

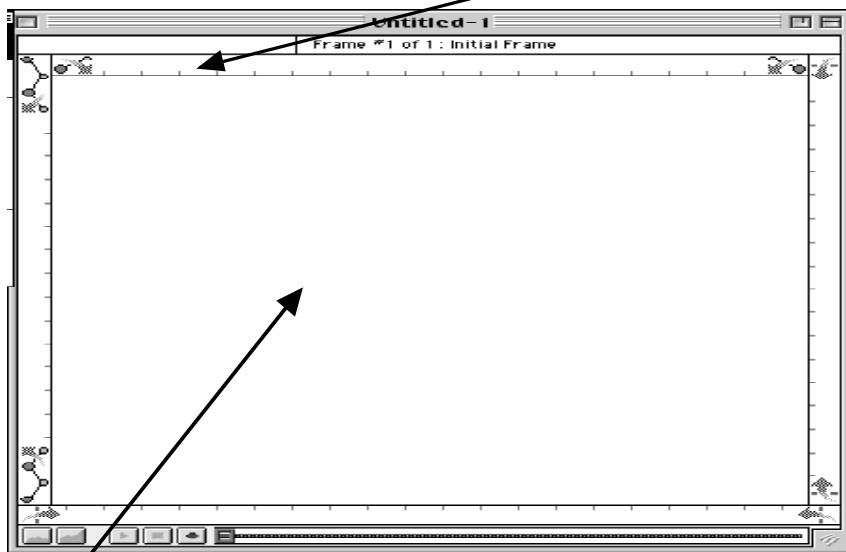
Protein syntese.

I artiklen redegøres for principperne i, hvordan octapeptidet SCHTFGDI kan syntetiseres. Som yderligere illustration heraf kan peptidet opbygges og visualiseres i Chem3D-Pro. Herved kan man se hele peptidet og alle atomerne i forskellige displays, man kan optimere molekylet til et lokalt energiminimum og altid følge med i hvor de enkelte aminosyreresiduer befinder sig i peptidet. Ligeledes kan molekylets sekundærstruktur let visualiseres. Det samme, eventuelt kun dele heraf, kan gøres i en række andre Molecular Modeling programmer som CaChe, HyperChem, ISISdraw og ChemSketch. Chem3D-Pro og HyperChem er begge gode til at opbygge peptiderne på en let måde og visualisere resultaterne.

Her beskrives hvordan Chem3D-Pro anvendes.

Hvis der er adgang til Chem3D-Pro fra den anvendte computer, kan man starte programmet og anvende nedenstående som on line vejledning, det er dog ikke nødvendigt for at få et godt udbytte af det følgende. *Det kan også være en god ide at lave en papirudskrift.*

Når programmet er startet, har man følgende vindue med tekstboks (afhængigt af versionen). Formler kan direkte skrives i tekstboksen her, ved at klikke i boksen



(I andre versioner findes der i venstre værktøjslinie en knap med bogstavet "A", vælg den og klik i ruden hvorefter man kan skrive formlerne her, når man så trykker **return** dukker molekylet op i vinduet.)

I artiklen kaldes peptidet ved hjælp af ét bogstavs betegnelser: IDGFTHCS. Det fremgår af artiklen at der bygges op fra den C-terminale mod den N-terminale ende så S eller Serin er den C-terminale ende, mens I eller Isoleucin er den N-terminale ende.

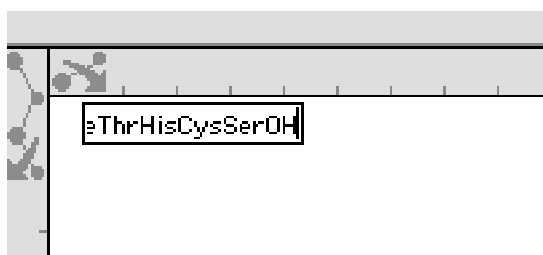
Hvis man læser molekylet fra den N-terminale ende og bruger trebogstavs betegnelser for aminosyrerne kan det samme molekyle skrives:



Når man bygger peptider i Chem3D-Pro starter man med den N-terminale ende og bruger trebogstavsbetegnelser for aminosyrerne. I stedet for $-\text{NH}_2$ skriver man blot "H" og i stedet for $-\text{COOH}$ blot "OH". Altså er det omtalte peptid repræsenteret som:

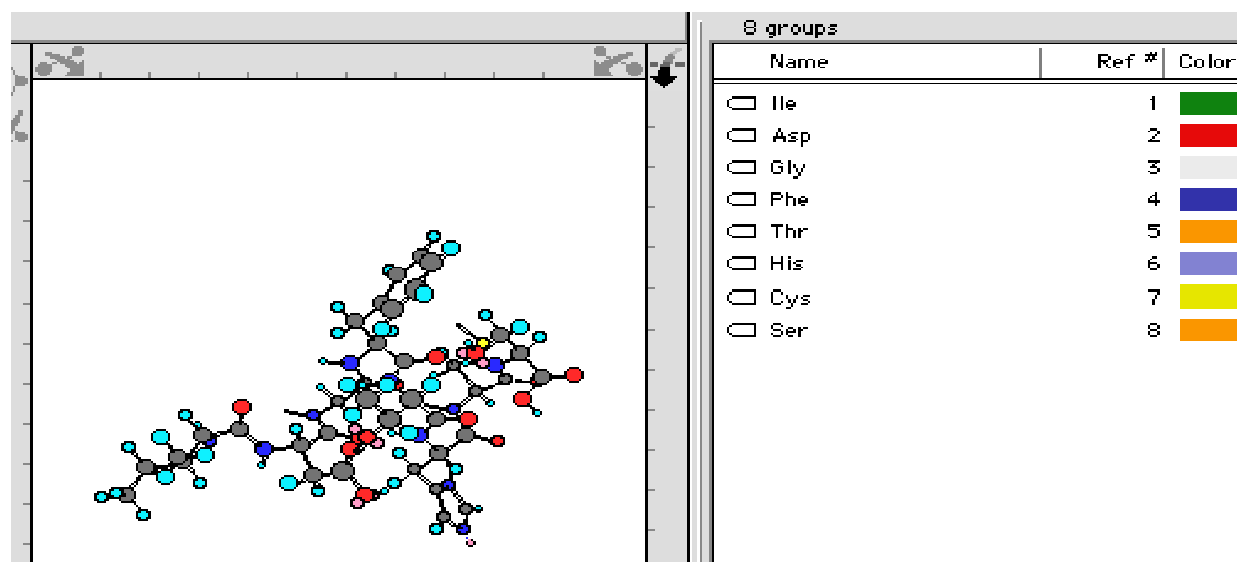


Peptidet skrives i tekstboksen:



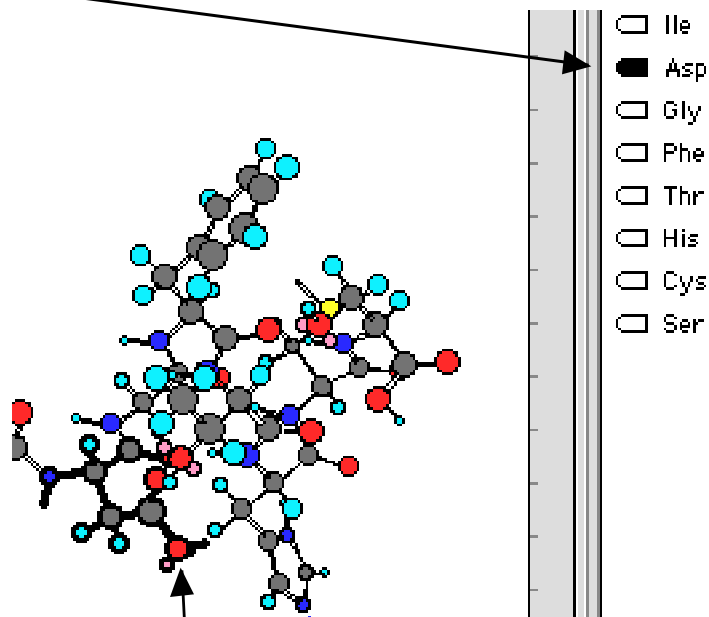
Nu er det praktisk i rullegardinmenuen **wiew** at vælge **groups**. Det vil medføre at aminosyresekvensen (primærstrukturen) kan følges i det ekstra vindue, der dukker frem på skærmen. (I andre versioner vælges: **Tools**, i rullegardin menuen **Show model table** og her **Groups**.)

