensional shape
- Shape is stabilized by various interactions among the R-groups of the polypeptide chain





What holds a protein into its tertiary structure?

- **Interactions between the side chains - the "R" groups**

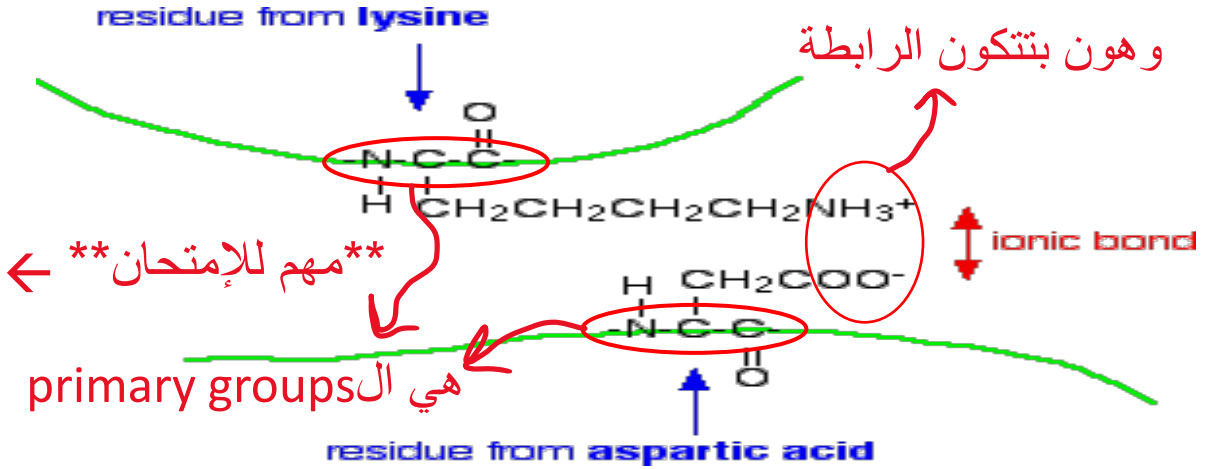
والbonds بين الfar AA, يعني لو مسكنا الchain وفردناها رح نكتشف انه اللي مرتبطين مع بعض بينهم مسافة كبيرة, على عكس الsecondary اللي كانت روابطه ما في بينها مسافة كبيرة

- ***Ionic interactions:***
  - These bonds are formed between oppositely charged groups of amino acid **side chains** وفي أكثر من نوعية bonds بتحول الchain من secondary لtertiary ومنها الionic bonds
  - Some amino acids (such as aspartic acid and glutamic acid) contain an extra -COOH group. Some amino acids (such as lysine) contain an extra -NH2 group.

وبتتكون بين acidic AA و basic AA, بحيث تواجدهم دائما بترك احتمال ظهور البروتين بال tertiary structure

  - e.g. the epsilon-amino groups of lysine is positively charged and second (non-alpha) carboxyl group of aspartic acid is negatively charged

