

Modyfikacje potranslacyjne białek

- Wprowadzenie
- Przeczytaj
- Symulacja interaktywna
- Sprawdź się
- Dla nauczyciela



Modyfikacje potranslacyjne białek

Białka różnią się pełnionymi funkcjami i wielkością – są ponadto poddawane różnym modyfikacjom potranslacyjnym. Zdjęcie przedstawia struktury różnych białek. Od lewej: immunoglobulina (IgG), hemoglobina, insulina, kinaza adenylanowa, syntetaza glutaminianowa.

Źródło: Thomas Spletstoeser, Wikimedia Commons, licencja: CC BY-SA 3.0.

Geny to fragmenty DNA, które zawierają informacje o budowie białek. W procesie transkrypcji na matrycy DNA syntetyzowane jest mRNA, na bazie którego w wyniku translacji na rybosomach dochodzi do syntezy białek. Białka te nie są w pełni funkcjonalne – wymagają modyfikacji potranslacyjnych.

Twoje cele

- Wyjaśnisz znaczenie modyfikacji potranslacyjnej białek.
- Omówisz rodzaje modyfikacji potranslacyjnych białek.

Przeczytaj

Rodzaje modyfikacji potranslacyjnych

Białka powstające w trakcie translacji – by mogły pełnić swoje funkcje w komórce – często wymagają dodatkowych zmian. Możliwości modyfikacji jest wiele – ogólnie dzieli się je na dwa rodzaje:

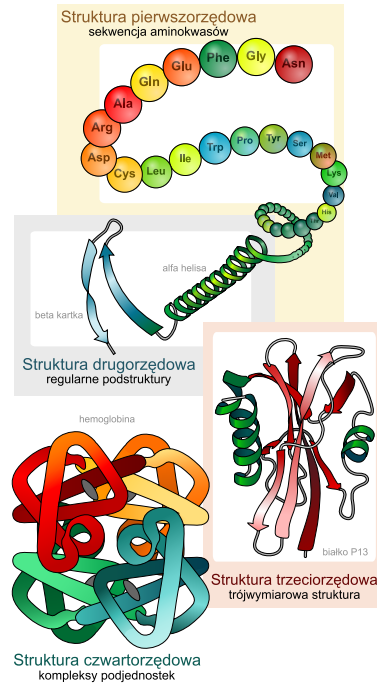
Rodzaje modyfikacji białek.

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Proces powstawania funkcjonalnego białka

Rzędowość struktury białka

Już podczas translacji łańcuch polipeptydowy ulega stopniowemu zwijaniu (fałdowaniu), dzięki czemu białko osiąga strukturę drugo- i trzeciorzędową. Zwijanie to warunkowane jest konkretną sekwencją aminokwasów i tworzeniem się wiązań między łańcuchami bocznymi aminokwasów. Niektóre białka, np. hemoglobina, tworzą strukturę czwartorzędową, kiedy kilka struktur trzeciorzędowych łączy się ze sobą. Więcej informacji na ten temat w materiale: [Struktury przestrzenne białek](#).



Schemat przedstawiający rzędowość struktury białka.
Źródło: Wikimedia Commons, domena publiczna.

