

# Proteini

---

Šarić, Martina

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:503336>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Martina Šarić

# **Proteini**

Završni rad

Zagreb, 2022.

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Martina Šarić

## **Proteins**

Bachelor thesis

Zagreb, 2022.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Preddiplomski studij molekularne biologije na Zoologijskom zavodu biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Damjan Franjević

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

---

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Završni rad

## Proteini

Martina Šarić

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Proteini su makromolekule sastavljene od 20 standardnih aminokiselina, od čega su 9 esencijalne. Aminokiseline se u proteinu međusobno povezuju kovalentnim peptidnim vezama. Sekvenca aminokiselina u proteinu nastaje prijepisom kodiranog genetičkog niza, transkripcijom iz DNA te preko translacije sa RNA. Polipeptidni lanac u nativnom obliku ima određenu razinu strukture, koja može biti: primarna, sekundarna, tercijarna i kvartarna struktura. Funkcije su mnoge i proizlaze iz aminokiselinskog sastava te kompleksnosti strukture. Sudjeluju u skladištenju (albumin), izgradnji (kolagen), transportu (hemoglobin), katalizi (enzimi), funkciji mišićne kontrakcije (miozin), imunološkoj obrani tijela (antitijela), signalnoj funkciji (inzulin), regulatornoj funkciji (PKA), te ostalim specifičnim funkcijama organizma. Pri tome je bitno održavati stalni promet proteina radi održavanja homeostaze. Proteini evoluiraju kroz izmjene u primarnim strukturama. Praćenjem homolognosti sekvenci unutar proteina i izradom filogenetičkog stabla moguće je pratiti razvojni evolucijski slijed organizma. Zaključak je da su proteini bitne makromolekule živog svijeta, ne samo zbog prehrane, rasta i razvoja nego i zbog očuvanja svih pratećih procesa u kojima sudjeluju, budući da njihovom degradacijom dolazi do kako ubrzanog procesa starenja tako i do smrti organizma.

Ključne riječi: promet proteina, funkcije proteina, proteinske strukture  
(16 stranica, 6 slika, 0 tablica, 13 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)  
Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Damjan Franjević

# BASIC DOCUMENTATION CARD

---

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Bachelor thesis

## Proteins

Martina Šarić

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Proteins are macromolecules composed of 20 standard amino acids, of which 9 are essential, and which are connected to each other by covalent peptide bonds. The sequence of amino acids in protein is formed by transcription of the coded genetic sequence from DNA and through translation via RNA. The polypeptide chain in its native form has a certain level of structure, which can be: primary, secondary, tertiary and quaternary structure. Protein functions are many and derive from the amino acid composition and the complexity of the structure. Proteins participate in storage (albumin), building (collagen), transport (hemoglobin), catalytic reactions (enzymes), muscle contraction function (myosin), immune function (antibodies), signaling function (insulin), regulatory function (PKA), and other specific functions of organism. In doing so, it is important to maintain a constant protein turnover rate in order to maintain homeostasis. Proteins evolve through changes in primary structures. By monitoring sequence homology within proteins and creating a phylogenetic tree, it is possible to monitor the evolutionary history of an organism. The conclusion is that proteins are essential macromolecules of the living world, not only for nutrition, growth and development, but also for the preservation of all accompanying processes in which they participate, since their degradation leads to an accelerated aging process and cell death.

Keywords: protein turnover, protein functions, protein structure  
(16 pages, 6 figures, 0 tables, 13 references, original in: Croatian)  
Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Damjan Franjević

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	7
2. AMINOKISELINE I PEPTIDNE VEZE.....	8
2.1. Aminokiseline.....	8
2.2. Peptidne veze.....	10
3. METABOLIZAM (BIOKEMIJA) PROTEINA .....	11
4. STRUKTURA PROTEINA.....	12
4.1. Specifičnosti oblika i dinamična priroda proteina.....	12
4.2. Strukturne razine proteina .....	13
4.2.1. Primarna struktura .....	13
4.2.2. Sekundarna struktura .....	13
4.2.3. Tercijarna struktura.....	14
4.2.4. Kvartarna struktura .....	15
5. FUNKCIJA PROTEINA .....	17
6. EVOLUCIJA PROTEINA .....	19
7. LITERATURA.....	20
8. ZAKLJUČAK .....	21
9. CONCLUSION .....	22
10. ŽIVOTOPIS .....	23

## 1. UVOD

Živi sustavi su fluidne tvorevine ravnotežnih procesa, bilo da se radi o bakterijama, jednostaničnim organizmima, jednostavnim eukariotima ili kralježnjacima uključujući i nas ljude. Svi ti živi oblici bi se lako mogli definirati kroz jedan od zajedničkih nazivnika: uređeni sustavi interakcija proteina, koji tvore više od 50 posto ukupne suhe težine stanica.

Strukturom i funkcionalnošću proteini su gotovo identični unutar različitih sustava, od onih u jednostaničnim organizmima do onih zastupljenih u ljudskim stanicama, što ukazuje na evolucijsku razvojnu povezanost živog svijeta.

Mnogi proteini su enzimi čija funkcija je katalizacija biokemijskih reakcija. Drugi imaju strukturne ili mehaničke funkcije kao npr. proteini u cito-skeletu, zatim u procesima signalizacije i adhezije stanica, te imunološkim i metaboličkim procesima. Proteini su također nužni u našoj ishrani, jer životinje nisu u mogućnosti sintetizirati sve oblike aminokiselina koji su potrebni za svakodnevne funkcije.

Termin protein se pojavljuje u znanosti prije više od 180 godina. Davne 1839 je G. J. Mulder, kroz proučavanja životinjskih supstanci kao što su globularni protein albumin u krvnoj plazmi jetre i vlaknasti protein iz procesa zgrušavanja krvi fibrin, potvrdio da se bazično oba sastoje od ugljika, vodika, kisika i dušika. Uz navedene atome, često su sadržani i atomi sumpora i fosfora. Drugim riječima, utvrđeno je da su proučavane tvari zapravo makromolekule koje su kroz naknadnu diskusiju sa Jacobom Berzeliusom imenovane proteini. Izvorno porijeklo riječi protein dolazi od grčke riječi *protos*, tj. latinske *primarius* što znači najvažniji odnosno prvi.