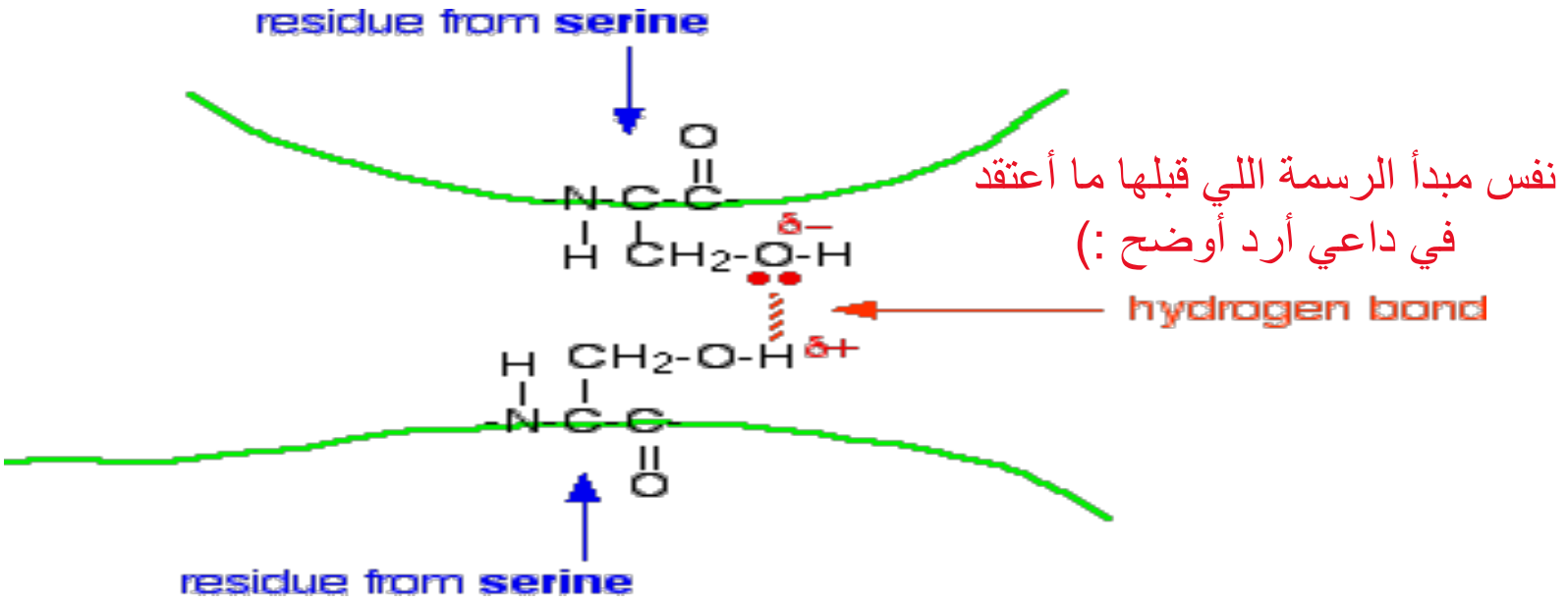
والرابطة هاي ما إلها أي علاقة بالprimary carboxyl و primary amino groupsال لإنهم أصلا متصلات ببعض عشان يعملوا الchain , الرابطة بتكون عالgroups الإضافية اللي بتعطي المركب شحنته السالبة أو الموجبة



➢ *Hydrogen bonds*

- **Notice that we are now talking about hydrogen bonds between side groups - not between groups actually in the backbone of the chain.**
- **For example, the amino acid serine contains an -OH group in the side chain. You could have a hydrogen bond set up between two serine residues in different parts of a folded chain.**

- **For example, the amide group of glutamine and asparagine,**



نفس مبدأ الرسمة اللي قبلها ما أعتقد
في داعي أرد أوضح :)

سبحان الله وبحمده, عدد خلقه, و زِنة عرشه, ومداد كلماته

- **Disulfide bond (S-S):** between 2 cysteine residues, forming cystine

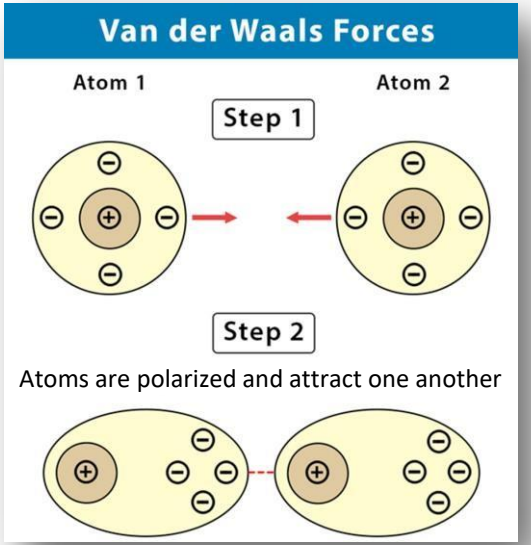
هاي الbond قوية جدا (الأقوى بينهم)..
وكثير مهمة بالinsulin

هي مكتوبة bond لكن في الحقيقة هي interaction

- **The hydrophobic bond:** between the non polar hydrophobic side chains of neutral branched chain amino acids as **valine**

