

דף עבודה לתלמיד: חשיבות מודיפיקציות לאחר תרגום בחלבון

HRAS



פרוטאומיקה הוא מושג המתאר את המחקר רחב ההיקף של חלבונים. המושג מקביל לגנומיקה - מחקר הגנום. מושג זה כולל בתוכו מגוון של תחומים: הבנת המבנה התלת ממדי של חלבונים, אינטראקציות בין חלבונים, מודיפיקציות שנעשות על החלבון לאחר התרגום, זיהוי החלבונים הקיימים בקומפלקסים חלבוניים ועוד.

חלק א' – הכרות עם החלבון HRAS באמצעות האתר "פרוטאופדיה"

החלבון HRAS משתייך למשפחת חלבוני RAS, זהו חלבון קטן בעל אזור G המאופיין בפעילות GTPase אשר מעורב בתהליכי העברת אותות בתא הקשורים לחלוקה וגדילת התא. בחלק זה נכיר את מבנה החלבון ואופן פעולתו:

פתחו את הערך **H RAS protein (hebrew)** בעברית באתר "[פרוטאופדיה](#)". עיינו בערך, כאשר כל לחיצה על **קישור ירוק** תפתח לפניכם סצנה שבה מוצג מייצג תלת ממדי אחר של החלבון HRAS, אתם יכולים להגדיל, להקטין, לסובב, וכך ללמוד עוד על מבנה ותפקוד החלבון. כמו כן, באתר ישנם קישורים למושגים מסוימים ואף לסרטונים בנושא. עיינו בערכים ובסצנות השונות וענו על השאלות הבאות:

1. מה תפקידו של החלבון HRAS?

2. מבנה החלבון:

- ❖ כמה חומצות אמינו לחלבון? כמה מהן רוצפו?
- ❖ כיצד בנוי המבנה השניוני של החלבון?
- ❖ איזו עמדה משמשת תפקיד בקשירת יון מגנזיום? איך היון מוצג בסצנה ומה תפקידו?
- ❖ הסבירו מהי הידרוליזה של GTP וכיצד היא קשורה לתפקוד ה-HRAS?
- ❖ בחרו באפשרות הנכונה: כאשר HRAS קשור ל-GDP – החלבון פעיל / אינו פעיל
- ❖ בחרו באפשרות הנכונה: כאשר HRAS קשור ל-GTP – החלבון פעיל / אינו פעיל
- ❖ מה תפקיד האנזים טירוזין קינאז? מה תפקידים של החלבונים GEF? GAP?
- ❖ ידוע כי RAS הוא אונקוגן (גן אשר מוטציה בו נמצאה כגורמת לסרטן). כאשר הבקרה שבאמצעותה RAS עובר אקטיבציה משתבשת, יכולה להתבטא באורגניזם מחלת הסרטן. הסבירו כיצד?