Białka opiekuńcze

Dalsze modyfikacje

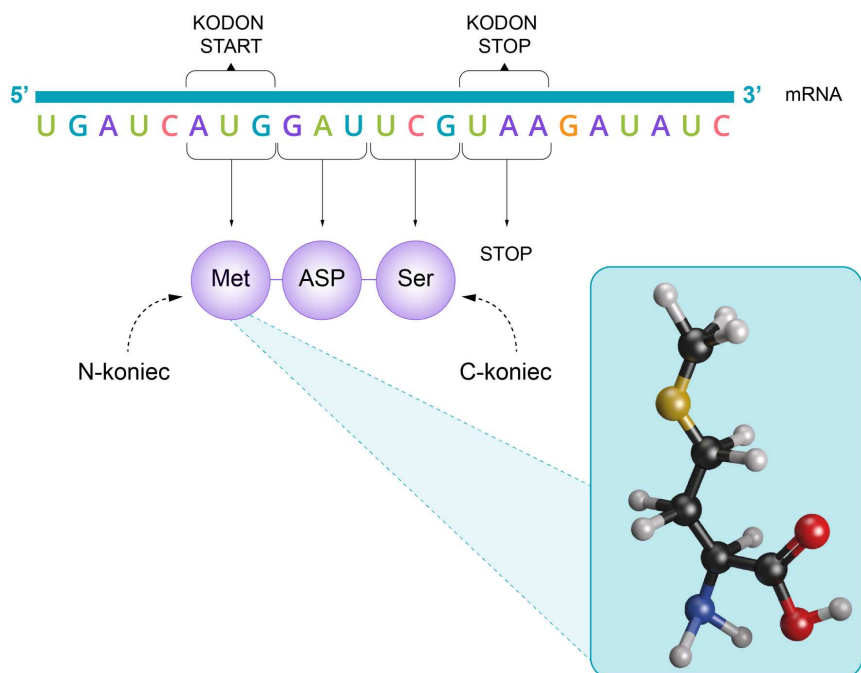
Przykłady obróbki potranslacyjnej białek

Nieodwracalne modyfikacje białek

Usunięcie metioniny z N-końca peptydu

Jedną z głównych modyfikacji potranslacyjnych jest **usunięcie metioniny z N-końca polipeptydu**. Każde białko powstające w komórce posiada ten aminokwas na N-końcu, co wynika z funkcji „START” kodującego metioninę kodonu AUG w procesie translacji.

Większość białek nie potrzebuje tego aminokwasu na końcu łańcucha, dlatego jest on usuwany przez odpowiednie [proteazy](#). Proces ten jest nieodwracalny.

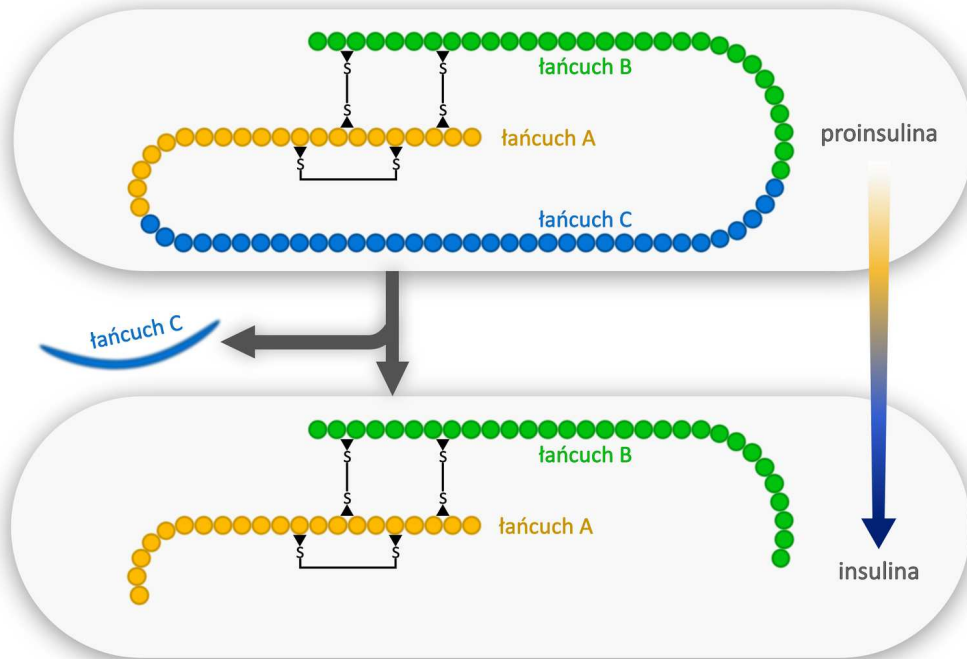


Ilustracja przedstawia fragment mRNA, który koduje trzy aminokwasy: metioninę (Met), kwas asparaginowy (Asp) i serotoninę (Ser), oraz strukturę przestrzenną metioniny kodowanej przed kodon start.

