

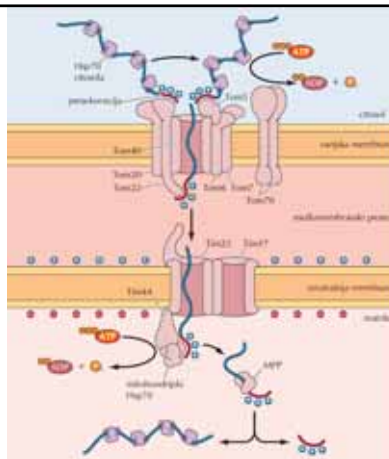
Razvrstavanje i prijenos proteina 2

Unos proteina u mitohondrije

Većina mitohondrijskih proteina kodirana je genima u jezgri.

Sintetiziraju se u citosolu i prenose kroz vanjsku i unutarnju membranu mitohondrija.

Pozitivno nabijeni pre-slijed (presekvenca) usmjerava proteine na kompleks Tom (Translocase of Outer Membrane).

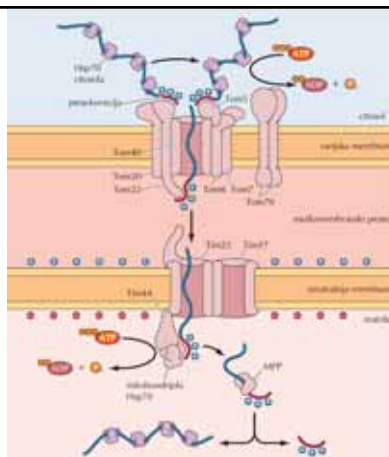


Unos proteina u mitohondrije

Nakon prolaza kroz vanjsku membranu, proteini se usmjeruju na komplekse Tim koji ih prenose kroz unutarnju membranu.

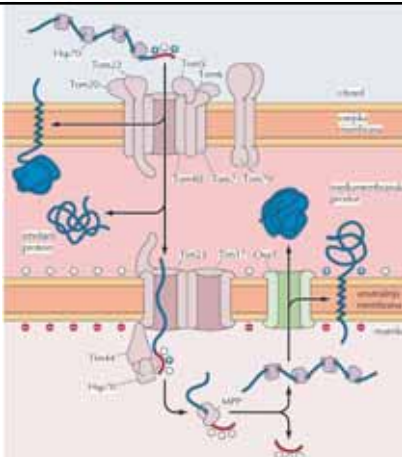
Proteini se prenose u razmotanom stanju, a izvor energije za transport je hidroliza ATP.

Matriksna procesirajuća peptidaza (MPP) uklanja signalni slijed.



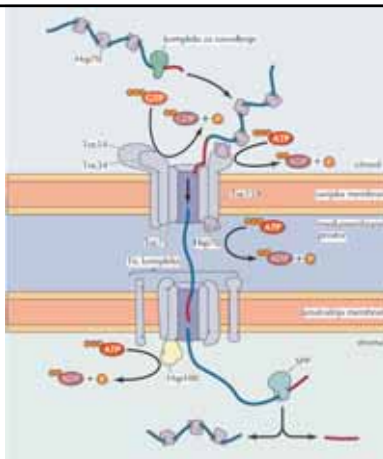
Proteini koji se unose u mitohondrije završavaju na različitim mjestima

1. Ugrađeni u vanjsku membranu
2. U međumembranskom prostoru
3. Ugrađeni u unutarnju membranu
4. U matriksu mitohondrija

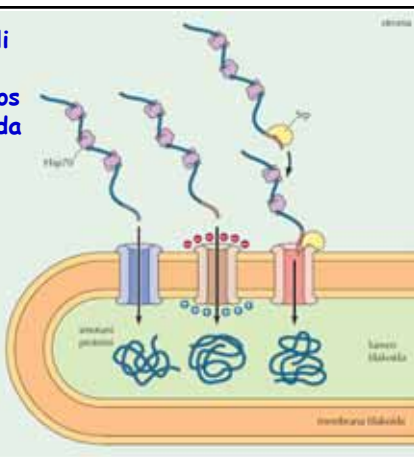


N-terminalni tranzitni peptid signal je za unošenje u kloroplaste

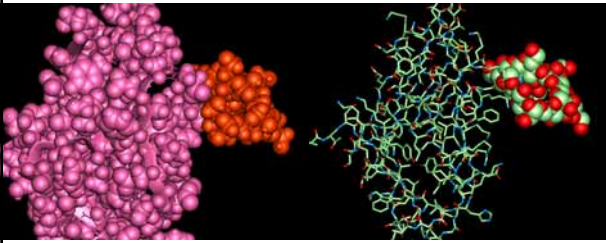
Stromalna procesirajuća peptidaza (SPP) uklanja signalni slijed