Når man nu trykker *return* dukker molekylet op på skærmen sammen med sekvensen.



Med et enkelt klik i tegnevinduet bliver molekylet "deselected".

Hvis man vil se hvor f.eks Asp sidder i strukturen, kan man gøre residuet aktivt ved at klikke på:



Og man ser at Asp sidder her.

Ved at klikke et par gange i strukturvinduet hvor peptidet ses bliver alt igen deselected.

Nu optimeres molekylet til et lokalt energiminimum ved hjælp af metoden MM2 (Molecular Mechanics), der er en klassisk mekanisk metode og derfor velegnet til at behandle store molekyler på kort tid.

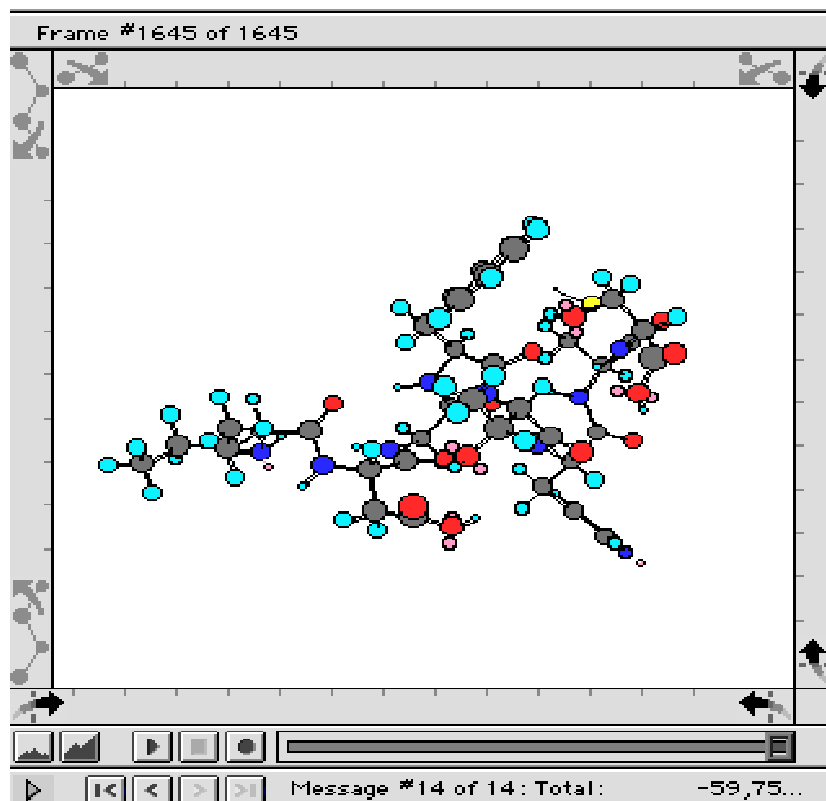
I rullegardinmenuen **MM2** vælges **Minimize energy** og rms værdien sættes til 0,02 i den dialog der fremkommer.

Nu finder programmet en rumlig opbygning med en lav sterisk energi, udviklingen i beregningerne kan følges herunder. Efter godt sekshundrede iterationer er der fundet et energiminimum. Det vil sige at hvis man flytter et tilfældigt atom væk fra dets nuværende position vil molekylets steriske energi vokse. Der er imidlertid ingen sikkerhed for at den fundne struktur også er den struktur der har den absolut laveste energi, men den er et bud på en stabil rumlig opbygning.