Prvi strukturno proučeni protein je bio inzulin, za što je Frederick Sanger dobio Nobelovu nagradu 1958.g. Uskoro su krenula i proučavanja sljedećih proteina: mioglobina i hemoglobina, što se ubrzalo uz pomoć razvoja metode rendgenske kristalografije koja se koristi difrakcijom X-zračenja. U današnje vrijeme postoji banka podataka o proteinskim strukturama (PDB – Protein Data Bank) koja se konstantno nadograđuje naprednijim metodološkim verzijama, korištenjem elektronske kristalografije (difrakcijom elektrona) za određivanje kristalne strukture.

Svrha ovog seminarskog rada je napraviti pregled spoznaja o proteinima, uz osvrt na strukturu, funkciju, metabolizam i evoluciju proteina.



## 2. AMINOKISELINE I PEPTIDNE VEZE

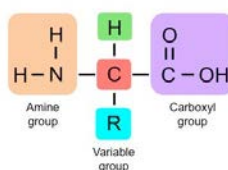
### 2.1. Aminokiseline

Proteini su organski spojevi, velikih molekularnih masa, građeni od jednostrukih ili razgranatih lanaca monomera - aminokiselina, koje su međusobno povezuju u strukture lanca tvoreći peptidne veze. Lančane strukture proteina nastaju od 20 različitih tipova tzv. standardnih amino-kiselina, među kojima dio pripada grupi tzv. esencijalne aminokiseline (valin, izoleucin, leucin, metionin, treonin, fenilalanin, triptofan, lizin i histidine). Esencijalne aminokiseline su one koje čovjekov organizam nije sposoban sintetizirati, a nužne su za njegovo funkcioniranje stoga ih je potrebno unositi prehranom. Preostale neesencijalne aminokiseline su: alanin, asparagin, asparaginska kiselina, cistein, glutamin, glutaminska kiselina, glicin, prolin, serin i tirozin.

Aminokiselinski sljedovi u sekvencama lanca su usmjereni te se čitaju s lijeve na desnu stranu, te su označene skraćenicom od tri prva slova iz naziva ili jednim velikim slovom, s obzirom na prihvaćenu nomenklaturu. (npr. aminokiselina alanin, ima skraćenicu Ala ili A).

Kemijski gledano, sve aminokiseline imaju iste značajke tj. sadrže karboksilnu kiselinu (COO<sup>-</sup>) na tzv. C-terminus ili C-kraju te amino skupinu (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) na suprotnom kraju u odnosu na centralni  $\alpha$  ugljikov atom, tzv. N-terminusu (Slika 1.). Spektroskopski je utvrđeno da se u fiziološkom pH (~7.4) molekule aminokiselina ponašaju kao dipolarni ioni, zbog čega aminokiseline mogu u krutom stanju stvarati jake interakcije. Upravo zbog svih tih ionskih svojstava, postrani lanci imaju utjecaj kako na fizikalna tako i kemijska svojstva aminokiselina, što nastavno određuje njihov identitet i funkciju. Dodatan utjecaj ima i kiralnosti  $\alpha$  ugljika, pri čemu postoji mogućnost formiranja različitih izomera. Aminokiseline koje tvore živi svijet su L-aminokiseline (pri čemu L označava lijevu konformaciju) premda nije točno poznato koji je razlog takvom isključivom odabiru jedne konformacije.

Razliku između tipova aminokiselina su vezane i za R-funkcionalne skupine.



Slika 1. Generala struktura aminokiseline

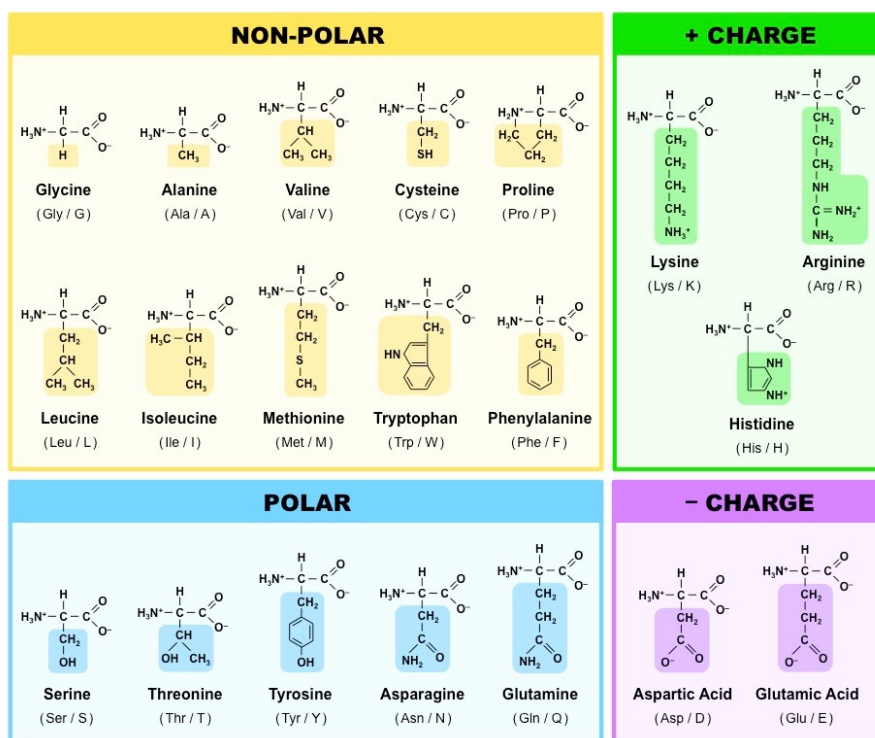
(preuzeto sa <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-2-molecular-biology/24-proteins/amino-acids.html>)