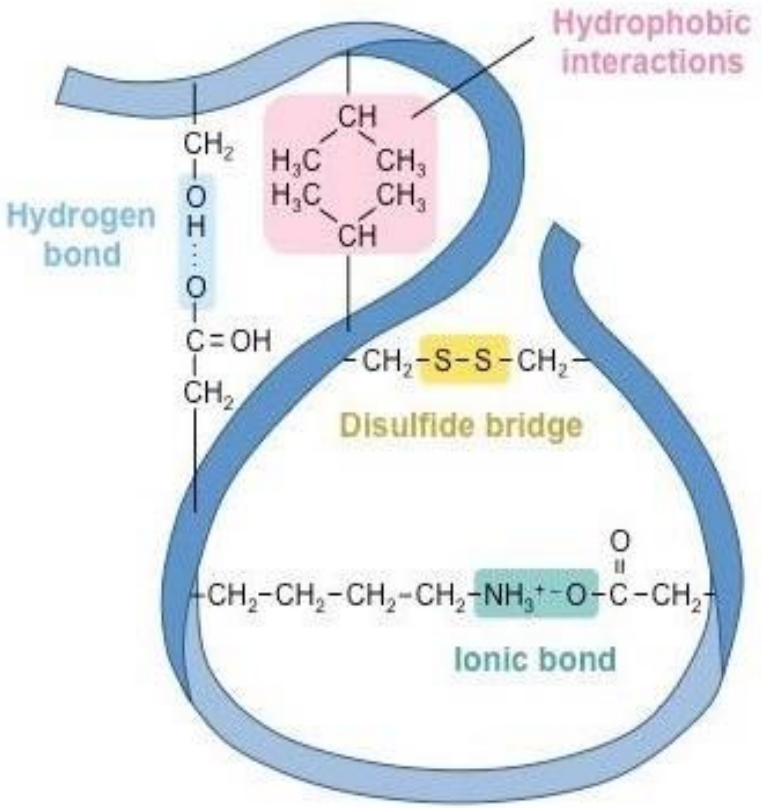
ومبدأها إنه الhydrocarbon chains اللي هي hydrophobic بتصير تتجمع مع بعض عشان تبعد عن الماء, بدون ما يصير أي روابط بينها هي بس بتتج مع بعض, وبتصير أكثر اشي بالbranched chain AA اللي فيهم methyl groups كثير ف بتجمعوا حول بعض

No chemical electronic bond

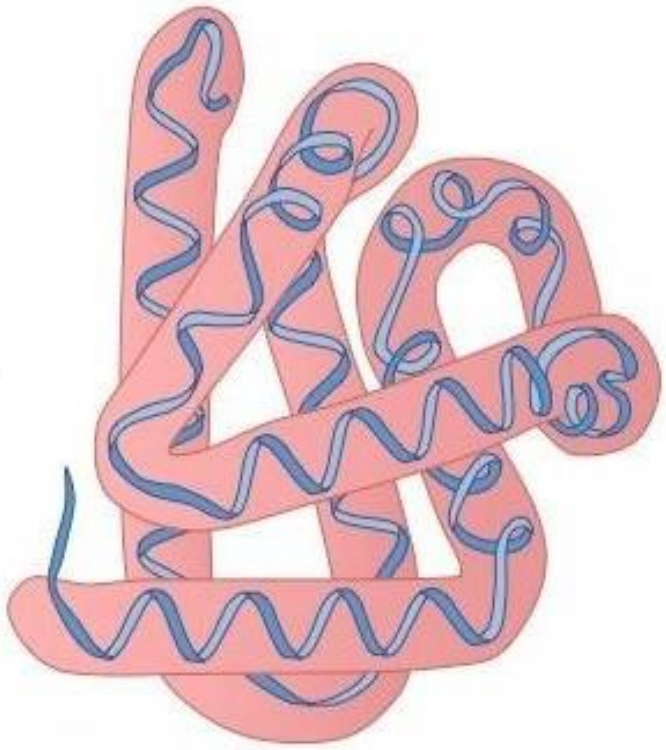


- **Van der Waals interactions:** These weak interactions also contribute to the stability of proteins

ما بتكوّن bonds بس اللي بصير إنه الأطراف الoppositely charged بصيروا يقربوا ويلزقوا ببعض, وهو جدا ضعيف بس بسبب كثرتهم بعطوا قوة



Types of side chain interactions



Overall 3D shape (3° Structure)

Tertiary Structure

عبارة عن عدة polypeptide chains جنب بعض,
وهاض يعني إنه كل أشكال الbonds والstructures
اللي مرّت ممكن نلاقيها هون

4.Quaternary Structure

- Some globular proteins are composed of 2 or more polypeptide chains; each is called a subunit or monomer

- These proteins are called **oligomeric proteins.** An example is hemoglobin, which is composed of 4 polypeptide chains (it is a tetramer)

(Tetra = 4 chains)