חלק ב' – השפעת מודיפיקציות לאחר תרגום על תפקוד ומבנה החלבון

HRAS

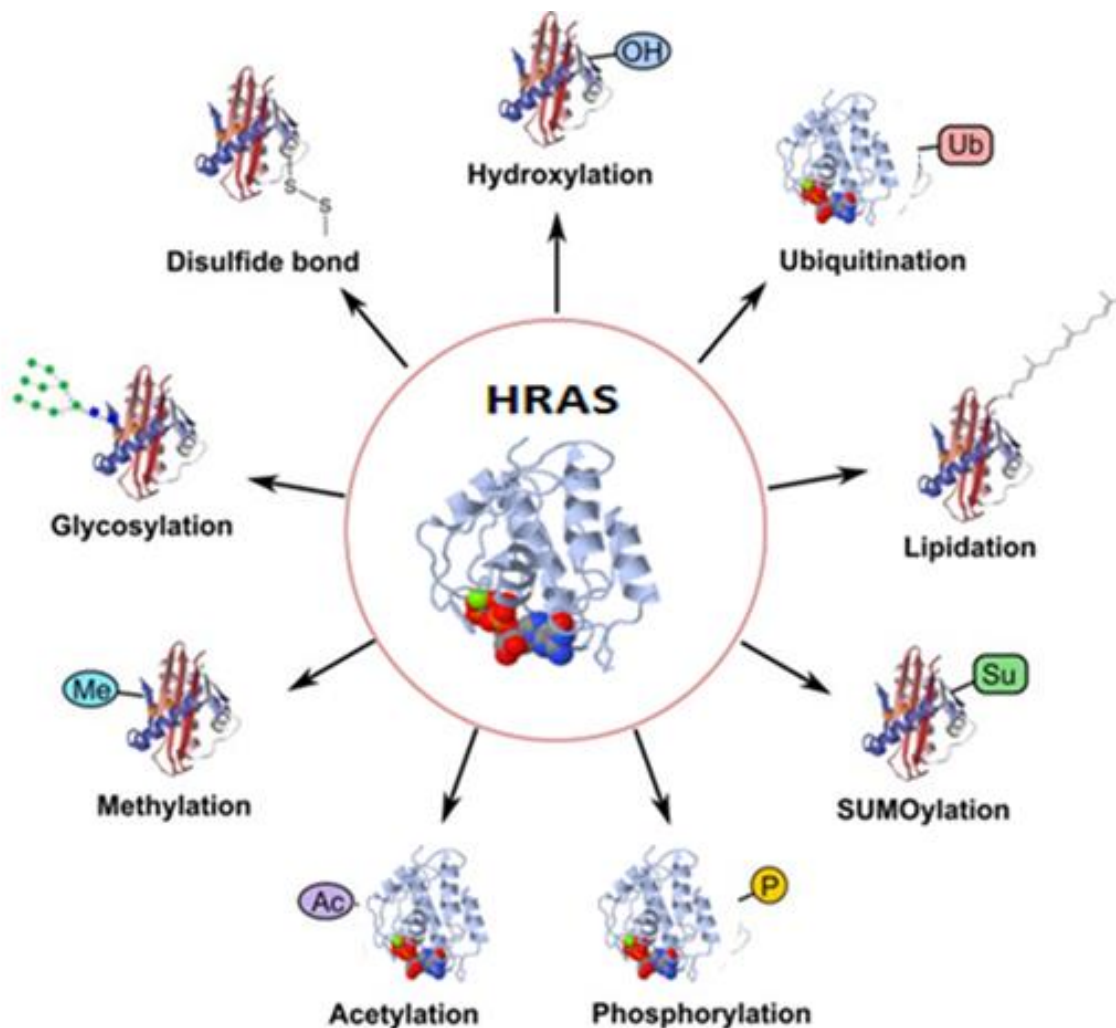
תחום חשוב ונחקר מאוד בפרוטאומיקה

הוא חקר ה- **POST TRANSLATIONAL MODIFICATIONS**

חלבונים יכולים לעבור מודיפיקציות (שינויים מבניים) לאחר התרגום, כגון: פוספורילציה, גליקוזילציה, אצטילציה ועוד. מודיפיקציות אלו משפיעות באופן ישיר על תפקוד החלבון ומשתתפות בתהליך הבקרה עליו מאחר והן יכולות לקבוע את אופי הפעילות, מידת היציבות, המיקום של החלבון ועוד.

בפעילות זו נלמד על חשיבות מודיפיקציות אלו תוך התמקדות בחלבון **HRAS**

דוגמאות עיקריות למודיפיקציות שלאחר תרגום :





Phosphorylation

זירחון (פוספורילציה)-

בקרה של חלבונים על-ידי פוספורילציה (זרחון) היא אחת המודיפיקציות הכי נפוצות, ומשמשת כמנגנון בקרה מהיר והפיך לפעילות החלבון. זירחון הוא הוספת קבוצת זרחה (PO_4^{-3}) - יון המכיל אטום זרחן אחד וארבעה אטומי חמצן למולקולה נתונה. אנזימים המוסיפים קב' זרחה נקראים "קינאזות", ואילו אנזימים המסירים קב' זרחה נקראים "פוספאטאזות". זרחון יכול להתרחש על חומצות אמיניות מסוג סרין, טירוזין ותריאונין, שעל גבי החלבון, ומשמש לבקרה על מגוון עצום של תהליכים בתא. הוספת קבוצת זרחה משפיעה לרוב על אופן קיפול החלבון במבנה השלישוני שלו, ובעקבות כך על שינוי המטען החשמלי של השייר האמיני אליו הוא מוסף וכך גדלה ההידרופיליות של השייר ומסיסותו במים ובחומרים קוטביים אחרים משתפרת. כמעט בכל המקרים של בקרה מהסוג הזה, כאשר החלבון מחליף בין מצב phosphorylated (מזורחן) ל-unphosphorylated- (לא מזורחן) הוא עובר ממצב פעיל למצב לא פעיל, או להיפך. כלומר, הפוספורילציה מהווה מעין "מתג" שמדליק ומכבה את החלבון.

