

فهرست

پیشگفتار.....	۷
مقدمه.....	۹
تغییرات پساترجمه‌ای پایانه پروتئینی.....	۱۱
منابع.....	۱۵
بخش اول: تغییرات پساترجمه‌ای پایانه آمینی.....	۱۷
حذف پایانه آمینی از باقیمانده‌های اسیدهای آمینه و پپتیدهای اشاره‌گر.....	۱۷
منابع.....	۱۹
۱. استیلاسیون.....	۲۱
معرفی کلی استیلاسیون.....	۲۱
استیلاسیون پایانه آمینی.....	۲۲
منابع.....	۲۵
۲. لیپیداسیون.....	۲۷
میرستویلاسیون.....	۲۸
منابع.....	۳۴
۳. پالمیتویلاسیون.....	۳۵
منابع.....	۳۷
۳. متیلاسیون.....	۳۹
منابع.....	۴۵

۴۷ آرژینیناسیون	۴
۵۲ منابع	
۵۵ یوئیکوئیتیناسیون	۵
۶۱ منابع	
۶۳ N-Degron	۶
۶۵ منابع	
۶۷ بخش دوم: تغییرات پساترجمه‌ای پایانه کربوکسیلی	
۶۷ ۱. آمیداسیون	۱
۶۹ منابع	
۷۱ ۲. گلیکوزیلاسیون	۲
۷۱ افزودن GPI به پروتئین	
۷۷ گلیکوزیلاسیون C ترمینال پرفورین	
۷۸ منابع	
۷۹ ۳. پر نیلاسیون	۳
۸۳ منابع	
۸۵ ۴. متیلاسیون	۴
۸۷ منابع	
۸۹ ۵. تیروزیناسیون	۵
۹۱ منابع	
۹۳ C-Degrans	
۹۴ منابع	
۹۵ بخش سوم: سایر تغییرات پروتئینی	
۹۵ ۱۳-O- گلیکوزیلاسیون و N- گلیکوزیلاسیون	
۹۶ O- گلیکوزیلاسیون	
۱۰۲ منابع	
۱۰۵ N- گلیکوزیلاسیون	
۱۱۱ منابع	

۱۱۳	ADP ریبوزیلاسیون	۱۴-
۱۱۹	منابع	
۱۲۱	سیستئینیلایسیون	۱۵-
۱۲۳	منابع	
۱۲۵	فسفریلاسیون	۱۶-
۱۲۷	منابع	
۱۲۹	سومویلاسیون	۱۷-
۱۳۱	منابع	
۱۳۳	سولفاسیون	۱۸-
۱۳۶	منابع	
۱۳۷	هیدروکسیلاسیون	۱۹-
۱۴۰	منابع	

پیشگفتار

سپاس خداوند بی‌همتارا که فرصت خدمتی در جهت ارتقای علم دانش‌پژوهان ایران زمین عطا فرمود. انسان همواره درگیر علم بیوشیمی در جهت کشف حقایق هستی و بهبود کیفیت سلامت و زندگی بوده است. زندگی از ژنوم به پروتئوم و سپس به ویژگی‌های فردی موجودات تجلی می‌یابد که در این بین پروتئین‌ها و تغییرات پروتئینی نقشی اساسی در سلامت و بیماری انسان‌ها ایفا می‌کنند.

در طی سال‌ها تدریس مباحث بیوشیمی به دانشجویان تحصیلات تکمیلی، همواره عدم وجود مرجعی فارسی در خصوص مجموعه مباحث تغییرات پروتئینی (protein modifications) برای دانشجویان سخت می‌نمود. بنابراین با لطف و عنایت خداوند تصمیمی در جهت جمع آوری منابعی از مجموعه مباحث تغییرات پروتئینی در جهت راهگشایی علم‌پژوهان عزیز گرفته شد.

امید است این کتاب که با توجه به نیاز دانشجویان دکتری بیوشیمی به مرجعی برای آزمون جامع کشوری برای اولین بار در ایران تالیف گشته است بتواند گام مهمی در شکوفایی علمی دانش‌پژوهان گرامی بردارد.