- Each of these subunits has its 1ry, 2ry and tertiary structures

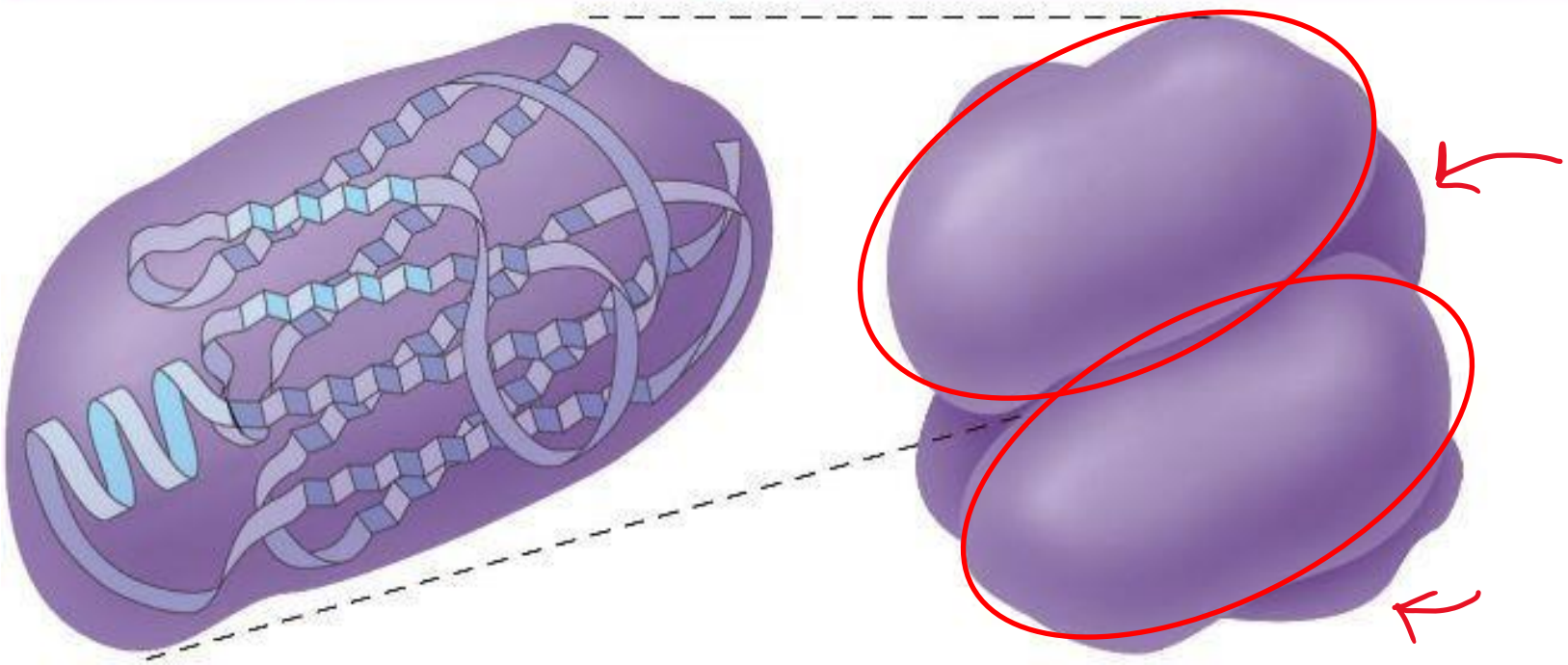
- **The quaternary structure describes the spatial relationships between the separate subunits.**

- The forces stabilizing the quaternary structure are similar to those described for the tertiary structure

طيب أحاول ألخّص الموضوع.. هسا عنا سلسلة طبيعية من الAA بتسلسل معين (هاي الprimary), بعدين
الadjacent AA برتبطوا مع بعض بطريقة تخلي الchain توخذ شكل معين وهي نوعين alpha/beta (هاي
الsecondary), بعدين خلال هاي السلسلة بتنشأ قوى جديدة بتعملي روابط بين الdistant AA وبتخليهم
يوخذوا 3D structure (هاي الtertiary), بعدين بتنشأ نفس النوع من القوى ولكن بين سلسلتين مختلفتين من
الAA , زي الhemoglobin اللي بتكون من 4 polypeptides (هاي الquaternary)