S obzirom na kemijski sastav, R-funkcionalne skupine mogu biti:

- polarne/hidrofilne,
- nepolare/hidrofobne,
- kisele (sa negativnim nabojem tj. može otpuštati proton),
- bazične (sa pozitivni nabojem tj. može primiti proton)

Takva se podjela posljedično nastavlja i na kategorije aminokiselina (Slika 2.) gdje su

- polarne aminokiseline - R-skupina sa hidroksilnom (-OH) ili sumporovodičn om skupinom (-SH)
- nepolarne aminokiseline -R-skupina sa metilnom grupom(-CH<sub>3</sub>) ili spojenim aromatskim prstenima
- kisele aminokiseline - R-grupa sadrži kiselu karboksilnu skupinu sa negativnim nabojem pri neutralnom pH
- bazične aminokiseline - R-grupa sadrži alkalnu amino skupinu sa pozitivnim nabojem pri neutralnom pH



Slika 2. 20 standardnih aminokiselina

(preuzeto sa <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-2-molecular-biology/24-proteins/amino-acids.html>)

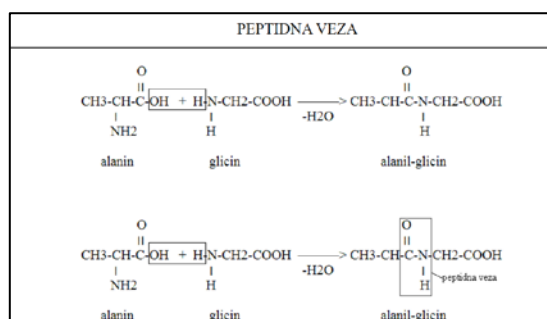
Prilikom mutacije može doći do zamijene jedne aminokiseline sa drugom, pri toj zamjeni nova aminokiselina ponekad ima drugačija kemijska svojstva tj. pripada drugoj kategoriji aminokiselina, time se efekt prenosi i na samu strukturu i funkcionalnost te se stvara

značajno drugačija makromolekula. Primjer takvog događaja je nastanak krvnog poremećaja pod nazivom anemija srpastih stanica. To je nasljedna bolest u kojoj je aminokiselina glutamat (negativna-kisela aminokiselina) zamijenjena sa valinom (nepolarna aminokiselina) pri stvaranju hemoglobina. Posljedica je polimerizacija hemoglobina i siromašnija opskrba tkiva kisikom pri čemu crvene krvne stanice poprimaju srpasti, deformirani oblik.

Osim 20 poznatih aminokiselina, u proteinskim lancima se pojavljuju i “nestandardne” aminokiseline sa također značajnom ulogom u aktivnoj funkciji peptida (npr. 4-hidroksi-pirolin u kolagenu, sa oznakom Hyp ili O). Dodatno postoje i reaktivni intermedijari aminokiselina čija uloga prekursora ili degradacijskog faktor ima važan utjecaj u biološkim procesima (npr. histamin je derivat aminokiseline histidin, koji reagira kao medijator pri odgovoru imunološkog sustava kod alergijske reakcije).

## 2.2. Peptidne veze

Aminokiselinski monomeri se međusobno povezuju tvoreći peptide (do 50 povezanih jedinica) ili veće lance, proteine. Povezivanjem dva susjedna monomera formira se CO-NH kovalentna veza, nazvana peptidna veza. Formiranje polipeptidnih veza se odvija na ribosomima, gdje se dvije aminokiseline povezuju prema uputama zadanim u genetičkoj recepturi na prepisanoj mRNA (transkripcijom sa DNA), pri čemu jedna aminokiselina gubi hidroksilnu skupinu –OH, dok druga gubi jedan vodik. Rezultat takve kondenzacijske reakcije (reakcija u kojoj se posljedično stvara molekula vode) je nastanak peptidne veze. Mehanizmom translacije uz pomoć tRNA se prepisuju kodovi sa mRNA te nastaju dipeptidi, zatim oligopeptidi, te u konačnici polipeptidi i proteini. (Slika 3.)



Slika 3. Stvaranje peptidne veze

(Autor slike: Tea Glizijan; slika preuzeta sa

<https://www.znanje.org/knjige/animacije/i27anim/07iv01anim/07iv0106anim/07iv0106anim.htm> )

### 3. METABOLIZAM (BIOKEMIJA) PROTEINA

Gotovo cjelokupna molekularna transformacija kroz koju prolazi stanični metabolizam katalizirana je proteinima. Proteini osim što se neprestano sintetiziraju i razgrađuju u organizmu također imaju regulatornu ulogu, te sudjeluju i izgrađivanju strukturnih komponenti. Proces izmjene starih proteina sa novima, gdje ne dolazi do promjene proteinske mase organizma, nazivamo "promet proteina" (engl. *protein turnover*). Održavanje stalnog proteinskog prometa cjelokupnog proteoma uz stalnu konformaciju kao i koncentraciju omogućuje proteinsku homeostazu tzv. proteostazu. Različite su mogućnosti održavanja tih procesa homeostaze kod različitih stanica, a posebno su podložne degradaciji neuronske stanice, i to naročito uslijed procesa starenja, te uz pojačane stresne događaje kao ekspresije genskih mutacija (Penke i sur, 2018)

Razgradnjom proteina oslobađaju se i slobodne aminokiseline koje se koriste u daljnjoj sintezi novih proteina, koje isto tako cirkuliraju u krvi, te su prisutne u stanicama i izvanstaničnim tekućinama, dok se istovremeno ne mogu skladištiti u organizmu. Takvi aminokiselinski derivati nastaju procesiranjem sirovina na visokim temperaturama u lužnatoj okolini, što je često korišten način industrijske obrade nutritivnih sirovina. Na taj način nastaje aminokiselinski derivat lizinoalanina (LAL) degradacijom iz cisteina (Finley i Friedman, 1977). Otkriveno je više od 250 različitih slobodnih aminokiselina u biljkama i gljivama, koje se koriste kao aditivi u hrani no prava uloga im još nije u potpunosti ustanovljena iako su većinom toksične, što upućuje na njihovu obrambenu prirodu (Šarkanj i sur. 2010)