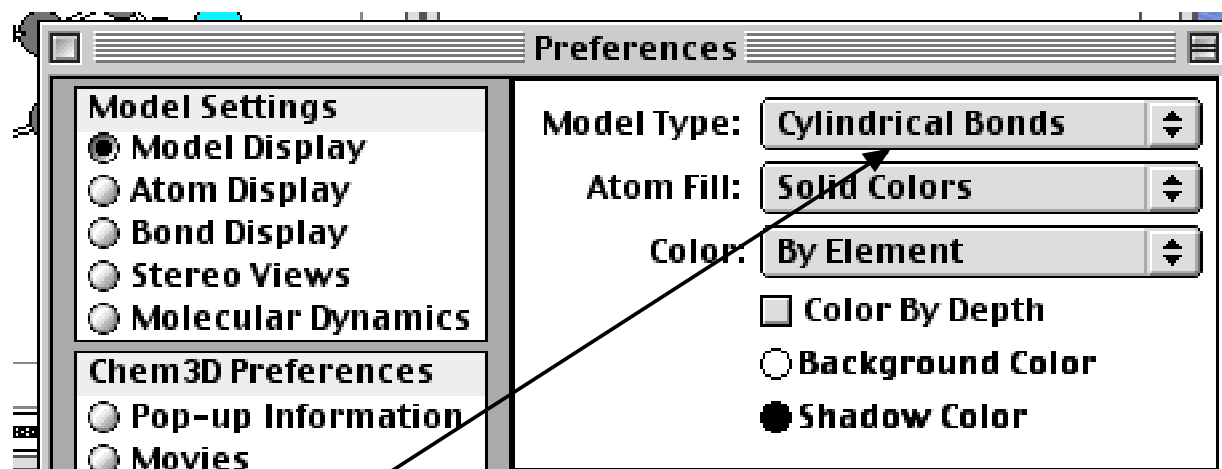


Optimeringssekvensen herunder varer 2 minutter.

Den optimerede model ses herunder og kan med håndtagene i vinduets sider drejes, så peptidet kan ses i alle vinkler.