Tertiary Structure

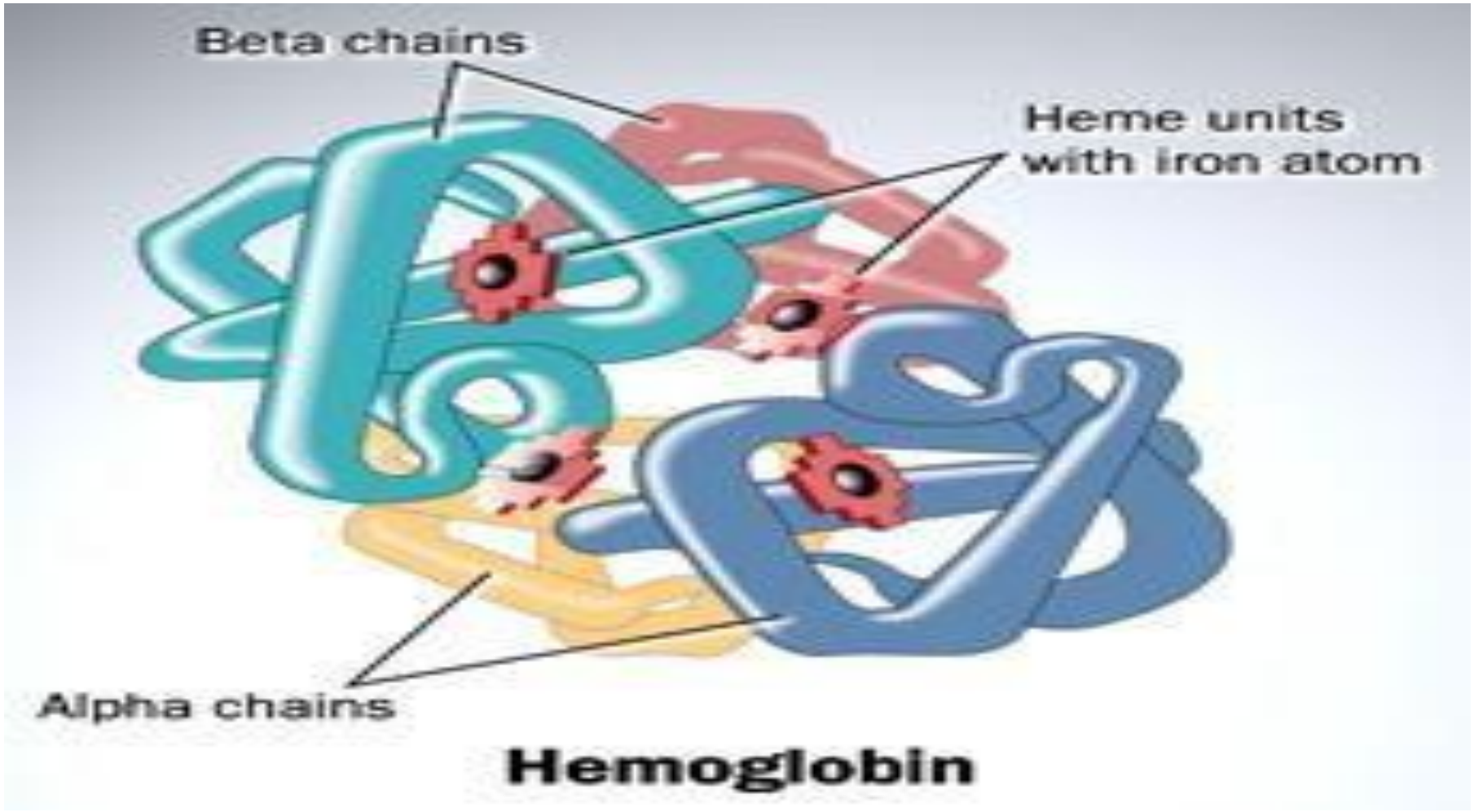
Quaternary Structure



والtertiary عبارة عن secondary
بس الchain أخذت شكل 3D

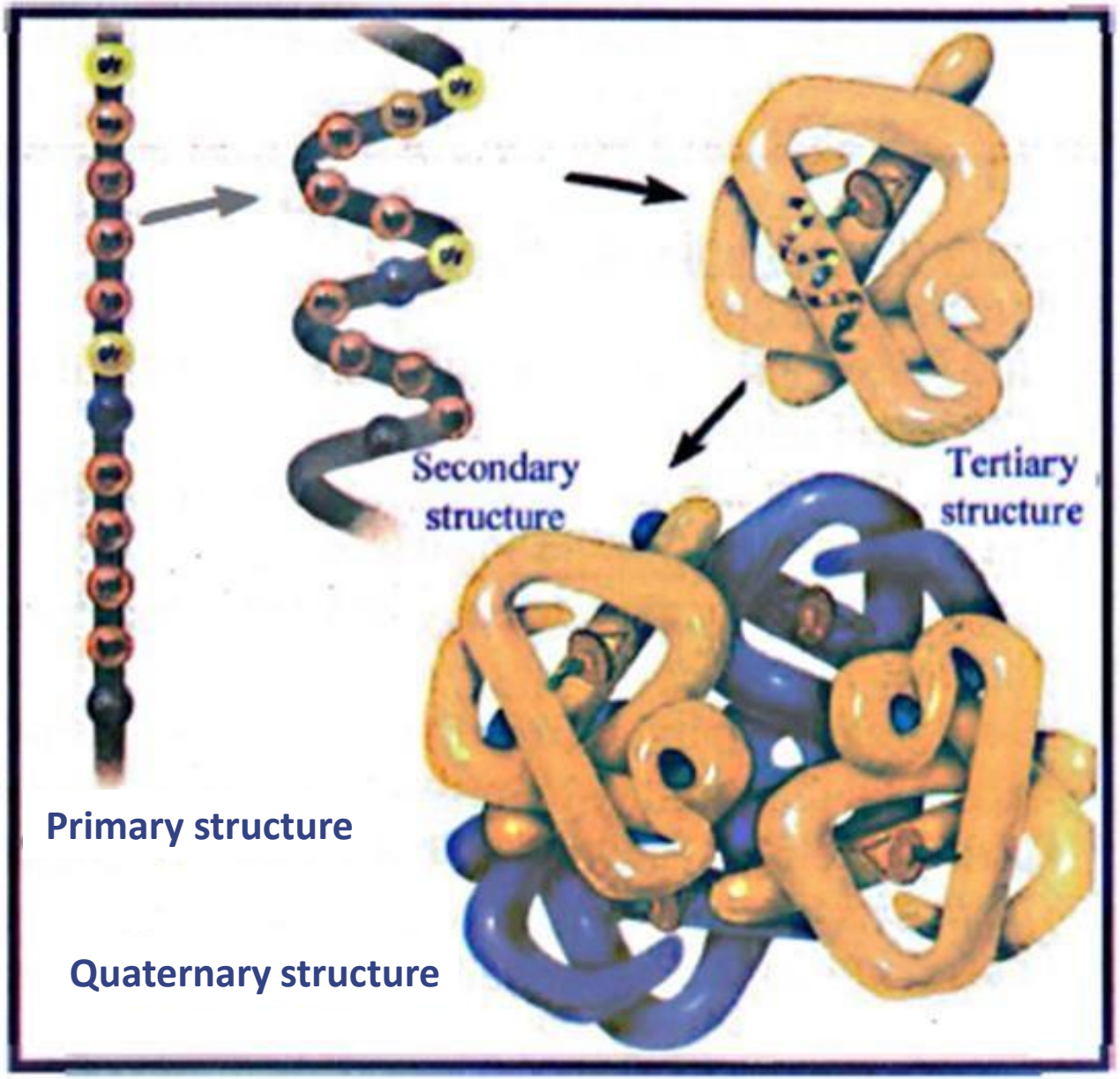