مریم قبه

Ph.D. بیوشیمی

هیات علمی واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی

مقدمه

تغییرات پساترجمه‌ای شامل افزودن کووالان گروه‌های عاملی به پروتئین‌ها توسط آنزیم‌ها پس از فرآیند ترجمه می‌باشد. این تغییرات به طور قابل توجهی پیچیدگی زیستی را با ایجاد تنوع در پروتئین‌های کد شده با وظایف متفاوت افزایش می‌دهند. بنابراین، تغییرات پساترجمه‌ای انعطاف قابل ترجمه‌سازی سیستم‌های زنده را به طور چشم‌گیر افزایش می‌دهند. به عنوان مثال، ژنوم انسان ۲۰۳۷۹ پروتئین را کدگذاری می‌کند که ۱۹۱۸۳۷ تغییرات پساترجمه‌ای بر روی آنها صورت می‌گیرد^۱. بسیاری از این تغییرات در انتهای پروتئین‌ها رخ می‌دهند، که شامل گروه‌های آمینی و کربوکسیلی واکنش‌پذیر در زنجیره پلی‌پپتیدی هستند. برخی از تغییرات پساترجمه‌ای در انتهای پروتئین‌ها ممکن است بیشتر از تغییرات پساترجمه‌ای باشند که مناطق میانی پروتئین را هدف قرار می‌دهند.

تغییرات انتهایی بیش از ۹۰٪ از پروتئوم پستانداران را هدف قرار می‌دهد و برای انواع عملکرد و فرآیندهای زیستی از قبیل مرتب‌سازی پروتئین، ادغام غشا، ایجاد سیگنال سلولی، حمل پروتئین، فعالیت آنزیمی و تشکیل مجموعه‌های پروتئینی ضروری می‌باشد. بنابراین، تغییرات انتهایی به میزان قابل توجهی به تنوع و پیچیدگی پروتئوم کمک می‌نماید. تجزیه و تحلیل تغییرات پساترجمه‌ای انتهای پروتئین‌ها درک ما را از پایانه پروتئین گسترش

1. <https://www.nextprot.org/about/human-proteome>

می‌دهد. بروز بیماری‌های انسانی از جمله سرطان و اختلالات عصبی به اختلال عملکرد و اختلال در تنظیم آنزیم‌های مسئول در تغییر نهایی نسبت داده شده است. این حوزه تحقیقاتی توجه و تلاش‌های قابل توجهی را به خود جلب کرده است.

در این کتاب، انواع اصلی تغییرات مربوط به انتهای آمینی و کربوکسیلی و نیز توالی میانی پروتئینی که تاکنون شناخته شده‌اند با تمرکز بر روی سیستم‌های یوکاریوتی و پستانداران بررسی می‌شوند.

تغییرات پس‌ترجمه‌ای پایانه پروتئینی

تغییرات پروتئینی (Protein Modifications) شامل افزودن گروه‌های عاملی به پروتئین‌ها توسط آنزیم‌ها در حین یا پس از ترجمه هستند. در تغییرات پس‌ترجمه‌ای^۱ (PTMs) گروه‌های عاملی پس از فرآیند ترجمه به پروتئین‌ها افزوده می‌شوند. این تغییرات به طور قابل توجهی پیچیدگی زیستی را افزایش می‌دهند و مسئول ایجاد تنوع پروتئین‌های کد شده و وظایف متنوع آن‌ها هستند.

بسیاری از تغییرات پروتئینی در انتهای پروتئین‌ها رخ می‌دهند، که حاوی گروه‌های آمینی و کربوکسیلی فعال در زنجیره پلیپتیدی هستند. پروتئین‌ها با انتهای متفاوت آمینی و کربوکسیلی، ویژگی‌ها و وظایف بیوشیمیایی خاصی دارند و به طور جمعی تحت عنوان «انتهای پروتئینی^۲» منسوب می‌شوند (شکل‌های ۱ و ۲).