Dodatni signali usmjeravaju proteine za unos u lumen tilakoida

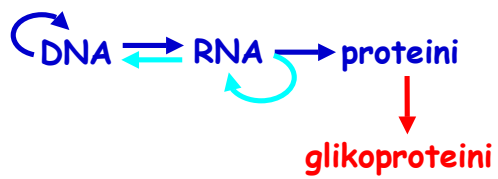


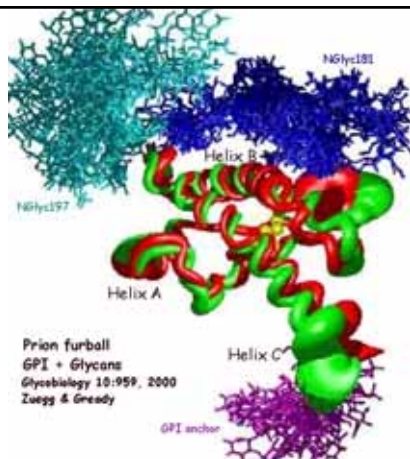
Mnogi su proteini upotpunjeni kovalentno vezanim složenim ugljikohidratima



13.6 kDa T Lymphocyte Adhesion Domain of Human CD2

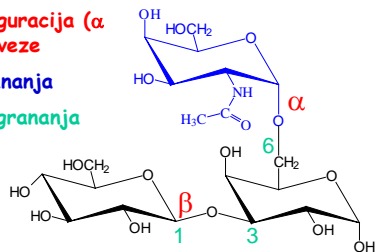
Ne postoji kalup za sintezu glikanskih ogranaka glikoproteina





Izvori raznolikosti oligosaharidnih struktura

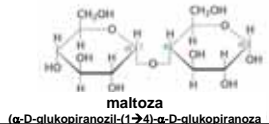
1. Slijed monosaharida
2. Položaj glikozidne veze
3. Anomerna konfiguracija (α ili β) glikozidne veze
4. Broj mjesta grananja
5. Položaj mjesta grananja



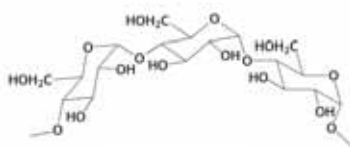
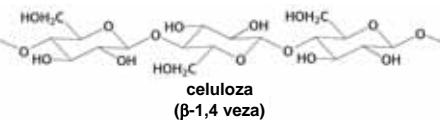
Povezivanjem monosaharida nastaju složeni (kompleksni) ugljikohidrati



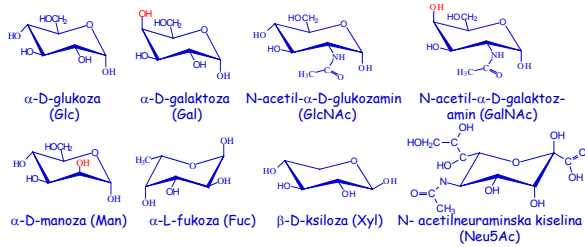
Glikozidnom vezom se dva monosaharida mogu povezati na različite načine.



Za razliku od škroba i glikogena u kojemu su glukoze povezane α -1,4 vezom i tvore uzvojitu strukturu, glukoze u celulozi povezane su β -1,4 vezom i tvore dugačke ispružene lance

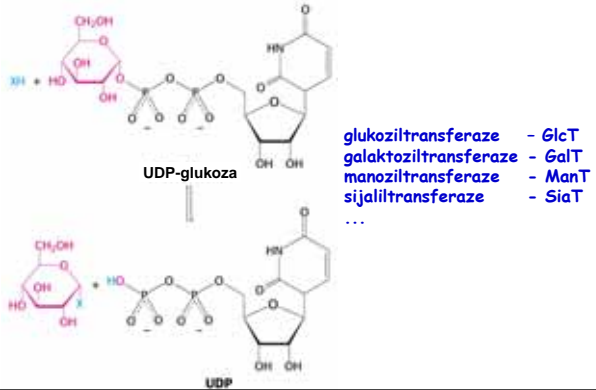


Repertoar monosaharida prisutnih u glikokonjugatima je ograničen



D-glukuronska kis. L-iduronska kis. D-arabinoza D- i L-ramnoza D-galakuronska kis.
 L-arabinofuranaza D-galaktofuranoza N-acetilmanozamin 3-N-acetil-D-kvinoksozamin
 Neu5Ac Neu5Ac₂ i još neki šećeri