كل واحد من هضول هو tertiary structure لوحده..
بس لما ارتبطوا ببعض تشكّل الquaternary

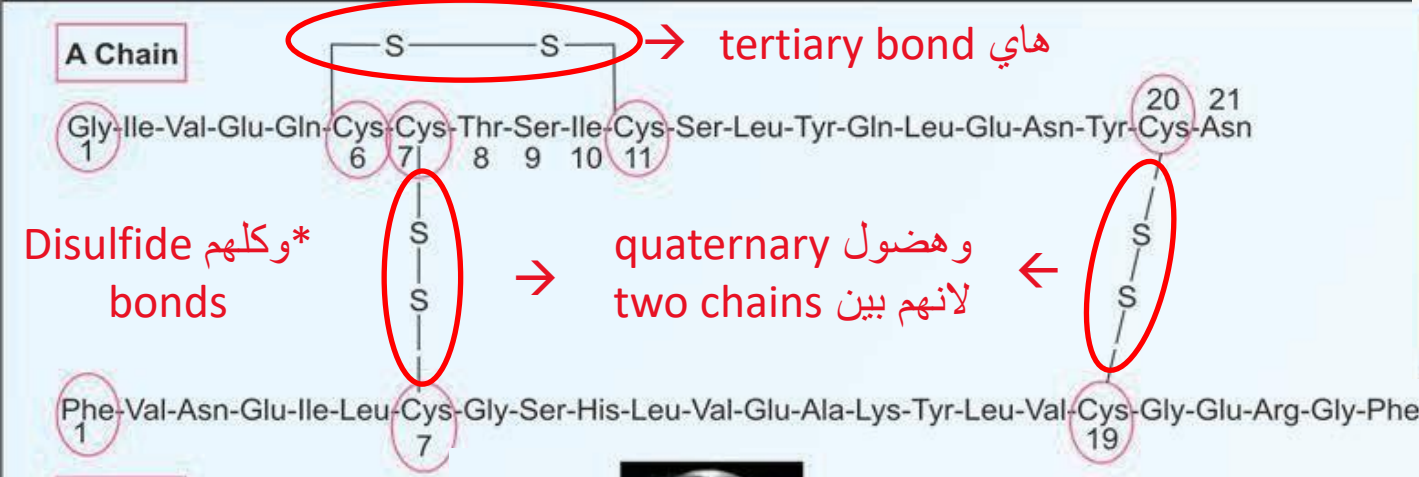
اللهم إني أسألك الهدى والتقى والعفاف والغنى