Dio aminokiselina se ireverzibilno modificira, koristi u transportu, izlučuje iz organizma, iskorištava za sintezu neproteinskih supstancija ili oksidira za dobivanje energije. Brzina sinteze/razgradnje je regulirana brojnim čimbenicima kao npr. koncentracijom proteina, hormonima, genima, nutritivnom statusu i dr. U toku jednog dana u organizmu se razgradi i ponovno sintetizira između 200g- 400g proteina dok je prosječan unos proteina hranom oko 100g. Najvažniji mehanizam gubitka aminokiselina je katabolizam. Obavezni dnevni gubici proteina su 0,3 g/kg. Da bi proteinski balans bio održan, potrebno je unositi daleko više proteina hranom budući je biološka iskoristivost proteina iz hrane 50 %, a minimalne proteinske potrebe iznose 0,66 g/kg/dan. (Bilsborough and Mann, 2006)

## 4. STRUKTURA PROTEINA

Kako bi se mogla spoznati funkcija proteina na molekularnoj razini, potrebno je proučiti njihovu trodimenzionalnu strukturu. Strukturna biologija je grana biokemije, biofizike i molekularne biologije, koja se bavi utvrđivanjem strukture proteina uz korištenje tehnika kao što su NMR spektroskopija, rendgenska kristalografija i dr. Bitnu ulogu pri proučavanju razine struktura čine dinamika promjene i prilagodbe funkciji, te specifičnost oblika proteina.

Generalno se proteini mogu podijeliti na tri vrste: globularni proteini, vlaknasti proteini, membranski proteini.

Gotovi svi globularni proteini su topljivi u vodi pri čemu stvaraju koloide, kuglastog oblika a mnogi od njih imaju ulogu enzima i antitijela, te tvore proteine krvne plazme (npr. hemoglobin, albumin). Vlaknasti (fibrilarni) proteini su nitastog izduženog oblika. Najčešće imaju strukturnu ulogu, kao potpora ili zaštita, te tvore vezivna tkiva, mišićna vlakna, kosti i tetive. Ne denaturiraju kao globularni proteini i nisu topljivi su u vodi. U tu skupinu se ubrajaju kolagen, keratin, miozin, elastin i fibroin.

Membranski proteini se dijele u dvije skupine:

- integralni - protežu se kroz cijeli membranski dvosloj gdje su čvrsto ugrađeni i vezani hidrofobnim kovalentnim vezama. Imaju enzimsku ulogu, kao prijenosnici, te kao kanali kroz membranu. Među njima su posebno zanimljivi oni koje grade hidrofilne proteinske pore tzv. ionske kanale, čime povezuju citoplazmu stanice sa izvanstaničnom tekućinom

- periferni - vezani su na vanjsku ili unutarnju membranu i lako se mogu odvojiti od membrane za koju su vezani preko elektrostatskih i vodikovih vezama. Imaju ulogu receptora te površinskih antigena.

### 4.1. Specifičnosti oblika i dinamična priroda proteina

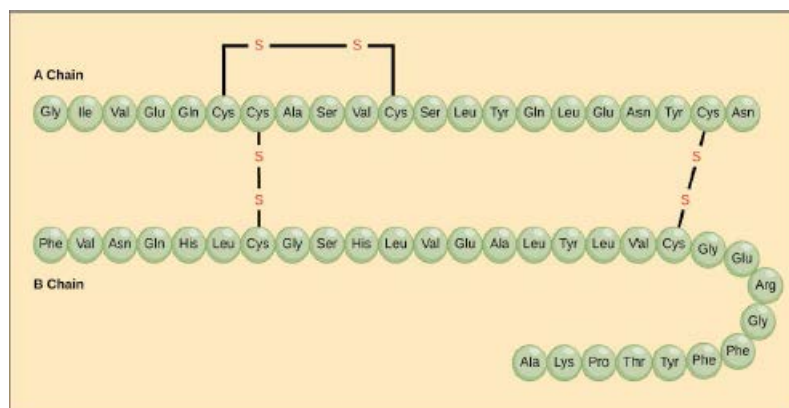
Izvanredne osobine proteinima omogućavaju široki raspon uloga u živim organizmima. Jedna od tih osobina je specifičnost oblika koja je jasno vidljiva kroz funkciju koju ima u imunom sustavu. Antitijela za obranu organizama od napada antigena npr. virusa, imaju specifični oblik koji im omogućava ulogu neutralizacije istih, prepoznavanjem specifičnog oblika po principu "ključ za bravu". Druga osobitost oblika proteina je dinamika ili točnije brzina izmjene oblika radi prilagodbe za trenutna potraživanja sustava. Primjer ove izmjene su djelovanja proteina aktina i miozina u mišićnom sustavu. Kontrakcija i opuštanje mišićnog sustava je bazirana na kliznom međudjelovanju debelih miozinskih i tankih aktinskih niti, uz hidrolizu ATPa.

## 4.2. Strukturne razine proteina

Jedinstvenost proteina je i različitost razina višeg stupnja organizacije molekula zbog spontanog nabiranja specifičnog slijeda sekvenca lanaca aminokiselina u trodimenzionalnu strukturu. Postoje 4 aspekta strukture proteina: primarna, sekundarna, tercijarna i kvartarna struktura.

### 4.2.1. Primarna struktura

Primarna struktura proteina čini njegova jedinstvena linearna sekvenca aminokiselina kao i raspored disulfidnih mostova (Slika 4). Proizlazi iz kovalentne povezanosti aminokiselina peptidnim vezama. Broj i raspored aminokiselina je varijabilan te direktno determiniran genomom jedinke, dok na raspored disulfidnih mostova i 3D strukturu utječu i drugi faktori. I najmanja promjena u primarnoj strukturi može značajno utjecati na ukupnu strukturu proteina a također i na promjenu njegove funkcije.