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Częściowa proteoliza

Inny rodzaj modyfikacji, czyli **częściowa proteoliza**, zachodzi w aparacie Golgiego i polega na usunięciu N-końcowego fragmentu polipeptydu, co ułatwia białku przyjęcie aktywnej [konformacji](#). Odcinany fragment łańcucha jest dłuższy niż ten, który usuwany jest z metioniną. Podobnej modyfikacji ulega insulina: ze środka polipeptydu usuwanych jest kilka aminokwasów. Częściowa proteoliza jest charakterystyczną modyfikacją dla wielu hormonów i proteaz. Proces ten należy do grupy modyfikacji nieodwracalnych.

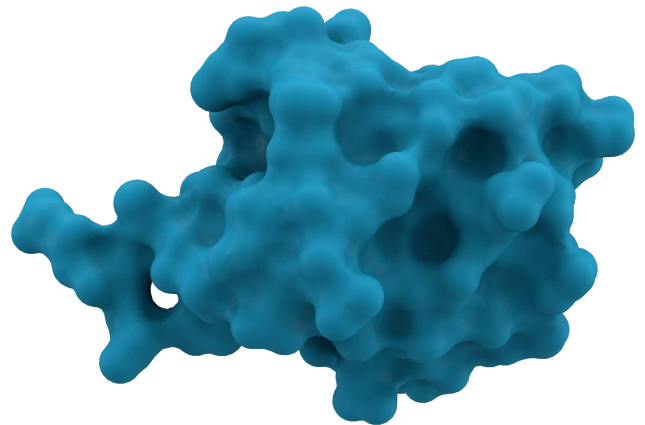


Schemat przedstawiający przemianę proinsuliny w insulinę. Funkcjonalność insuliny zależy od proteolitycznego cięcia w obrębie łańcucha C. Odcięcie tego fragmentu białka skutkuje przyjęciem prawidłowej konformacji oraz aktywności przez insulinę.

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Poliubikwitynacja

Jeżeli białko zostało nieprawidłowo zbudowane, musi zostać rozpoznane i zdegradowane. Sygnałem do rozpoczęcia degradacji białka jest **poliubikwitynacja**, czyli przyłączenie przez [ligazę ubikwitynową](#) polimerów [ubikwityny](#) do polipeptydu. Białka znakowane ubikwityną rozkładane są przez proteasom.



Komputerowy model ubikwityny.

Źródło: Thomas Splettstoesser, Wikimedia Commons, domena publiczna.

Więcej o degradacji białek znajdziesz w e-materiale pt. *Proteasomy – komórkowi niszcyciele białek*.

Przyłączenie kotwicy GPI

Białka, które mają zostać zakotwiczone w błonie komórkowej od strony zewnętrznej, zostają wyposażone w tzw. **kotwicę GPI (glikozylofosfatydyloinozytolową)**, która ułatwia ich stabilne utrzymanie w strukturze błony. Ten typ modyfikacji zachodzi w siateczce śródplazmatycznej szorstkiej.

Jest to modyfikacja odwracalna. Białka związane błoną przez kotwicę GPI mogą zostać uwolnione przez fosfolipazy.

Ciekawostka

Defekty kotwic glikozylofosfatydyloinozytolowych skutkują rzadkim schorzeniem: napadową nocną hemoglobinurią, polegającą na rozpadzie erytrocytów głównie przy niskim pH krwi występującym podczas snu.



Zdjęcie mikroskopowe pokazujące, że erytrocyty stanowią prawie połowę objętości krwi.

Mikroskop fluorescencyjny, powiększenie 1000×.

Źródło: ZEISS Microscopy, Flickr, licencja: CC BY-NC-ND 2.0.

Fosforylacja i defosforylacja

Najczęściej spotykaną modyfikacją białek jest **fosforylacja** łańcuchów bocznych aminokwasów. Jest to reakcja przyłączania reszty fosforanowej z nieorganicznego fosforanu. Dołączenie przez [kinazy](#) grupy fosforanowej do białka może doprowadzić do zmiany kształtu białka, przyczyniając się np. do odsłonięcia bądź zamaskowania centrum aktywnego.

Wiele etapów ekspresji genów i szlaków przekazywania sygnałów powiązanych jest z potranslacyjną modyfikacją białek przez fosforylowanie. Na przykład na drodze fosforylacji regulowane jest działanie enzymów o aktywności [acetylotransferaz](#) i [deacetylaz](#).