Hemoglobin

نفس الكلام اللي وضحته قبل كم سلايد برضه ☺





Amino acid substitutions

8	9	10 of A chain	
Ala-	Ser-	Val	(Bovine)
Thr-	Ser-	Ile	(Human)
Thr-	Ser-	Ile	(Pig)
Ala-	Gly-	Val	(Sheep)
Thr-	Gly-	Ile	(Horse)

Frederick Sanger NP 1958 and 1980

بنلاحظ برضه إنه الinsulin مختلف كليّا من كائن للثاني وهاض كله بسبب اختلاف AA واحد أو 2 فقط بالسلسلة

Amino acid composition at 30th amino acid in B chain

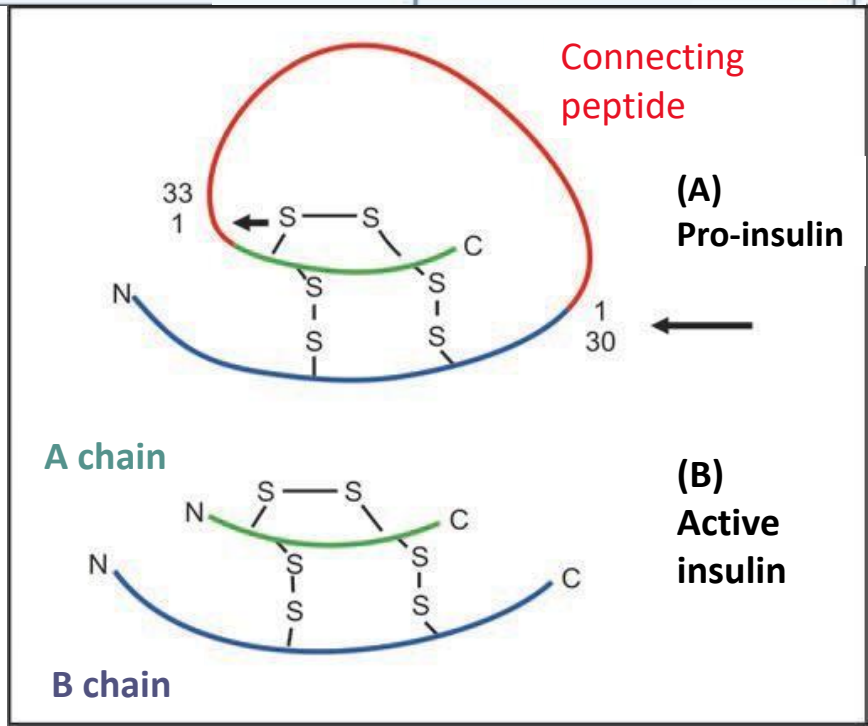
Thr (Human)
Ala (Bovine)
Ala (Pig)

Insulin

مهم للامتحان

لما الinsulin يتصنّع من الpancreas بكون على شكل pro-insulin وبكون في اشي اسمه connecting peptide (أو C peptide اختصارا) بربط بين الtwo chains, ولما يصيرله activation بنفصل الC peptide, وإله استخدامات مفيدة منها إنه نعرف هل الinsulin جاي من الجسم ولا من برا..

هسا قبل الactivation الC peptide بتكون رابطة الchains ببعض, وهاض يعني إنه بالبداية بكون tertiary لإنها كانت chain وحدة, وبس تنفصل بتصير quaternary



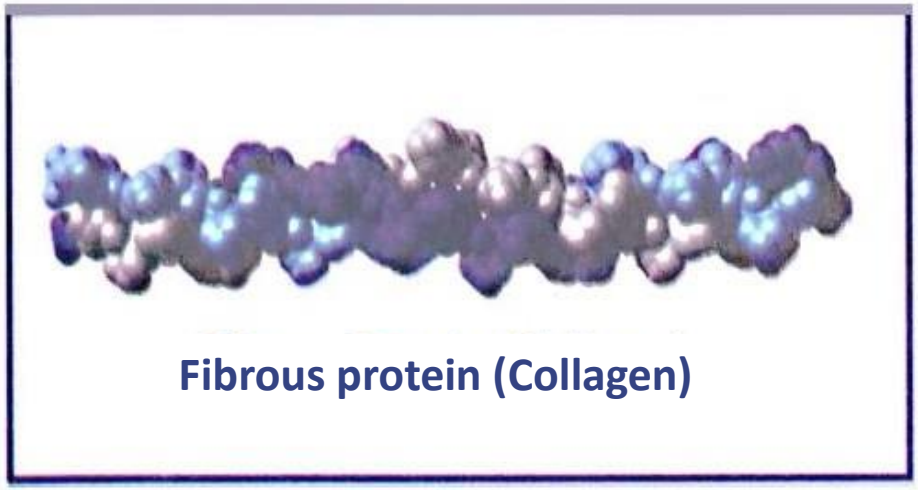
Conformational classification: according to the protein conformation

