

STRUKTURNA IN FUNKCIJSKA ANALIZA PROTEINA HFE-rešitve

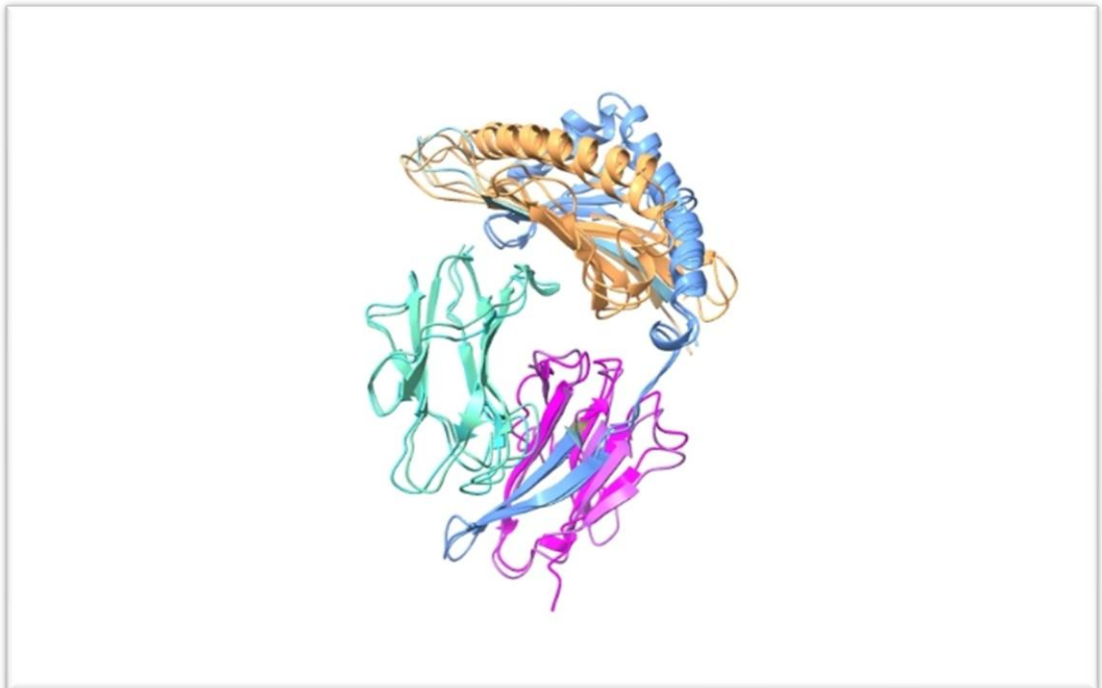
1. Anotacija proteina HFE:

- Accession code: Q30201
- Dolžina: 348 aminokislinskih ostankov,
- Subcelična lokalizacija: celična membrana
- Membranska/topološka narava: ima eno transmembransko regijo (307-330), je single-pass type I. membrane protein, eno ekstracelularno (23-306), eno citoplazemsko (331-348),
- Število transmembranskih segmentov: odgovor v prijašnjem odgovoru.

2. Strukturna organizacija HFE:

- Regije: alfa-1, alfa-2, alfa-3; Domene: Ig-like C1-type (je del alfa-3 regije),
- Ekstracelularna regija: Ekstracelularna regija se nahaja od 23-306 ak. ostanka, kar zajema alfa-1, alfa-2, alfa-3 in s tem tudi Ig-like C1-type domeno.
- Pod MHC-I spada raznolik nabor receptorjev na površini celic. Pri človeku je to znan levkocitni antigen (HLA), katerega podtipi so HLA-A, HLA-B in HLA-C. Molekule prepoznajo tuje antigene iz sprožajo imunske odzive. Za njihovo strukturo so značilne tri alfa regije in ena Ig-like domena.