Defosforylacja jest procesem odwrotnym do fosforylacji. Polega na odszczepieniu reszty fosforanowej od cząsteczki białka przez [fosfatazy](#).

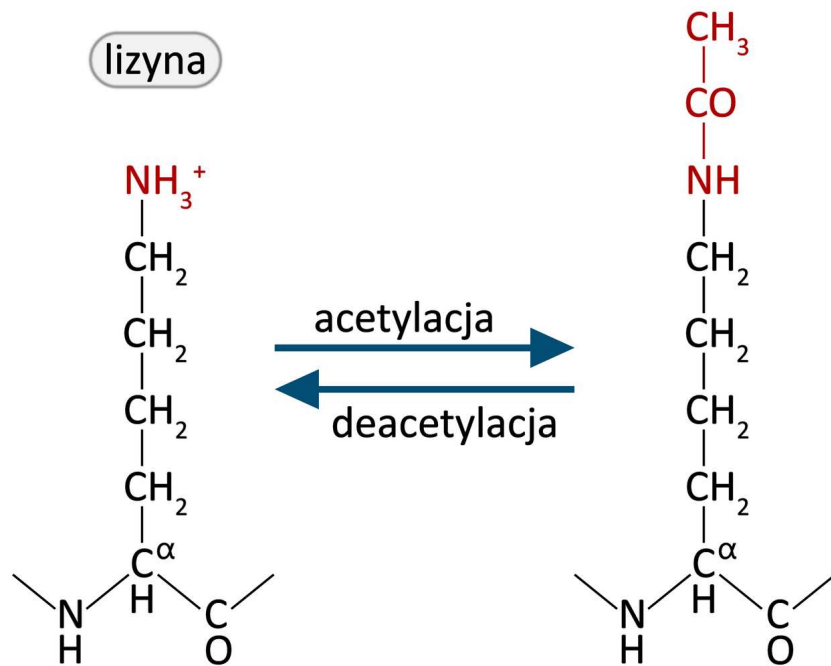
Acetylacja, deactylacja, metylacja i demetylacja

Acetylacja to modyfikacja potranslacyjna polegająca na przyłączeniu grupy acetylowej ($\text{CH}_3\text{-C(O)-}$) do białka przez [acetylazę](#). **Deactylacja** jest procesem odwrotnym do acetylacji. Polega na odszczepieniu grupy acetylowej od cząsteczki białka przez deactylazy.

Metylacja to modyfikacja potranslacyjna polegająca na przyłączeniu grupy metylowej ($-\text{CH}_3$) do białka przez [metylotransferazę](#). Demetylacja jest procesem odwrotnym do metylacji. Polega na odszczepieniu grupy metylowej od cząsteczki białka.

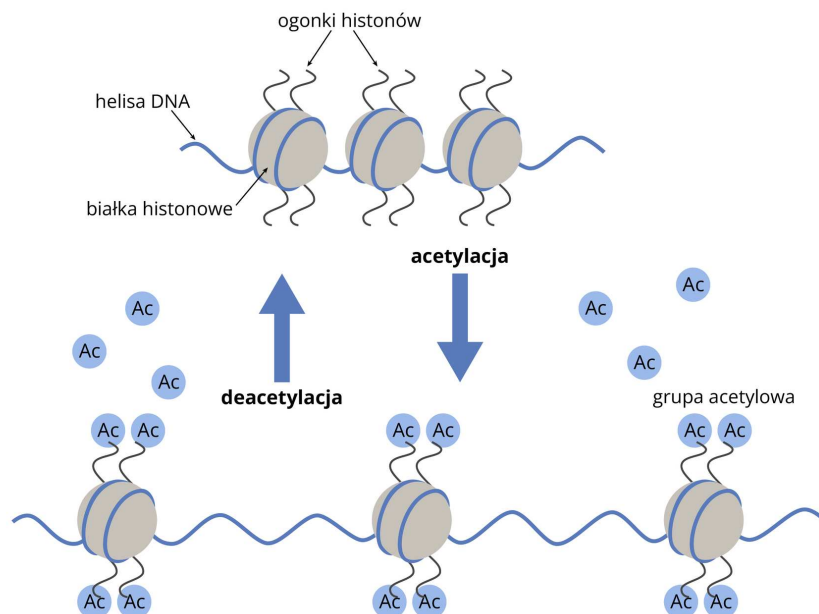
Procesom tym poddawane są głównie białka jądrowe, zwłaszcza histony – białka uczestniczące w upakowaniu DNA w chromatynie i chromosomach oraz w regulacji ekspresji genów. Jest to związane z ich funkcją w obrębie chromatyny.