Slika 4. Prikaz primarne strukture

(preuzeto sa Openstax Biology: <https://openstax.org/books/biology-ap-courses/pages/3-4-proteins>)

### 4.2.2. Sekundarna struktura

Sljedeća razina strukture je lokalna konformacija između aminokiselina unutar polipeptidnog lanca, uz pojavu vodikovih veza. Vodikove veze se stvaraju između karboksilne i amino grupe susjednih aminokiselina unutar “kičmenog stupa” polipeptidnog lanca. Budući da su vodikove veze puno slabije od kovalentnih peptidnih veza u polipeptidnom lancu, privlačenja uzrokuju nabiranje lanca do spontane stabilizacije osnovnog oblika.

Osnovni oblici sekundarnih struktura su:  $\alpha$ -zavojnice i  $\beta$ -lanci uz nastajanje oštih zavoja tzv.  $\beta$ -zavoja, što dovodi do dodatnog nabiranja, posljedičnog nastanka  $\beta$ -nabrane ploče.

Sekundarna struktura proteina nije nepromjenjiva, te su moguće konformacijske promjene vezane za funkcioniranje proteina.

### 4.2.3. Tercijarna struktura

Tercijarna struktura nastaje interakcijama između R-skupina aminokiselina, koje uzrokuju dodatno uvijanje i savijanje lanca te time stvaraju ukupan trodimenzionalni izgled polipeptida tj. prostorni raspored sekundarne strukture.

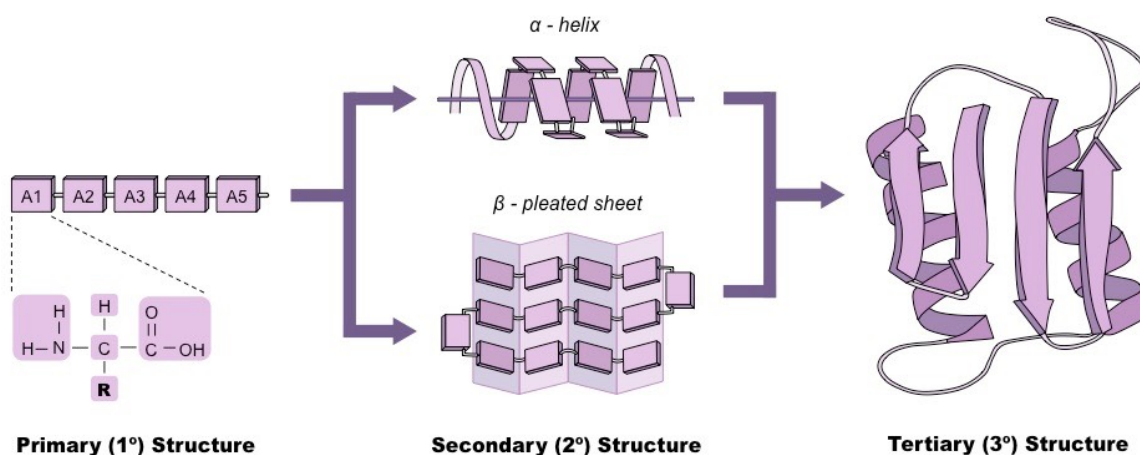
Interakcije koje omogućuju stvaranje tercijarnoj strukture su:

- vodikove veze – formiraju se kada se bočni lanac s karboksilnom skupinom (koja ima djelomično negativan naboj) približi hidroksilnoj skupini ili amino skupini

- disulfidni mostovi – npr. aminokiselina cistein ima sumporovodičnu funkcionalnu skupinu (-SH) na kraju svog bočnog lanca. Ako se dvije od ovih -SH skupina iz cisteina u istom polipeptidnom lancu približe jedna drugoj, mogu formirati tzv. disulfidni most. Disulfidni most je kovalentna veza, čije formiranje smanjuje entropiju

- hidrofobne interakcije – poznate kao „nespecifične interakcije“ formiraju se kada se hidrofobni bočni lanci približe, čime se stvaraju hidrofobni klasteri koji se održavaju pomoću dvije sile. Prva je isključivanje ovih hidrofobnih bočnih lanaca iz vodikovih veza između molekula vode u okolnoj otopini. Drugu čine slabe van der Waalsove veze koje se stvaraju između hidrofobnih bočnih lanaca

- ionske veze - nastaju uslijed približavanja suprotno nabijenih bočnih lanaca tj. kada lanac sa pozitivnim nabojem dođu u blizinu bočnih lanaca koji imaju negativni naboj

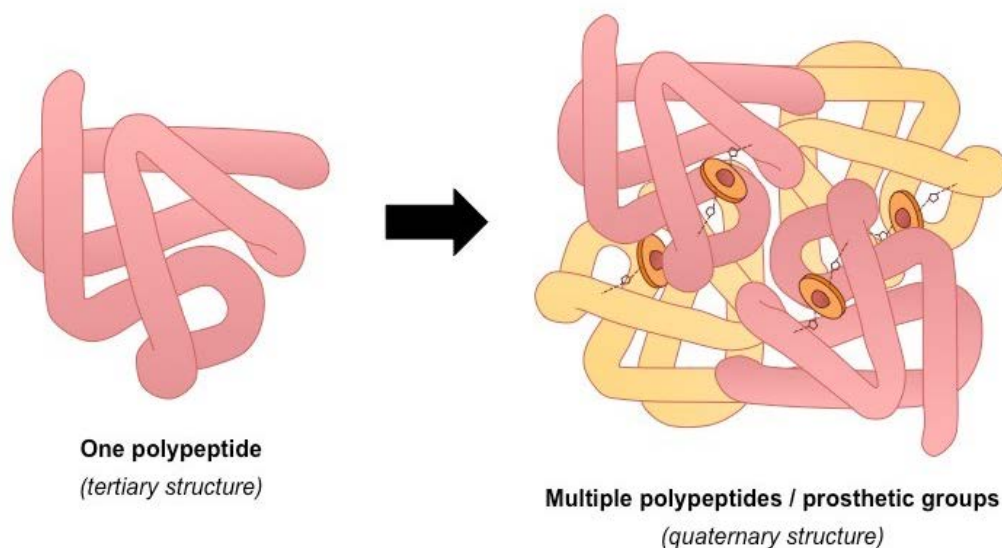


Slika 5. Prikaz savijanja proteina (engl. *protein folding*) iz primarne, preko sekundarne u tercijarnu strukturu

