



## Arbejdsspørgsmål til kapitel 3 – Proteiner

### Proteinfoldning

Den traditionelle opfattelse af proteiner er at de foldes på én ganske bestemt måde alt efter deres primærstruktur.

1. Redegør for hvilke type bindinger der dannes mellem aminosyrerne i forskellige dele af polypeptidkæden.
2. Forklar hvordan en mutation i genet for et protein kan føre til at proteinet får en anderledes foldning/form?

Nyere forskning viser at op mod 30 % af alle proteiner i humane celler ikke har en fast form. Disse proteiner kaldes for uordnede proteiner (engelsk: intrinsically disordered proteins). Cellerne bombarderes hele tiden af forskellige signalmolekyler fra kroppens forskellige væv. For at cellen kan reagere hensigtsmæssigt må den kunne filtrere disse signaler og udvælge hvilket signal, der skal føre til 'handling' fra cellen. Cellerne indeholder såkaldte hub-proteiner, som ofte er uordnede, de har altså ikke en fast form eller også har de et område med fast form og andre områder, der som uordnede 'lassoer' kan interagere forskelligt med de signalstoffer, der prøver at binde sig til den ordnede del af hub-proteinet.

3. Diskutér hvilken betydning de uordnede 'lassoer' kan have for bindingen af signalstoffer til hubproteinets ordnede del (bindingslomme).

Eksempler på helt eller delvist uordnede proteiner er receptorer (fx væksthormonreceptorer eller prolactinreceptorer) eller polymeraser og transskriptionsfaktorer med betydning for oversættelsen af DNA til protein. De uordnede proteiner i sig selv kan reguleres ved at phosphorylere eller methylere aminosyrerne i bestemte områder. På den måde kan proteinet holde forskellige funktioner aktive eller deaktiverede alt efter cellens behov. Også histonproteiner har lange ustrukturerede dele, som kaldes for histonhaler. Histonproteiner er vigtige for organiseringen af DNA og er med til at styre hvilke gener der kan aflæses, idet de afgør hvor løst eller stramt DNA er viklet rundt om histonerne.

4. Argumentér for hvilke aminosyrer i histonhalerne der bindes til DNA (husk at DNA har mange negativt ladede fosfatgrupper).



En del kræftformer skyldes mutationer i uordnede proteiner. Det er velkendt at proteinet p53 spiller en rolle i udviklingen af kræft. Proteinets indeholder lange ufoldede områder og mutationer i disse dele kan være medvirkende til udviklingen af kræft.

5. Vurder om det kan få betydning for cellen hvis aminosyrer i de uordnede dele af p53 proteinet fx ændrer ladning.

Mange lægemidler har proteiner som deres mål. Når et lægemiddel udvikles, er der oftest stort fokus på at finde et stof, der kan binde til proteinets bindingslomme, altså et område af proteinet med en helt bestemt foldning og form. Forskere har dog for nyligt vist at de uordnede dele af proteinet også har stor betydning for hvor godt lægemidlet kommer til at virke.

6. Diskuter hvad denne opdagelse har af betydning for lægemiddelindustrien.