Deactylacja lizyny w histonie prowadzi do zagęszczenia chromatyny i odwrotnie: acetylacja powoduje jej rozluźnienie.



Acetylacja i deacetylacja aminokwasu – lizyny to mechanizm kontroli ekspresji genów. Proces schematycznie przedstawiono na przykładzie lizyny wyodrębnionej z łańcucha polipeptydowego, przez co widoczne są części wiązania peptydowego przy grupach aminowej oraz karboksylowej.

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.



Histony w warunkach *in vivo* ulegają acetylacji i deacetylacji w resztach lizyn. Intensywnej acetylacji ulegają te histony, które są związane z aktywnie transkrybowanymi genami.

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o. Na podstawie: D. Pons i inni, *Epigenetic histone acetylation modifiers in vascular remodelling: new targets for therapy in cardiovascular disease*, „European Heart Journal”, t. 30, nr 3, 2009., tylko do użytku edukacyjnego.

Ważne!

Mimo że odkrycie acetylacji dotyczyło modyfikacji histonów, dziś wiemy, że acetylacja to główny sposób regulacji aktywności wszystkich białek. Ponad 2000 różnych białek u ssaków podlega regulacji przez acetylację. Jest to modyfikacja niezwykle istotna dla metabolizmu.

Ubikwitynacja i deubikwitynacja

Ubikwitynacja, czyli przyłączenie ubikwityny do białka może wiązać się z regulacją konkretnej funkcji białka i zmianą jego aktywności. Na przykład ubikwitynacja histonów H2A i H2B prowadzi do zmiany ekspresji genów w określonym regionie chromatyny. Ubikwitynacja PCNA, białka zaangażowanego w replikację DNA, jego naprawę i regulację cyklu komórkowego, prowadzi do zmiany jego funkcji i powoduje wybór różnych ścieżek naprawy uszkodzonego DNA.

Glikozylacja

Zapamiętaj!

Glikozylacja może być zarówno modyfikacją nieodwracalną, jak i odwracalną. Warunkuje aktywność niektórych białek, innym jedynie ułatwia dojrzewanie, a także chroni przed degradacją proteolityczną.

Białka mogą być modyfikowane poprzez przyłączenie do nich węglowodanów, które połączone są odwracalnie przez wytworzenie wiązania glikozydowego. Wskutek **glikozylacji** powstają **glikoproteiny**. Ta modyfikacja ułatwia segregację białek i kierowanie ich do właściwych sektorów komórki. W zależności od miejsca przyłączenia cząsteczki cukrowej wyróżnia się N-glikozylację (wiązanie tworzy się z udziałem atomu azotu w aminokwasie) oraz O-glikozylację (wiązanie glikozydowe tworzone jest poprzez grupę hydroksylową aminokwasu, najczęściej seryny lub treoniny). Glikozylacja może zachodzić równolegle z translacją (N-glikozylacja). Procesem ściśle potranslacyjnym jest O-glikozylacja w aparacie Golgiego.

Słownik

acetylaza

enzym przenoszący grupę acetylową na białka

acetylotransferazy

enzymy z klasy transferaz, przenoszące grupy acylowe z acetylokoenzymu A na różne związki organiczne; acylotransferazy biorą udział m.in. w przemianie lipidów (rozpad i biosynteza kwasów tłuszczowych oraz biosynteza mono-, di- i triglicerydów), a także katalizują biosyntezę acetylocholin

chaperon

białko opiekuńcze, wspomagające prawidłowe zwijanie lub fałdowanie białka

deacetylazy

enzymy usuwające grupy acetylowe z białek

fosfatazy

enzymy należące do hydrolaz, które odłączają grupy fosforanowe od białek, w efekcie czego następuje defosforylacja cząsteczki