از آنجایی که هر پروتئین ترجمه شده دارای متیونین در پایانه آمینی^۳ می‌باشد، ساختارهای تخصصی در سلول این متیونین انتهایی را به طور همزمان یا پس از ترجمه حذف مینمایند (شکل ۱). این مرحله‌ی مهمی است که انتهای آمینی را برای انجام تغییرات بر روی سایر اسیدهای آمینه به غیر از متیونین مهیا می‌کند. پیش‌پردازش مشابهی نیز در

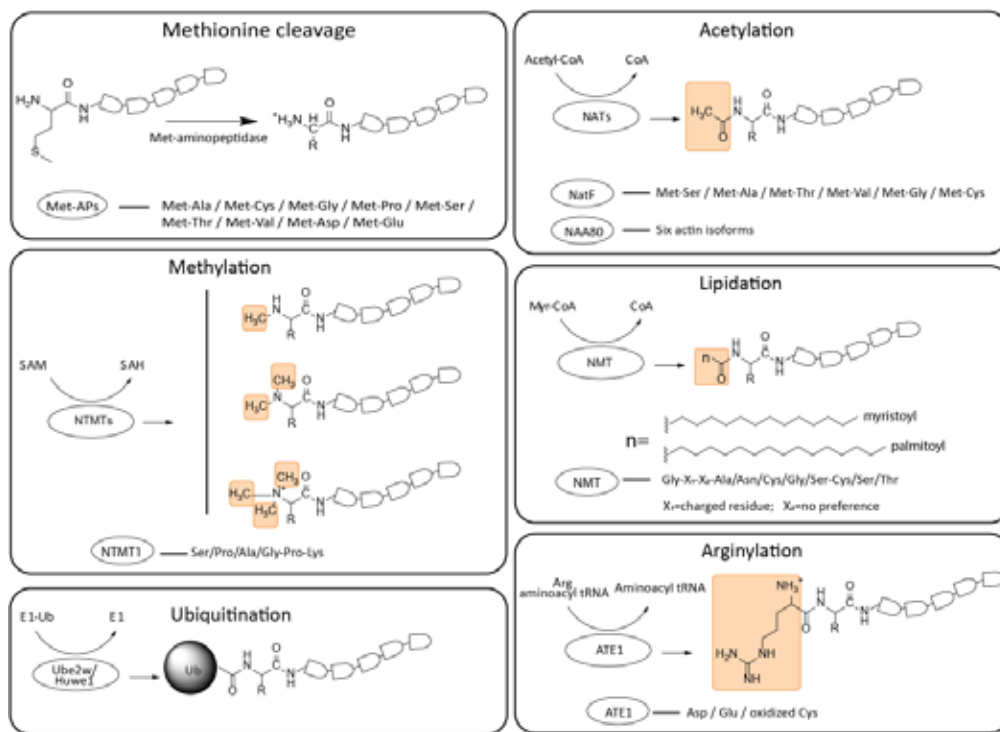
1. Post-Translation Modifications

2. terminome

3. N-terminal

انتهای کربوکسیلی^۱ رخ می‌دهد. به عنوان مثال در مورد چرخه تیروزیناسیون-دتیروزیناسیون توبولین، تیروزین موجود در انتهای کربوکسیلی می‌تواند توسط آنزیم‌های تخصصی حذف و دوباره متصل شود (شکل ۲). این تغییرات از دهه‌ها پیش شناخته شده‌اند، اما تنها تعداد کمی از آن‌ها به طور عملکردی شناخته شده‌اند. اکثر پروتئین‌های یوکاریوتی به صورت انتهایی (N- و C-ترمینال) توسط استیلاسیون^۲، آرژینیلایسیون^۳، تیروزیناسیون^۴، لیپیداسیون^۵ و دیگر تغییرات دستخوش تغییر می‌شوند. تغییرات پساترجمه‌ای در انتهای پروتئین‌ها با فرآیندهای طبیعی سلول و نیز بیماری‌ها مرتبط بوده و یک حوزه وسیع و به سرعت در حال گسترش در تنظیم فرایندهای زیست‌شناسی محسوب می‌شود. در این کتاب به پیشرفت‌های اخیر در درک تغییرات پروتئین‌ها اشاره می‌شود و نقشی که این تغییرات در زندگی واقعی ایفا می‌کنند، مورد بررسی قرار می‌گیرد.

-
1. C-terminal
 2. acetylation
 3. arginylation
 4. tyrosination
 5. lipidation



شکل ۱. نمایش شماتیک از فرمول‌های ساختاری و ترجیحات آنزیمی در ایجاد تغییرات پایانه آمینی.