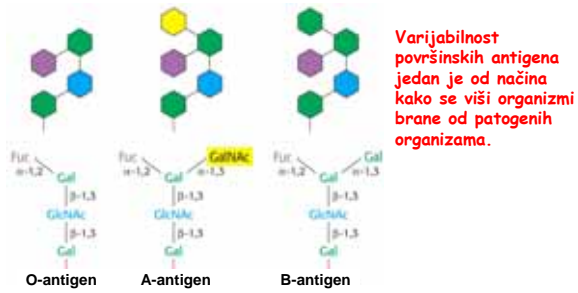
Oligosaharide sintetiziraju specifični enzimi - glikoziltransferaze



Preteča u sintezi oligosaharida su nukleotidni šećeri

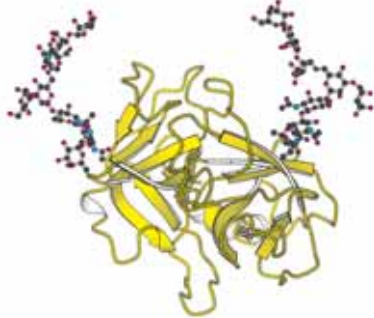
Monosaaharid	Nukleotidni šećer
Glukoza	UDP-Glc
Galaktoza	UDP-Gal
Manoza	GDP-Man
N-Acetilglukozamin	UDP-GlcNAc
N-Acetilgalaktozamin	UDP-GalNAc
Glukuronska kiselina	UDP-GlcA
Fukoze	GDP-Fuc
N-acetilneuraminska kiselina	CMP-NeuAc

Šećerne strukture temelj su ABO sustava krvnih grupa



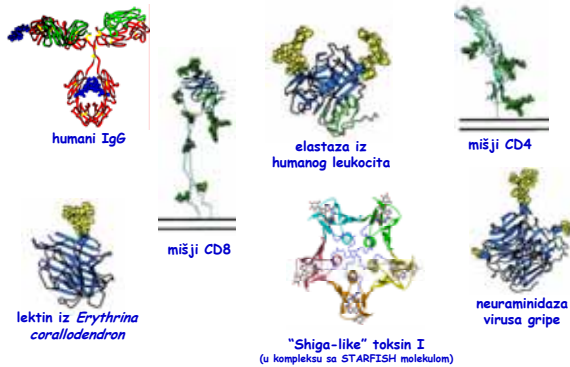
Krvne grupe posljedica su mutacija u genu za jednu glikoziltransferazu. A-tip transferaza prenosi GalNAc, a B-tip Gal (ta dva enzima razlikuju se u svega 4 od 354 aminokiseline).

Glikoproteini se sastoje od proteinskog i šećernog (oligosaharidnog) dijela

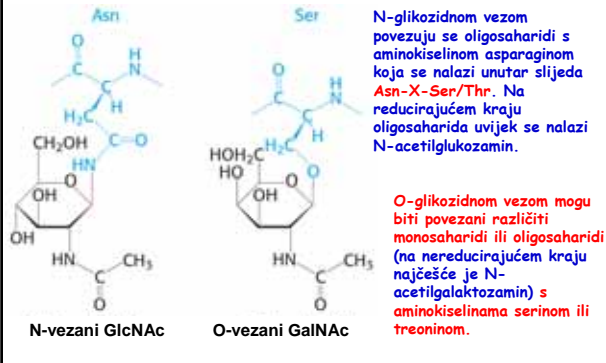


Iako je elastaza razmjerno malo glikozilirani protein, oligosaharidi čine značajan dio njegove strukture

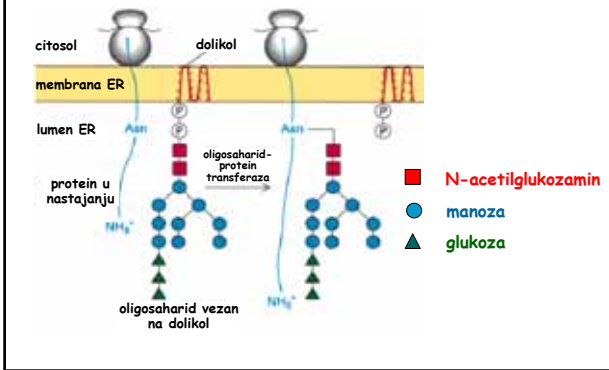
Šećerni dijelovi značajno određuju strukturu i funkciju glikoproteina