(preuzeto sa <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-2-molecular-biology/24-proteins/protein-structure.html> )

#### 4.2.4. Kwartarna struktura

Kwartarna struktura proteina je prostorno raspoređen kompleks u okviru jednog proteina koji se sastoje od nekoliko polipeptidnih podjedinica (Slika 6). Mnogi globularni proteini su oligomerni tj. izgrađeni su od dvije ili više podjedinica sa kvartarnom strukturom. Kwartarna struktura nije obligatorna za postojanje funkcionalnog proteina. Unutar takve strukture moguće je postojanje prostetičke anorganske grupe. Hemoglobin je primjer takve strukture, koji se sastoji se od 4 podjedinice (dvije  $\alpha$  i dvije  $\beta$ ) sa Hem prostetičkom grupom (koja je nosioc željeza), a čija primarna funkcija je prijenos kisika u krvi.



Slika 6. Prikaz kvartarne strukture proteina

(preuzeto sa <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-2-molecular-biology/24-proteins/protein-structure.html> )

Prilikom obavljanja bioloških funkcija, proteini se mogu prebacivati između različitih struktura. Tercijarne i kvartarne strukture se još nazivaju „konformacijskim“ te su stoga njihove izmjene nazivaju konformacijskim promjenama. Neki autori navode i postojanje kvintarne strukture, u smislu postojanja kompleksa polipeptida sa drugim biomolekulama kao što su RNA ili DNA.

Svaki protein ima svoj jedinstveni oblik. Ukoliko se promijeni temperatura, pH okoline proteina ili ako je izložen kemikalijama, interakcije unutar strukture mogu biti poremećene, uzrokujući gubitak trodimenzionalne strukture proteina i ponovno pretvaranje u nestrukturirani niz aminokiselina. Kada protein izgubi svoju strukturu višeg reda, ali ne i svoju primarnu sekvencu tj. slijed aminokiselina u lancu, kaže se da je denaturiran i najčešće postaje i nefunkcionalan. Gomilanjem takvih nefunkcionalnih proteina dolazi do narušavanja



proteostaze čime se pojačano manifestira progresija različitih bolesti te dolazi do ubrzanog starenje i propadanja. Primjer takvih degenerativnih stanja su Alzheimerova demencija i Parkinsonova bolest. Zbog potrebe održavanje funkcije, bitno je da se proteini vrlo brzo vrate u svoje nativno stanje tj. povrate narušenu trodimenzionalnu strukturu. U tu svrhu postoje proteinske molekule nazvani šaperoni.

Glavna uloga šaperona je da pomažu proteinima povrat funkcionalno aktivne konformacije, a da sami ne postanu dio te strukture. Budući su prisutni u visoko stresnim situacijama nazvani su proteini toplotnog šoka (engl. *heat-shock proteins* skraćeno HSP), te su klasificirani u nekoliko skupina s obzirom na pripadajuću molekularnu težinu: HSP40, HSP60, HSP70, HSP90, HSP100 i mali HSP. Generalni princip i način obavljanja svoje uloge je da se šaperoni vežu na protein (obično je to na hidrofobnom dijelu proteina koji je izgubio konformaciju čime stabiliziraju trenutno stanje te onemogućavaju agregaciju dok se protein ne povрати u svoj nativni funkcionalni oblik. (Hartl i sur, 2011)

## 5. FUNKCIJA PROTEINA

Ovisno o kompleksnosti strukture, proteini su u mogućnosti obavljati čitav niz različitih aktivnosti unutar organizma. Prvi i osnovni zadatak proteina je njihova važnost u svakodnevnim procesima rasta, razvoja i održavanja organizma kroz enzimatske, hormonalne i imunološke aktivnosti. Iz tog razloga, ovisno o spolu, starosti i trenutnom stanju organizma, unos proteina treba prilagođavati s obzirom na potrebnu funkcionalnost istih.

Proteini su biološke makromolekule sa najraznovrsnijim funkcijama, npr.: skladištenje (npr. albumin, kazein), strukturna izgradnja organizma (npr. kolagen, keratin), transportna funkcija (npr. hemoglobin, mioglobin), katalitička (enzimi), funkcija mišićne kontrakcije (miozin, aktin), imunološka funkcija (antitijela), signalna funkcija (inzulin), regulatorna (PKA), te ostale specifične funkcije (kao npr. proteini školjaka, koji služe za pričvršćivanje).

S obzirom na različitost funkcija proteini imaju nužnu potrebu konstantne izmjene izumrlih stanica („staro za novo“) što ostvaruju kroz tzv. promet proteina radi obnove fundusa stanice npr. krvi, bubrega, jetre, mišića, kose, noktiju, zuba, kostiju i dr. To im omogućava zauzvrat održavanje njihove homeostaze. Vrlo značajan proces u o kojem sudjeluju proteini jest i disanje čime podržavaju sve aerobne reakcije potrebne u organizmu. (Voet i sur, 1999)

Proučavanje evolucijskog razvoja proteina koji sudjeluju u procesima prijenosa kisika je dovelo do mnogih zaključaka o povezanosti strukture i funkcije proteina. Protein hemoglobin ima primarnu funkciju prijenosa kisika putem krvi, iz pluća do svih udaljenih tkiva u organizmu. To uključuje i opskrbu skeletnih mišića za mehanički rad, u kojima se kisik skladišti uz pomoć miozina, drugog proučavanog proteina. Oba ta proteina obavljaju svoje funkcije zahvaljujući strukturnoj predispoziciji sadržavanja hem-prostetičke grupe, koja ima protoporfirinski prsten sa ionskom formom željeza, na koji se može vezati prikupljeni kisik. (Whitford, 2005).