تغییرات پساترجمه‌ای در پایانه آمینی شامل برش Met، استیلاسیون، متیلاسیون، لیپیداسیون، آرژینیل‌اسیون و یوبی کوئیتیناسیون می‌باشد. (قسمت‌های زرد نشان‌دهنده گروه‌های عملکردی اضافه شده به انتها می‌باشند). سایت‌های شناسایی مرتبط با آنزیم‌های مختلف و نیز آنزیم‌های مسئول و مولکول‌های اهداکننده مرتبط نشان داده شده‌اند. مخفف اصطلاحات عبارتند از:

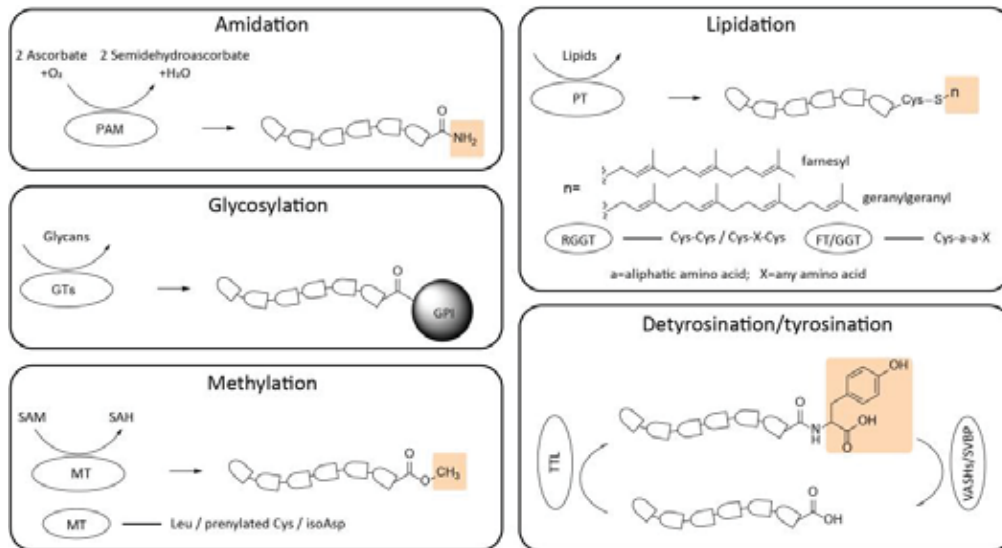
Met-Aps, Met-aminopeptidases;

NATs, N-terminal acetyltransferases;

NTMTs, N-terminal methyltransferases;

NMT, N-terminal myristoyltransferases;

ATE1, arginyl transfer enzyme 1. (Chen & Kashina, 2021)



شکل ۲. نمایش شماتیک از فرمول‌های ساختاری و ترجیحات آنزیمی در ایجاد تغییرات پایانه کربوکسیلی.

تغییرات پساترجمه‌ای در پایانه کربوکسیلی عبارتند از: آمیداسیون، گلیکوزیلاسیون، متیلاسیون، لیپیداسیون و دتیروزیناسیون / تیروزیناسیون. (قسمت‌های زرد نشان‌دهنده گروه‌های عملکردی اضافه شده به انتها می‌باشند). سایت‌های شناسایی مرتبط با آنزیم‌های مختلف و نیز آنزیم‌های مسئول و مولکول‌های اهداکننده مرتبط نشان داده شده‌اند. مخفف اصطلاحات عبارتند از:

GTs, glycosyltransferases;

MT, methyltransferase;

PT, prenyltransferase;

RGGT, Rab geranylgeranyl transferase;

FT, Farnesyl transferase;

GGT, geranylgeranyl transferase;

TTL, tubulin tyrosine ligase;

VASHs/SVBP, vasohibins/small vasohibin binding protein complex. (Chen & Kashina, 2021)

منابع

1. Arnesen, T., Van Damme, P., Polevoda, B., Helsens, K., Eyjenth, R., Colaert, N., ... & Gevaert, K. (2009). Proteomics analyses reveal the evolutionary conservation and divergence of N-terminal acetyltransferases from yeast and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(20), 8157-8162.
2. Chen, L., & Kashina, A. (2021). Post-translational modifications of the protein termini. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 719590.
3. Marino, G., Eckhard, U., and Overall, C. M. (2015). Protein termini and their modifications revealed by positional proteomics. *ACS Chem. Biol.* 10, 1754–1764.
4. Ramazi, S., & Zahiri, J. (2021). Post-translational modifications in proteins: resources, tools and prediction methods. *Database*, 2021, baab012.