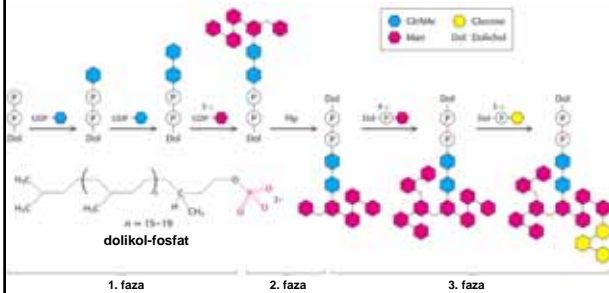
Oligosaharidi na proteine mogu biti vezani O- ili N-glikozidnom vezom



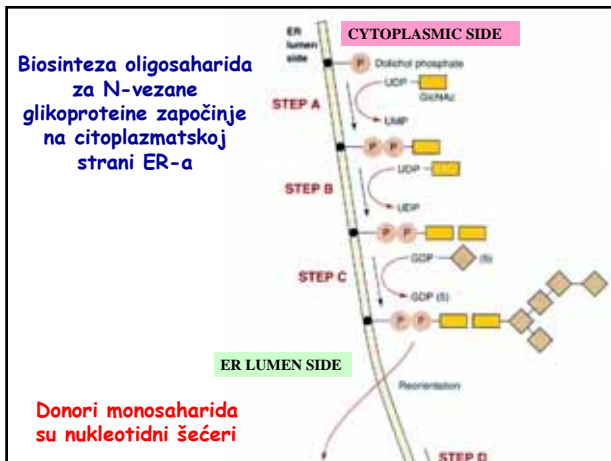
Zajednička preteča svih N-vezanih oligosaharida je $Glc_3Man_9GlcNAc_2$

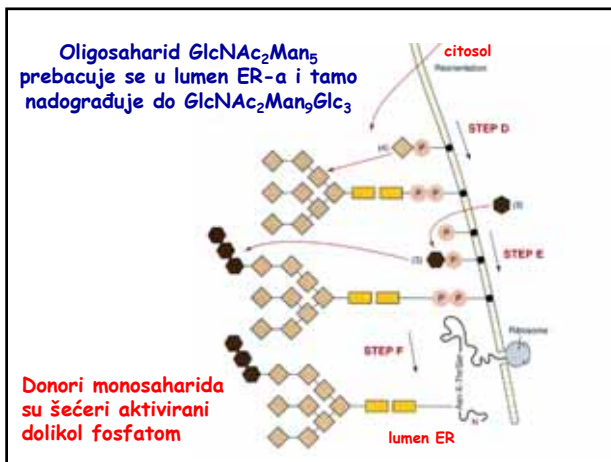


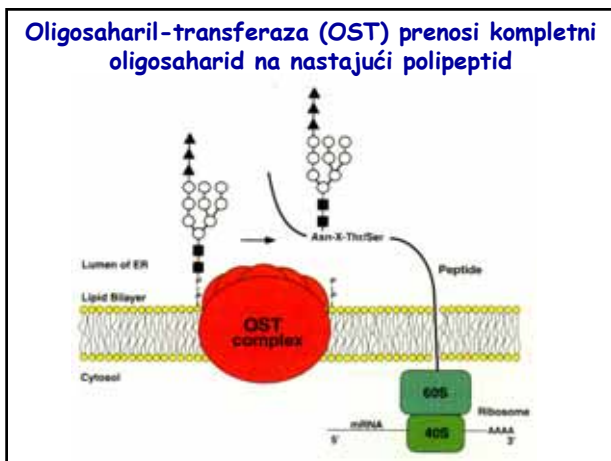
Sinteza oligosaharidne preteče odvija se na lipidnom nosaču u tri faze

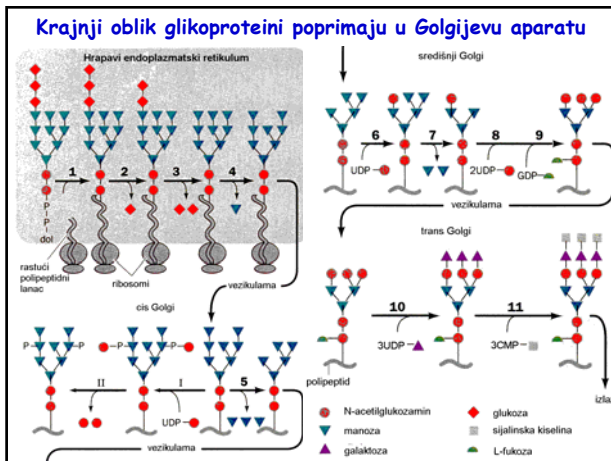


1. faza sinteze odvija se na vanjskoj strani membrane ER, a 3. u lumen ER. Lipidni nosači aktiviranih šećera razvili su se u bakterija gdje se ovaj proces odvijao na vanjskoj strani stanične membrane.