kinaza

enzym przenoszący grupy fosforanowe ze związków wysokoenergetycznych na białka z wytworzeniem ich pochodnych fosforanowych

konformacja białka

struktura przestrzenna białka

kotwica GPI (glikozylofosfatydyloinozytolowa)

glikolipid przyłączany do C-końca białka w celu jego zakotwiczenia w błonie komórkowej

ligaza ubikwitynowa

enzym przyłączający cząsteczki ubikwityny do białka docelowego poprzez wiązanie izopeptydowe

metylotransferaza

enzym przenoszący resztę metylową na białka

ubikwityna

mały peptyd komórek eukariotycznych, przyłączany do białek kierowanych do degradacji oraz modyfikujący aktywność i lokalizację białek

proteazy, enzymy proteolityczne, peptydazy

enzymy z grupy hydrolaz, katalizujące proces proteolizy, czyli hydrolizę wiązań peptydowych

Symulacja interaktywna

Symulacja 1






Zasób interaktywny dostępny pod adresem <https://zpe.gov.pl/a/D19GmqBOI>

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Polecenie 1

Polecenie 2

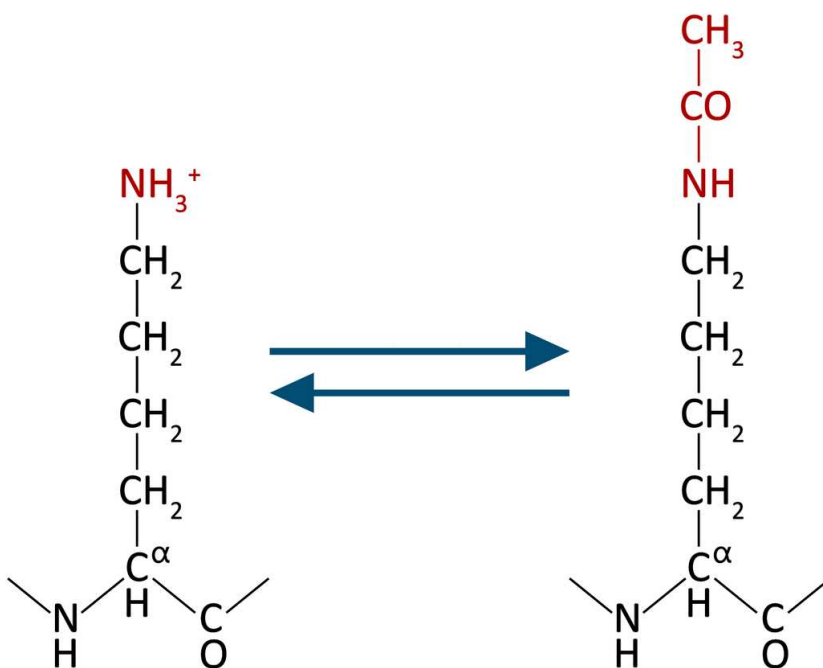
Sprawdź się

Pokaż ćwiczenia:   

Ćwiczenie 1



Ćwiczenie 2



Źródło: Ben Mills, Wikimedia Commons, domena publiczna.

Ćwiczenie 3



Ćwiczenie 4



Ćwiczenie 5



Ćwiczenie 6



„Wrodzone choroby metaboliczne (ang. *inborn errors of metabolism* – IEM) stanowią grupę chorób uwarunkowanych genetycznie (w większości monogenowych), w których defekt dotyczy każdej komórki [...]. Stosunkowo nową i najbliższą procesom fizjologicznym metodą postępowania terapeutycznego jest leczenie „naprawcze”, mające na celu poprawę struktury nieprawidłowo sfałdowanych białek, skoncentrowane zwłaszcza na przywracaniu aktywności endogennych enzymów. Ze względu na różną specyfikę chorób nie zawsze to postępowanie jest możliwe. Jednakże niektóre defekty można tak skorygować i przywrócić funkcję białka (najczęściej enzymu), co mogłoby nawet usunąć zaistniałe skutki (objawy kliniczne), częściej natomiast zahamować rozwój choroby. Taką rolę pełnią chaperony farmakologiczne (ang. *pharmacological chaperon therapy* – PCT) [...]. Chaperony (ang. *chaperone* – opiekun) to białka opiekuńcze występujące naturalnie, odpowiedzialne m.in. za prawidłowy przebieg procesu fałdowania innych białek celem uzyskania ich najkorzystniejszej energetycznie konformacji (molekularne chaperony) [...]. Chaperonami farmakologicznymi nazywamy cząsteczki o niskiej masie cząsteczkowej, które wywierają swoje działanie, tj. przywracają prawidłową konformację nieprawidłowo sfałdowanych białek, poprzez selektywne wiązanie z docelowymi białkami, najczęściej enzymami, znacznie rzadziej transporterami czy receptorami”.