Oba spomenuta proteina su strukturalno slični, u smislu da se radi o globularnim hem-proteinima, no među njima postoji razlika u razini strukturalne organizacije gdje je mioglobin monomer sa jednom jedinicom te stoga ima terciarnu strukturu, dok je hemoglobin heterotetramer sa kvartarnom strukturom. Iz te strukturne razlike proizlazi i njihova funkcionalna različitost. (Aharoni i Tobi, 2018)

Imunoglobulini su također dodatna skupina globularnih proteina koji čine veliku skupinu proteina kod kralježnjaka, sa primarnom funkcijom prepoznavanja i vezanja stranih supstanci u tijelu, kolektivno nazvani antigeni, koji napadaju organizam domaćina. (Whitford, 2005). Imunoglobulini su sastavnice imunološkog sustava, koji kao i kod većine bioloških sustava ima razvijenu mrežu provjeravanja te konstantnog uspostavljanja ravnoteže. Imunološki sustav se sastoji od dvije međuzavisne komponente urođenog (humoralnog) i

stečenog imuniteta sa zajedničkom taktikom stvaranja memorije radi ostvarivanja taktike obrane u tri koraka: prepoznavanje, akcija i reakcija.

Pri tome humoralna imunost je stečena rođenjem te koristi B-limfocite koje nastaju u koštanoj srži dok stečeni imunitetni odgovor koristi stanice T-limfocita (nazvane prema mjestu sazrijevanja, timusu). Strukturno se te stanice razvijaju na različitim mjestima no funkcionalnost odgovora u organizmu im se preklapa i nadopunjava u sklopu zajedničkog odgovora na vanjsku prijetnju. (Whitford, 2005)

## 6. EVOLUCIJA PROTEINA

Postavke Darwinove teorije evolucije se odnose na mogućnost preživljavanja. Genetički materijal određuje slijed prijepisa aminokiselina u proteinu. Bilo kakve izmjene gena uslijed npr. mutacija dovode do promijene unutar primarne strukture proteina. No takve izmjene genskog materijala putem mutacije prenositi će se dalje samo ako povećaju šansu ili barem ne smanje mogućnosti tom organizmu za preživljavanje i daljnje razmnožavanje.

Proteini evoluiraju kroz promjene u primarnim strukturama. Zaključci o evolucijskim odnosima mogu se izvući usporedbom sekvenci aminokiselina homolognih proteina tako da se promatraju i broje razlike aminokiselina unutar sekvenci između proteina, što se nadalje može analizirati konstrukcijom filogenetičkog stabla (dijagram koji pokazuje odnose predaka i potomaka). Usporedbom proteina u različitim vrstama može se otkriti koje residualne grupe su najbitnije za strukturu i funkciju određenog proteina. Usporedbom polipeptidnih sekvenci također se mogu otkriti evolucijski odnosi između vrsta i između različitih proteina unutar vrste. Analizom proteinskih sekvenci, otkriveno je da pojedini proteini koji imaju različitu funkciju također imaju veliku sličnost između aminokiselinskih sekvenci (ljudski proteini imaju cca 99% sličnosti sa onima od čimpanze). Takve proteinske sličnost proizlaze iz genske duplikacije, što je rekombinantni događaj u kojem jedan kromosom preuzme obje kopije primordijalnog gena. Zapravo je genska duplikacija efikasan oblik evolucije, sa jednom kopijom koja evoluirala sa novom funkcionalnošću kroz prirodnu selekciju, dok se druga kopija nastavlja sintetizirati u svom originalnom obliku. (Voet i sur, 1999)

Razvojem molekularne evolucije i populacijske genetike, moguće je pratiti izmjene genskog materijala DNA i RNA te nastavno i varijacije proteina kroz vrijeme, što je dovelo do razvoja mnogih evolucijskih principa među kojim je i tzv. heterotahija. Heterotahija je princip koji se koristi kao pokazatelj brzine izmjene stope varijacije nekog gena kroz vrijeme, što je nadalje pokazatelj funkcionalne divergencije. Uzimanje u obzir ove varijacije, omogućuje se posljedično točniji prikaz filogenetičkog stabla. (Lopez i sur, 2002)

Općenita postavka razvoja svih takvih principa je uspoređivanje evolucijskih svojstava kroz homolognost pozicija unutar sekvenci te definiranja termina zajedničkih predaka. Ako se radi o homolognim sekvencama porijeklom od istih predaka koje su se razdvojile specijacijom, to su tzv. ortolozi. Ukoliko se radi o povezanosti homolognih sekvenci koje su rezultat mutacije dupliciranih gena tijekom specijacije, govorimo o paralogima. (Philippe i sur, 2003)

## 7. LITERATURA

Aharoni R., Tobi D. (2018): *Dynamical comparison between myoglobin and hemoglobin*, Proteins. 2018 Nov;86(11):1176-1183. doi: 10.1002/prot.25598. Epub 2018 Oct 22.

Basisty N., Meyer J.G., Schilling B. (2018): *Protein Turnover in Aging and Longevity*, Proteomics. 2018 Mar;18(5-6):e1700108. doi: 10.1002/pmic.201700108.

Bilsborough S., Mann N. (2006): *A review of issues of dietary protein intake in humans*, Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2006 Apr;16(2):129-52. doi: 10.1123/ijsnem.16.2.129.

Finley J.W., Friedman M. (1977): *Proteins Crosslinking: New Amino Acid Derivatives Formed by Alkaline Treatment of Proteins*, pp 123 – 130.

Hartl F.U., Bracher A., Hayer-Hartl M. (2011): *Molecular chaperones in protein folding and proteostasis*, Nature. 2011 Jul 20;475(7356):324-32. doi: 10.1038/nature10317.

Hochberg G.K.A., Thornton J.W. (2017): *Reconstructing Ancient Proteins to Understand the Causes of Structure and Function*, Annu Rev Biophys. 2017 May 22;46:247-269. doi: 10.1146/annurev-biophys-070816-033631. Epub 2017 Mar 15.