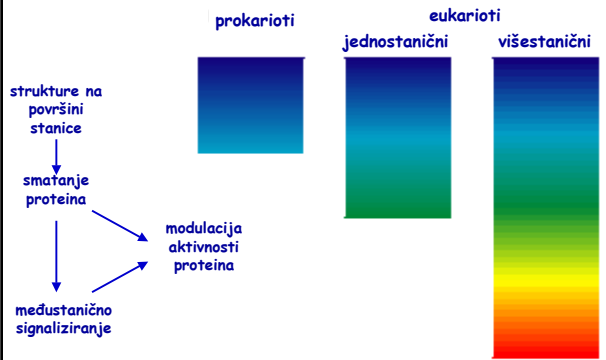




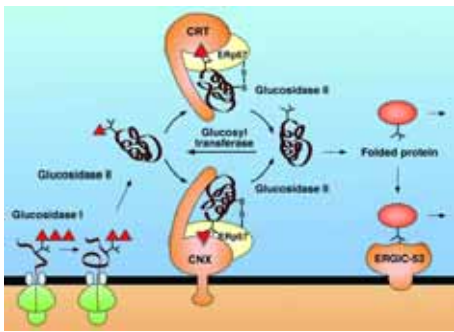




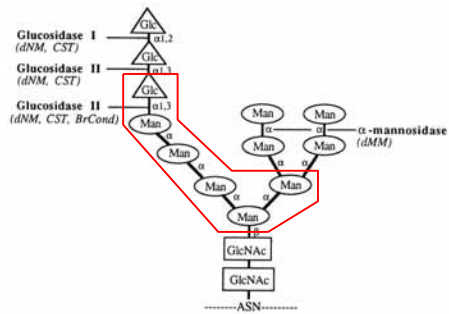
Tijekom evolucije oligosaharidi vezani na proteine poprimali su nove funkcije



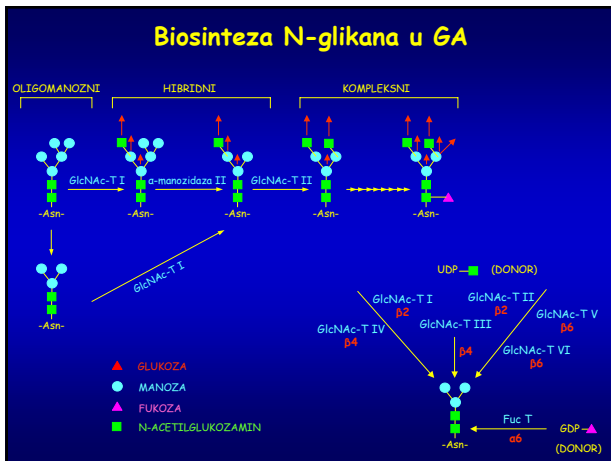
Kalneksin i kalretikulin sudjeluju u kontroli smanjanja glikoproteina



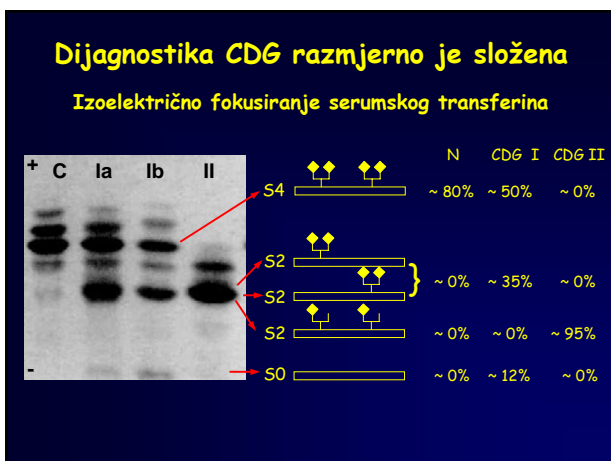
Crveno je prikazana struktura koju prepoznaju kalneksin i kalretikulin