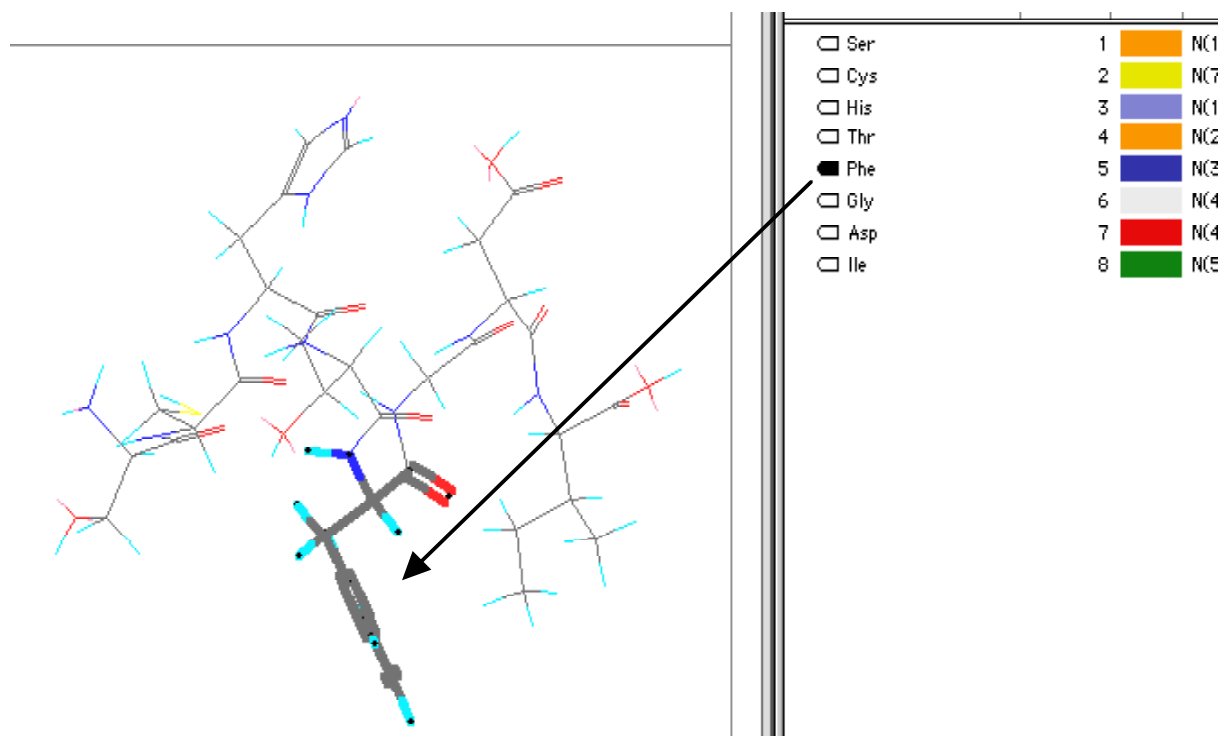


I menuen **View** vælges **Preferences** hvorefter følgende dialogboks fremkommer.

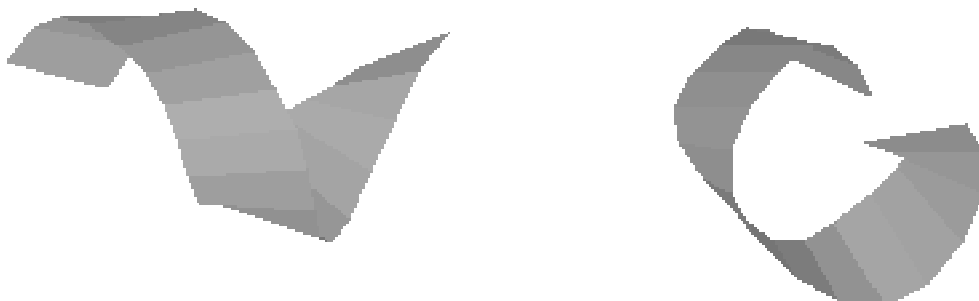


Her vælges i **Model Type:** **Wire Frame** i stedet for “Cylindrical Bonds”. Så ser peptidet ud som vist herunder og det kan igen drejes i alle retninger så man kan se peptidets “backbone”. Hvis man i **Groups** markerer et af residuerne er det meget lettere at se hvor residuet sidder.

(I andre versioner vælges **WIEW** , **Settings** , **Model Display**, og så en passende bindingstype.)



Selve peptidets sekundærstruktur ses tydeligere hvis man vælger **Ribbons** i stedet for **Wire Frame** . Sekundærstrukturens rumlige opbygning ses herunder i to forskellige vinkler.



Her ses peptidets snoede opbygning tydeligt.

Opgave 1. Opskriv konstitutionsformlen (stregformlen) for tripeptidet $\text{H}_2\text{N}-\text{LysAspAla}-\text{COOH}$ således at alle bindinger tydeligt fremgår.

Opgave 2.

Peptidet der omtales i denne opgave indeholder en sekvens, som findes i gliadin fra hvedemel. Peptidet er, efter en hvis omdannelse, under mistanke for at udløse sygdommen celiaki (gluten intolerance). (Robert P. Anderson et al, Nature Medicine 2000;6:337-342), som netop viser sig ved at man ikke kan tåle fødevarer der indeholder hvedemel.

QPF14's aminosyresekvens er blevet bestemt og siden er det blevet syntetiseret efter metoder svarende til, hvad der gennemgås i artiklen "Kemi for tiden".

Aminosyresekvensen er¹ :

$\text{NH}_2\text{-GlnProPheProGlnProGlnLeuProTyrProGlnProGln-COOH}$

a) Byg peptidet i Chem3D-Pro.

(Hvis man vil have amfoionen i stedet for syre og aminogrupeer i enderne, gøres det ved at lokalisere hvor det første Gln sidder i peptidet ved hjælp af **Groups** og dernæst fjerne alt i tekstboksen og i stedet skrive et "+". Dernæst går man ned og dobbeltklikker på aminogruppen i Gln, hvorved det bliver til et positivt ladet N-atom.

På samme måde lokaliseres syregruppen på det endestillede Gln residue, blot med den forskel at man skal skrive et "-" i tekstboksen og dernæst dobbeltklikke på -OH gruppen, hvorved denne ændres til en carboxylation.)

¹ H.Sjöström et al. imbg.ku.dk

b) Optimer peptidet og undersøg den rumlige opbygning.

Hvis du vil tilbage til introduktionen klik [HER](#)