(Extended)

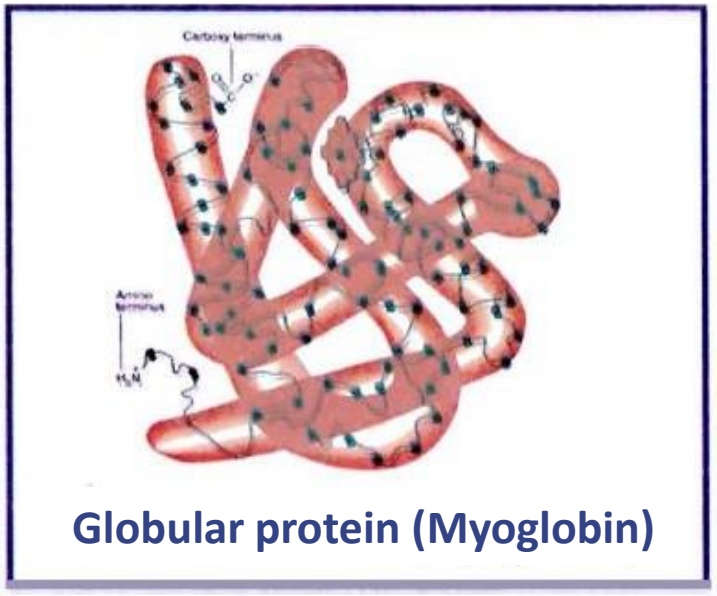
1- Fibrous proteins: They consist of polypeptide chains that are arranged in a parallel form along a single axis yield long fibers or sheets. e.g. collagen, elastin and α-keratin.

II- Globular Proteins: They are tightly folded into compact spherical or globular shapes. e.g. most of enzymes, hemoglobin, many hormones, immunoglobulins and plasma proteins.

كل protein بكون إله شكل معين يتناسب مع وظائفه



Fibrous protein (Collagen)



Globular protein (Myoglobin)

(يعني إنه الproteinيفقد الshape 3D)

Denatured Proteins

- If a protein unfolds and loses its three-dimensional shape i.e: **destruction of the organization (2ry, 3ry and 4ry structures),** it also loses its function

بتم عن طريق تكسير كل الstructures ما عدا الprimary, لإنها بتحتاج ازيمات لتكسيرها

- Caused by shifts in pH (strong acids or alkalis)or temperature, or exposure to X-ray or UV rays

- A common property of denatured proteins, however, is the **loss of biological activity**—e.g., the ability to act as enzymes or hormones.

وفي معظم الأحيان التكسير بكون irreversible (ببعض الأحيان ممكن يكون reversible) و بأدّي لفقدان البروتين لوظيفته, عشان هيك المركّبات والأدوية بكون إلهم طرق حفظ معينة عشان ما يفقدوا فعاليتهم

Read from book

- Chaperones
- Protein conformation and role in disease:
  - Prions
  - Alzheimer's disease
  - Beta-thalassemia

وهضول 3 فقرات بالكتاب رح ييجي عليهم كم سؤال ☺

جواب لسؤال أحد الطلاب بنهاية المحاضرة هسا لو بدنا نضيف insulin من مصدر حيواني غير اللي بتم تصنيعه بالجسم ف لازم نتخلص من الAA المختلف لإنه لو ضل موجود رح يعمل عندي مشاكل, وهاي الطريقة غير مستخدمة عالعموم وما في داعي الها

اللهم إنك عفوّ تحب العفو فاعفُ عنا

Thank You

اللهم إني أستودعك ما درست وقرأت وحفظت وفهمت.. فرُدَّه لي عند حاجتي إليه

وهيك بنكون خلصنا رحلة ال molecular biology.. بتمنى أكون فدتكوا , وبعتذر ع أي تقصير أو نقص سهوًا..

دعواتكم