Helenius (1998) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 8, 587-592



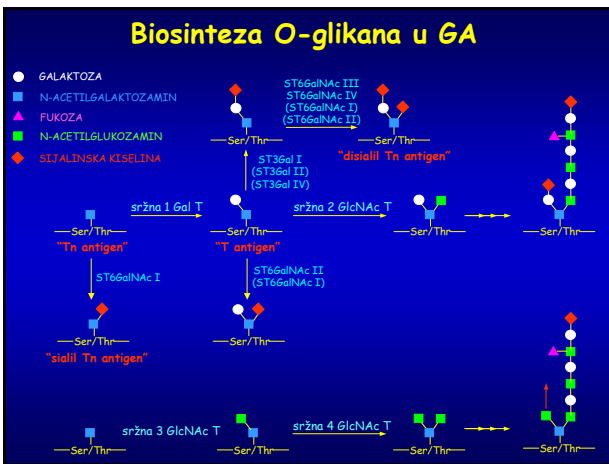
- ### Nedostatnost pojedinih glikozilacijskih enzima uzrokuje kongenitalne poremećaje glikozilacije (CDG)
- **CDG tip I** - abnormalna sinteza Dol-PP-oligosaharida - nedovoljna aktivnost oligosahariltransferaze
 - **CDG tip Ia** - defekt fosfomanomutaze
 - **CDG tip Ib** - defekt fosfomanoizomeraze **EGZOGENA MANOZA**
 - **CDG tip Ic** - defekt Dol-PGlc:Dol-PP-(Man)₉(GlcNAc)₂ α 1,3-Glc transferaze
 - **CDG tip Id** - defekt manoziltransferaze
 - **CDG tip Ie** - defekt Dol-P-Man sintetaze
 - **CDG tip IIa** - defekt GlcNAc transferaze II
 - **CDG tip IIb** - defekt α 1,2-glukozidaze I
 - **Inkluzijska stanična bolest** - defekt GlcNAc-1-P transferaze
 - **Deficijencija leukocitne adhezije tip II** - defekt GDP-Man 4,6-DH ili smanjeni unos GDP-fukoze u Golgi **EGZOGENA FUKOZA**
 - **HEMPAS** - smanjena ekspresija (mRNA i enzimaska aktivnost) limfocitne α -manozidaze II



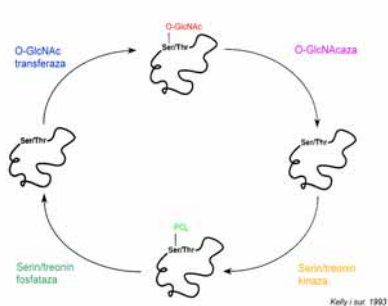
Osnova (engl. core) O-vezanih šećera razlikuje se od osnove N-vezanih šećera

- GalNAc α Serin
- Gal β 3 GalNAc α Serin **Osnova 1**
- GlcNAc β 6 GalNAc α Serin **Osnova 2**
Gal β 3
- GlcNAc β 3 GalNAc α Serin **Osnova 3**
- GlcNAc β 6 GlcNAc β 3 GalNAc α Serin **Osnova 4**