גם החלבון HRAS עובר מספר פוספורילציות

חזור לאתר לכותרת "מודיפיקציות לאחר תרגום וחשיבותן"

1. בכמה עמדות שונות עובר החלבון HRAS פוספורילציה?

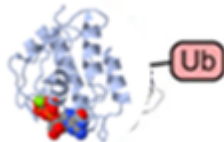
לחצו על הסצנה המתאימה על מנת לראות את העמדות השונות.

2. בשלב זה נתמקד בפוספורילציה על החומצה אמינית טירוזין בעמדה 32

לחצו על הסצנה **טירוזין 32** שחשובה מאוד לפעילות החלבון .

הסבירו את חשיבות המודיפיקציה באמצעות הזרחון בעמדה זו.

יוביקוויטינציה -



Ubiquitination

יוביקוויטינציה היא תוספת של יוביקוויטין, שהוא חלבון קטן

בעל 76 חומצות אמינו לחלבון. יוביקוויטינציה על חלבונים

בתאים אאוקריוטיים, מסמנת את חלבון היעד כמיועד לתהליך

ביולוגי מסוים כגון פירוק בפרוטאזום, אך לא רק.

ליוביקוויטינציה תפקידם נוספים בבקרת נזקים, במחזור התא, הולכת אותות בתא ועוד.

בתהליך היוביקוויטינציה משתתפים 3 אנזימים - E1, E2, ו-E3. E1+E2 משתפים פעולה

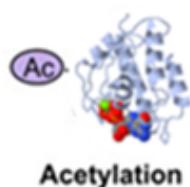
בהוספת מולקולות יוביקויטין כשרשרת סימון ארוכה. האנזים E3 מעביר את מולקולות היוביקויטין מהאנזים E2 לחלבון המטרה אותו הוא מזהה.

גם החלבון HRAS עובר 4 מודיפיקציות מסוג יוביקויטינציה.

חזור לאתר וכנס לסצנה הממחישה 3 מבין היוביקויטינציות שהחלבון עובר. התמקד ביוביקויטינציה על חומצה אמינית ליזין בעמדה 117 – ליזין 117 והסבר את תפקידה ותרומתה לפעילות ובקרת החלבון לאחר התרגום.

אצטילציה-

תהליך החלפת אחד מאטומי המימן בקצה ה-N טרמינלי של החלבון באצטיל CH_3-CO משפיע על תכונות החלבון