Lopez P., Casane D., Philippe H. (2002): *Heterotachy, an important process of protein evolution*, Mol Biol Evol. 2002 Jan;19(1):1-7. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a003973

Pál C., Papp B., Lercher M.J. (2006): *An Integrated view of protein evolution* Nature Reviews:Genetics Vol 6, 337-348

Penke B., Bogar F., Crul T., Santha M., Toth M.E., Vigh L. (2018): *Heat Shock Proteins and Autophagy Pathways in Neuroprotection: from Molecular Bases to Pharmacological Interventions*. Int J Mol Sci. 2018 Jan; 19(1): 325. Published online 2018 Jan 22. doi: 10.3390/ijms19010325

Philippe H., Casane D., Gribaldo S., Lopez P., Meunier J. (2003): *Heterotachy and functional shift in protein evolution*, IUBMB Life. 2003 Apr-May;55(4-5):257-65. doi: 10.1080/1521654031000123330.

Šarkanj B., Kipčić D., Vasić-Rački Đ., Delaš F., Galić K., Katalenić M., Dimitrov N., Klapac T. (2010): *Kemijske i fizikalne opasnosti u hrani*, Osijek, HAH ISBN: 978-953-55680-2-5

Voet D., Voet J.G., Pratt C.W. (1999): *Fundamentals of Biochemistry*, New York: John Wiley and Sons Inc.

Whitford D. (2005): *Proteins Structure and Function*, West Sussex, England: John Wiley and Sons Ltd.

## 8. ZAKLJUČAK

Pregledom svojstava i uloge proteina, kao samo jedne od skupine makromolekula, dobiva se spoznaja o generalnim postavkama živih sustava, od toga da su svi organski sustavi početno sastavljeni od relativno malog broja elemenata uz dodatak vode, te kroz evoluiranje na putu svog postojanja, korištenjem nasljednih kodova i različitih oblika interakcija i specijalizacija uspjeli održati ravnotežu i nastavak vrste.

Proteini su kompleksne tvorevine sekvenci različitih aminokiselina (sa 20 definiranih kao esencijalne i neesencijalne), koje prema zadanim mehanizmima nasljeđivanja sa centralnoj dogmom: DNA  $\Rightarrow$  RNA  $\Rightarrow$  protein, stvaraju „red iz kaosa“ uz opće biokemijske postavke gradeći multifunkcionalne strukture. Metaboličkim procesima sinteze i razgradnje održava se stalni promet proteina i omogućava se stalna osnova za sve životne procese. Proučavanjem razina strukture, od primarne do kompliciranijih trodimenzionalnih sklopova sekundarni, tercijarni i kvartarni struktura, razvojno su ostvarene pretpostavke za mnoge složenije funkcije a time i složenije organske procese. Upravo uzročno-posljedična povezanost multifunkcionalnosti proteina sa visokim stupnjem uređenosti strukture je možda bila bitna prevaga u dalekoj evolucijskoj prošlosti za pojavu prvog zajedničkog pretka živog svijeta. Složenije funkcije proteina, kao npr. enzimatske, imunološke, katalitičke pokazuju koliko je izmjena i specijacija protein prošao u tom traganju. Putem su korištene mnoge metode proučavanja: od rendgenske i elektronske kristalografije, preko spektroskopije, sekvenciranja i bioinformatike te posljedičnog formiranja filogenetičkog stabla, sve kako bi se mogle utvrditi homologije i različitosti te stvoriti cjelokupna slika evolucijskog putovanja proteina kao jedne od bitnijih komponenti živog svijeta potrebnu za kemiju života.

## 9. CONCLUSION

By reviewing the properties and role of proteins, as one of the group of macromolecules knowledge and overview is gained about the general settings of living systems, from the fact that all organic systems are initially composed of a relatively small number of elements with the addition of water, and through evolving on the way of their existence, using hereditary genetic codes for preservice, and by different forms of interactions and specialization it was managed to maintain balance, and prolonged survival of the living species.

Proteins are complex formations of different amino acids in sequences (with 20 defined as essential and non-essential), which according to the given mechanisms of inheritance and central dogma: DNA  $\Rightarrow$  RNA  $\Rightarrow$  protein, create "order from chaos" with general biochemical settings and multifunctional structures. Metabolic processes of synthesis and decomposition maintain a constant protein turnover, thus providing a constant basis for all life. By studying the level of structure, from primary to more complicated three-dimensional assemblies of secondary, tertiary and quaternary structures, assumptions for many more complex functions and thus more complex organic processes were developed. The cause-and-effect connection of protein multifunctionality with a high degree of structural order may have been an important advantage in the distant evolutionary past for the appearance of the first common ancestor of the living world. More complex functions of proteins, such as enzymatic, immunological, catalytic, show how much modification and speciation of proteins has gone through this search. Along the way, many methods were used: from X-ray and electron crystallography, through spectroscopy, sequencing and bioinformatics, and the consequent formation of a phylogenetic tree, all in order to be able to determine homologies and differences and create an overall picture of the evolutionary journey of proteins as one of the most important components of the living world necessary for the chemistry of life.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu, 12.05.1976.g, gdje sam završila osnovnu, muzičku i srednju školu (V. Gimnaziju), nakon čega sam se upisala na Prirodoslovno-matematički fakultet, smjer Molekularna biologija gdje sam nakon upisanog Apsolventskog statusa 1998g. duže pauzirala studij zbog potrebe zapošljavanja.

Trenutno sam zaposlena u TEVI, odjel Globalnih Regulatornih poslova.

Aktivno se koristim engleskim jezikom, pasivno francuskim i njemačkim.

Napredno znanje rada na računalu.

U slobodno vrijeme vrtlarenjem, planinarenjem, volontiranjem (čišćenje prirode i sadnja sa udrugama), jogom, thai chijem i sve što je vezano za otvoreni prostor i prirodu. Volim čitati i kuhati te igrati bridge.