Biosinteza O-glikana u GA

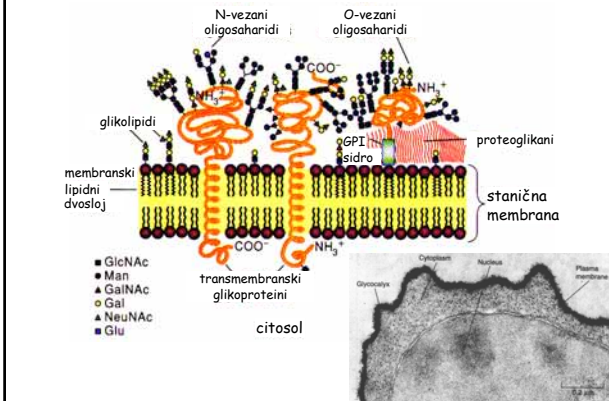


Vežanje N-acetilglukozamina (O-GlcNAc) na proteine je regulatorna modifikacija

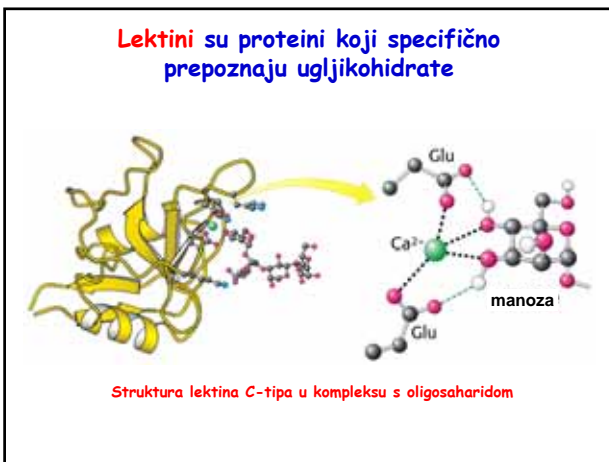


Jedna molekula GlcNAc vezana O-glikozidnom vezom na Ser ili Thr

Membrane stanica prekrivene su glikokonjugatima

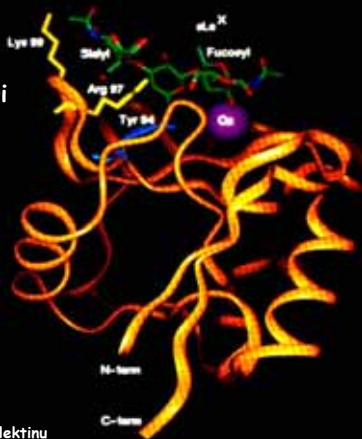


Lektini su proteini koji specifično prepoznaju ugljikohidrate

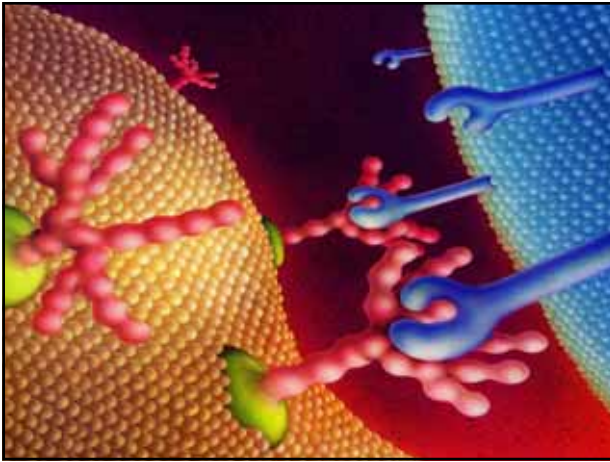


Lektini

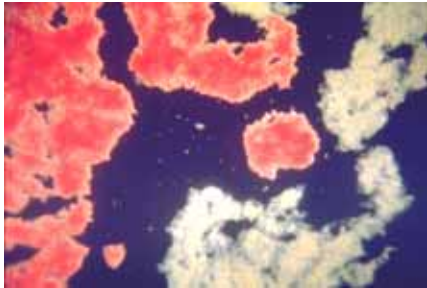
- fiziološki receptori glikokonjugata
- "tumači" molekularnih informacija pohranjenih u oligosaharidnim strukturama glikokonjugata