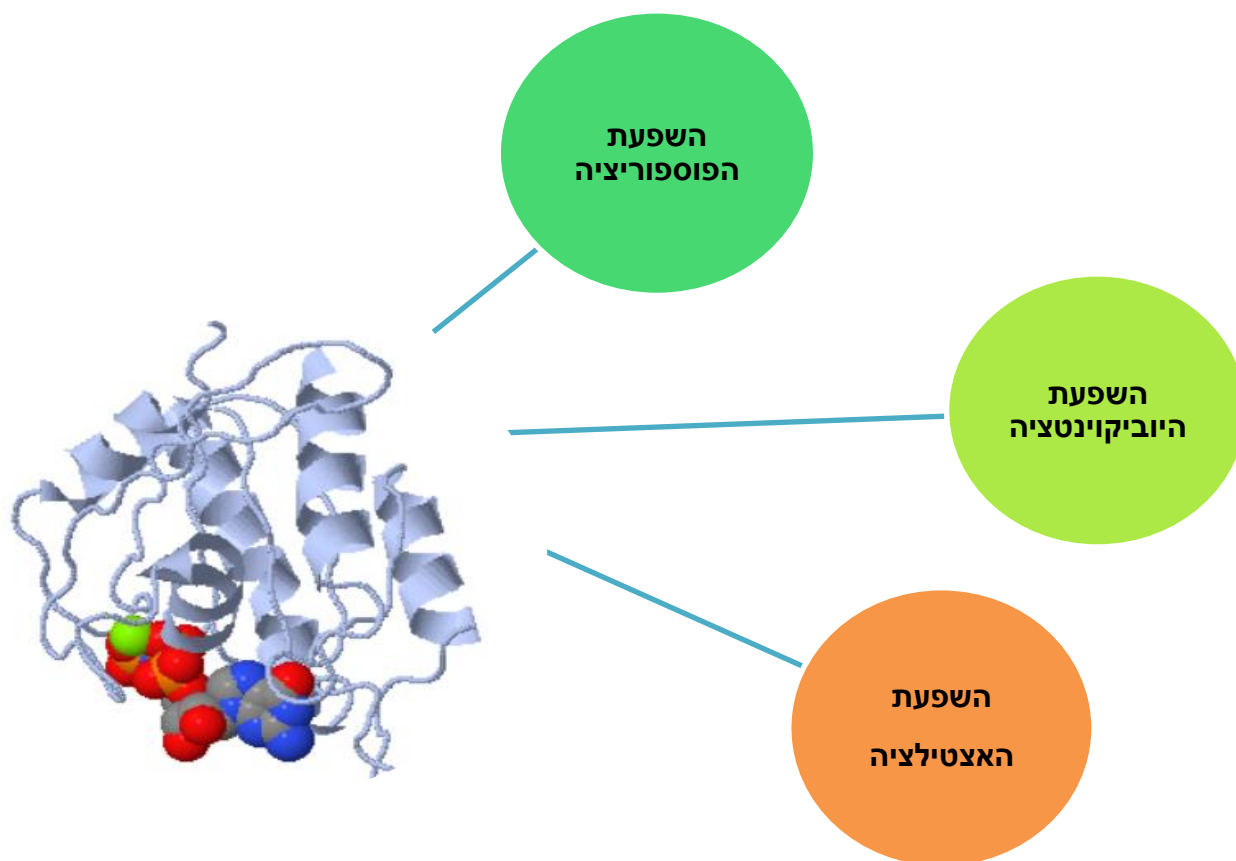


גם החלבון HRAS עובר אצטילציה

בסצנה ליזין 104 ניתן לראות את האצטילציה שהחלבון עובר. כיצד זה משפיע על פעילות החלבון HRAS ?

סיכום מודיפיקציות לאחר תירגום בחלבון HRAS

בשלב זה תוכלו לסכם השפעות אפשריות של מודיפיקציות שונות לאחר התרגום על פעילות החלבון HRAS. תוכלו לדון על כך עם חברי הכיתה.



חלק ג- מודיפיקציות נוספות המתרחשות לאחר תרגום

בחלבונים נוספים ניתן למצוא מודיפיקציות נוספות שמתרחשות לאחר התרגום. להלן מספר דוגמאות. נסו לחפש חלבונים בהן מתרחשות מודיפיקציות אלו, מהי ההשפעה על פעילות החלבון?

מתילציה - Me

תהליך הוספת קבוצת מתיל CH_3 ע"י אנזימים הנקראים מתילאזות על מנת שהמולקולה תזוהה ע"י אנזים מסוים למניעת ביטוי או ביטוי של תהליך מסוים כחלק מתהליך הבקרה. בחיידקים מתילציה משמשת כחלק ממערך ההגנה שלהם כנגד נגיפים. המתילציה מסמנת את חומצות הגרעין של הנגיף בניגוד לזה של החיידק וכך החיידק יודע היכן יוכל לחתוך את חומצות הגרעין של הנגיף מבלי לפגוע בחומר התורשתי שלו. מתילציה שמתרחשת בדנ"א יכולה להשפיע על מודיפיקציות בחלבונים לדוגמה היסטונים שנמצאים באינטרקציה עם הדנ"א ובכך להשפיע על ביטוי או חוסר ביטוי של גן.



גליקוזילציה -

זהו התהליך האנזימתי הקושר קבוצת סוכר למולקולה אחרת. המולקולה האחרת יכולה להיות סוכר אחר על מנת ליצור רב סוכר או חלבון או ליפיד. בנוסף תהליך זה משמש כמודיפיקציה של חלבונים לאחר תרגום.