Źródło: Lipiński, P., Jezela-Stanek, A., Tylki-Szymańska, A. (2022). Stosowanie farmakologicznych chaperonów w leczeniu wrodzonych chorób metabolicznych. *Postępy biochemii*, 68(3), s. 255-263.

Ćwiczenie 7



Ćwiczenie 8



Białka RAS odgrywają kluczową rolę w regulacji wzrostu i różnicowania się komórek.

Mutacje genów *Ras* są stwierdzane w około 30% nowotworów u ludzi. Prowadzą one do produkcji białek RAS, które są trwale aktywne i nieustannie stymulują komórki do podziałów, nawet przy braku sygnału.

Białka RAS łączą się z błoną komórkową. Proces ten zależy od farnezytacji, modyfikacji potranslacyjnej, w wyniku której grupa izoprenylova jest dodawana do reszty cysteiny. Reakcja ta przebiega z udziałem transferazy farnezylowej.

Źródło: P. Odeniyide i in., 2022, *Targeting farnesylation as a novel therapeutic approach in HRAS-mutant rhabdomyosarcoma*, „Oncogene” vol. 41, s. 2973–2983.

Dla nauczyciela

Autor: Anna Juwan

Przedmiot: Biologia

Temat: Modyfikacje potranslacyjne białek

Grupa docelowa: uczniowie III etapu edukacyjnego – kształcenie w zakresie podstawowym i rozszerzonym

Podstawa programowa:

Zakres podstawowy

Treści nauczania – wymagania szczegółowe

VI. Ekspresja informacji genetycznej w komórkach człowieka. Uczeń:

5) opisuje proces translacji i przedstawia znaczenie modyfikacji potranslacyjnej białek;

Zakres rozszerzony

Treści nauczania – wymagania szczegółowe

XIII. Ekspresja informacji genetycznej. Uczeń:

6) opisuje proces translacji i przedstawia znaczenie modyfikacji potranslacyjnej białek;

Kształtowane kompetencje kluczowe:

- kompetencje cyfrowe;
- kompetencje osobiste, społeczne i w zakresie umiejętności uczenia się;

- kompetencje matematyczne oraz kompetencje w zakresie nauk przyrodniczych, technologii i inżynierii.

Cele operacyjne (językiem ucznia):

- Wyjaśnisz znaczenie modyfikacji potranslacyjnej białek.
- Omówisz rodzaje modyfikacji potranslacyjnych białek.

Strategie nauczania:

- konstruktywizm;
- konektywizm.

Metody i techniki nauczania:

- z użyciem komputera;
- ćwiczenia interaktywne;
- symulacja;
- śniegowa kula;
- mapa myśli;
- praca z tekstem.

Formy pracy:

- praca indywidualna;
- praca w parach;
- praca w grupach;
- praca całego zespołu klasowego.

Środki dydaktyczne:

- komputery z głośnikami, słuchawkami i dostępem do internetu;
- zasoby multimedialne zawarte w e-materiale;
- tablica interaktywna/tablica, pisak/kreda.

Przed lekcją:

1. **Przygotowanie do zajęć.** Nauczyciel loguje się na platformie i udostępnia uczniom e-materiał „Modyfikacje potranslacyjne białek”. Prosi uczestników zajęć o rozwiązanie ćwiczenia nr 1 (w którym mają za zadanie przyporządkować opisy do odpowiednich nazw modyfikacji potranslacyjnych białek) z sekcji „Sprawdź się” na podstawie treści w sekcji „Przeczytaj”.