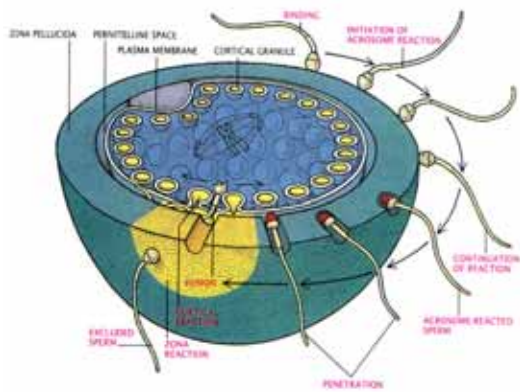
vezno mjesto SLe^x na E-selektinu

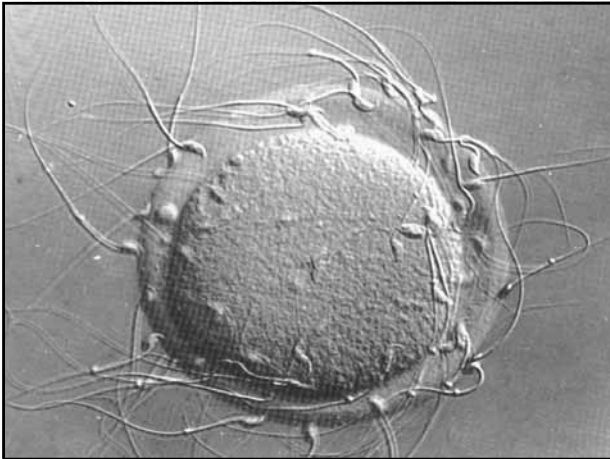


Velik dio međustaničnih interakcija uključuje glikokonjugate

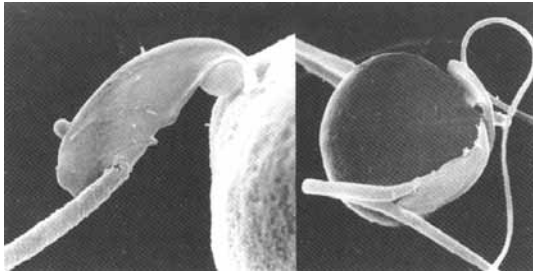


Glikokonjugati su ključni za oplodnju

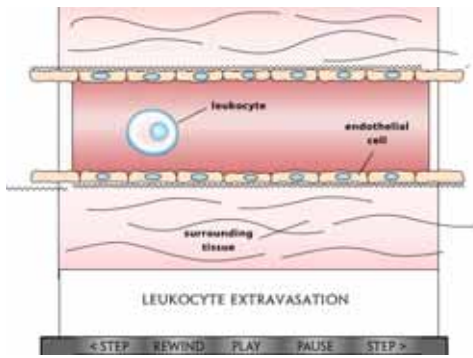




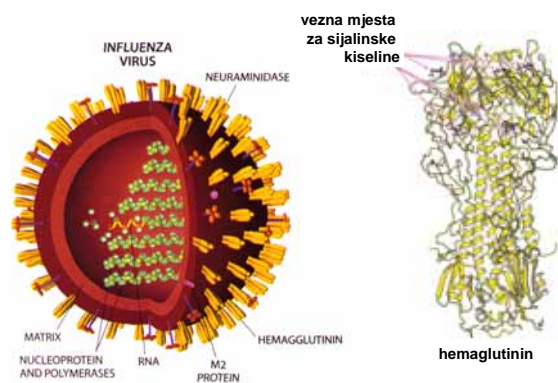
Protein ZP3 iz zone pelucide sudjeluje u prepoznavanju spermija i jajne stanice



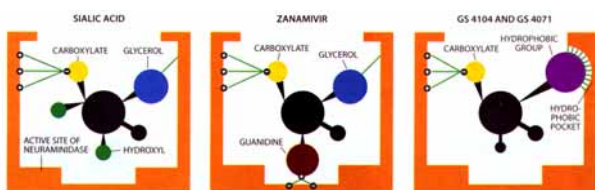
Interakcija **selektina** i glikoproteina ključna je za usmjeravanje limfocita u procesu upale



Virus influenza se adherira na stanice tako što specifično prepoznaje sijalizirane glikokonjugate

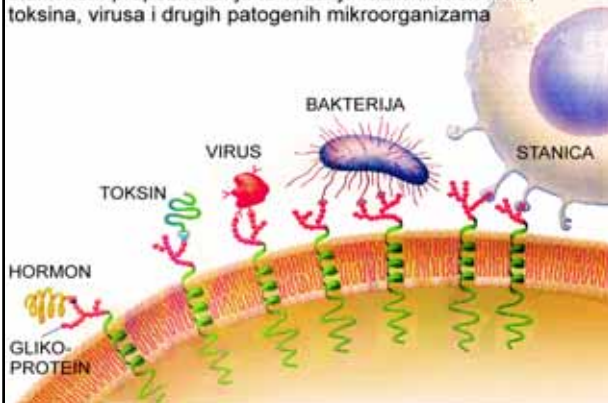


Analozi sijalinske kiseline su vrlo učinkoviti inhibitori neuraminidaze koji onemogućavaju razmnožavanje virusa gripe

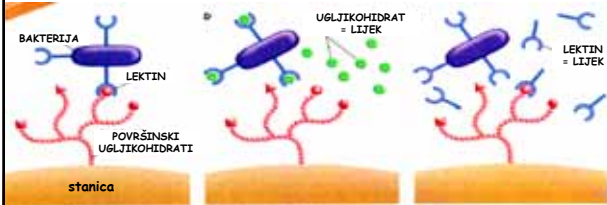


Neuraminidaza je enzim koji uklanja sijalinsku kiselinu s glikoproteina na površini inficirane stanice i tako omogućava oslobađanje novih čestica virusa gripe koje bi inače ostale vezane za tu istu stanicu.

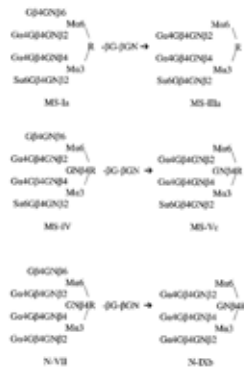
Ugljikohidratne strukture na površini stanice sudjeluju u međustaničnom prepoznavanju te vezanju različitih hormona, toksina, virusa i drugih patogenih mikroorganizama



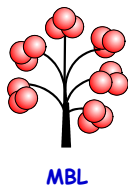
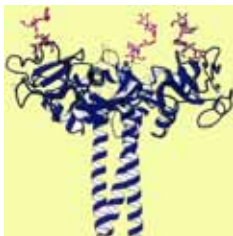
BORBA PROTIV INFEKCIJE



Specifične šećerne strukture mogu omogućiti vezanje *E. coli* na stanice



Lektin koji veže manozu (MBL) važni je dio urođenog imunog odgovora



Glikoproteini na površini nižih organizama pretežito sadrže oligo-manozne šećere koje prepoznaje MBL (razmak između veznih mjesta je takav da ne prepoznaje endogene oligomanozne glikoproteine) i pokreće reakciju komplementa kojom ubija patogene. Djeca koja nemaju funkcionalni MBL pate od čestih gljivičnih infekcija, ali u odraslog čovjeka MBL nije neophodan.