Przebieg lekcji

Faza wstępna:

1. Nauczyciel wyświetla i odczytuje temat lekcji oraz zawarte w sekcji „Wprowadzenie” cele zajęć. Prosi uczniów lub wybraną osobę o sformułowanie kryteriów sukcesu.
2. **Wprowadzenie do tematu.** Nauczyciel rozpoczyna pogadankę, zadając pytanie:
 - Jakie jest znaczenie modyfikacji potranslacyjnej białek?

Faza realizacyjna:

1. **Praca z multimedium („Symulacja interaktywna”).** Uczniowie zapoznają się z symulacją interaktywną. Notują najważniejsze informacje.
2. **Kula śniegowa.** Uczniowie, pracując metodą kuli śniegowej, wykonują polecenia nr 1 i 2 do symulacji:
 - Wyjaśnij, czym są modyfikacje potranslacyjne białek. Uwzględnij wpływ modyfikacji białek na ich funkcje;
 - Opisz efekt tiolacji białek na ich strukturę.
 Nauczyciel objaśnia wspomnianą wyżej metodę i wynikające z niej kolejne etapy pracy:

- 1) najpierw uczniowie będą indywidualnie opracowywać odpowiedzi na polecenia;
 - 2) potem połączą się w pary i porównają swoje propozycje, a na osobnej kartce zapiszą wspólne odpowiedzi;
 - 3) kolejnym krokiem będzie połączenie się par w czwórki, które – jak poprzednio – skonfrontują swoje odpowiedzi;
 - 4) przedstawiciele poszczególnych zespołów 4-osobowych prezentują na forum klasy uzgodnione w grupie odpowiedzi.
3. **Mapa pojęć.** Uczniowie, pracując w parach, tworzą mapy myśli dotyczące cech poszczególnych rodzajów modyfikacji potranslacyjnej białek.
4. **Utrwalenie wiedzy i umiejętności.** Uczniowie samodzielnie wykonują ćwiczenie nr 7 (w którym mają za zadanie wyjaśnić, czy przyłączenie ubikwityny do cząsteczki białka zawsze oznacza konieczność zniszczenia tej cząsteczki) oraz ćwiczenie nr 8 (w którym mają za zadanie wyjaśnić, dlaczego inhibitory transferazy farnesylowej są potencjalnymi lekami przeciwnowotworowymi u ludzi) z sekcji „Sprawdź się”. Następnie w 4-osobowych grupach omawiają prawidłowe rozwiązanie. Po upływie wyznaczonego czasu wskazany przez nauczyciela przedstawiciel grupy prezentuje odpowiedź wraz z jej uzasadnieniem. Klasa ustosunkowuje się do niej. Nauczyciel udziela uczniom informacji zwrotnej.

Faza podsumowująca:

1. Uczniowie wykonują ćwiczenie nr 5 (w którym mają za zadanie wskazać spośród podanych enzymów te, które są zaangażowane w procesy modyfikacji białek, odwracają wprowadzane zmiany i te, które nie są zaangażowane w procesy modyfikacji) z sekcji „Sprawdź się”. Chętne osoby prezentują swoją odpowiedź.
2. Nauczyciel wyświetla na tablicy temat lekcji i cele zawarte w sekcji „Wprowadzenie”. W tym kontekście dokonuje podsumowania najważniejszych informacji przedstawionych na lekcji oraz wyjaśnia wątpliwości uczniów.

Praca domowa:

1. Wykonaj ćwiczenia od 1 do 5 z sekcji „Sprawdź się”.

Materiały pomocnicze:

- Jane B. Reece i in., „Biologia Campbella”, tłum. K. Stobrawa i in., Dom Wydawniczy REBIS, Poznań 2021.
- „Encyklopedia szkolna. Biologia”, red. Marta Stęplewska, Robert Mitoraj, Wydawnictwo Zielona Sowa, Kraków 2006.

Dodatkowe wskazówki metodyczne:

- Treści w sekcji „Symulacja interaktywna” można wykorzystać na lekcji jako podsumowanie i utrwalenie wiedzy uczniów.