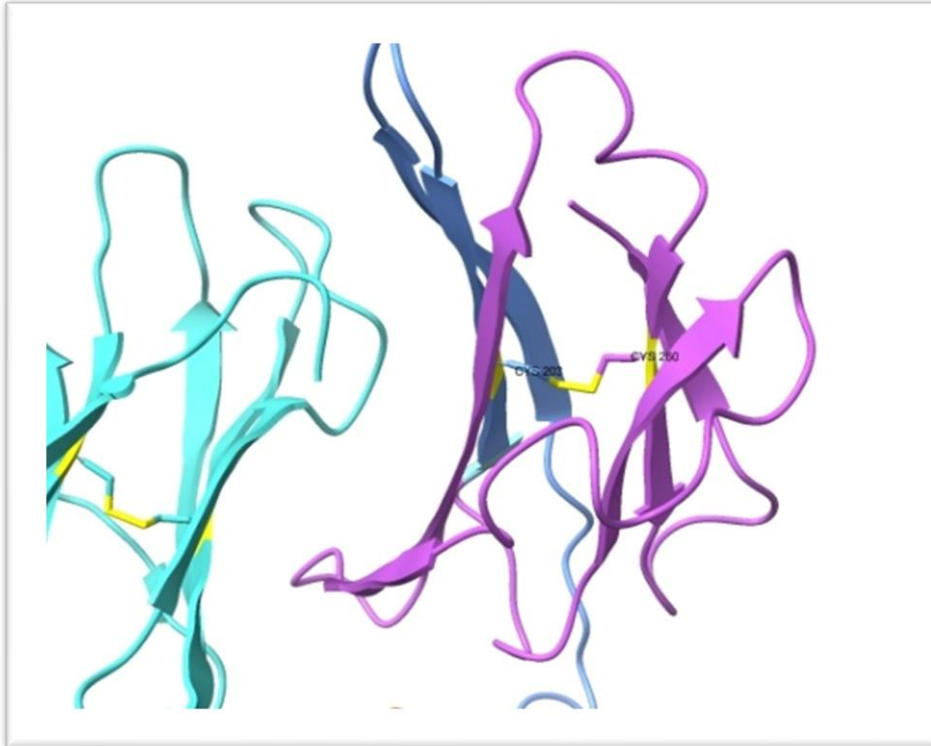
V UniProt-u pod razdelek Family & Domains se pri zgoraj omenjenih proteinih in HFE lepo vidi, podobnost strukturne urejenost omenjenih regiji in domen. Če v Chimeri X odpreš strukturo npr: 1a1m (HLA-B) in narediš matchmaker s 1a6z (HFE), se lepo vidi ujemanje struktur. Pomembno je poudariti, da je funkcija HFE ne glede na identičnost strukture, čisto različna od proteinov MHC-I. HFE namreč sodeluje pri zmanjšanju privzema železa v celice. Veže se na transferinski receptor (TfR) in tako zmanjša njegovo afiniteto do transferinov, ki po krvi prenašajo železo.



Slika 1: Superpozicija proteina HLA-B (1a1m) in HFE (1a6z)

3. Analiza mutacije C282Y

- Bolezen: Hemokromatoza 1
- Kompleks: Določeni sta dve strukturi, kjer je HFE prisoten v dveh različnih kompleksih. Prva struktura s PDB kodo 1a6z je prikaz kompleksa HFE s Beta-2-mikroglobulinom, druga s PDB kodo 1de4 pa je prikaz HFE z beta-2-mikroglobulinom in transferinskim receptorjem.
- Prikaz cys282: Odpreš strukturo 1a6z.



Slika 2: Slika prikazuje disulfidno vez v alfa-3 regiji HFE

Pri mutaciji pride do zamenjave C282 v Y, kar verjetno spremeni strukturo proteina in njegovo funkcijo. Y, je namreč velik ak ostanek. Disulfidna vez je na alfa-3 regiji, ki sodeluje pri vezavi beta-2-mikroglobulina. Beta-2-mikroglobulin (B2MG) je protein, ki sodeluje v kompleksih s MHC-I proteini. Tem proteinom omogoča stabilizacijo, pravilno zvitje in transport na celično membrano. Ob mutaciji, sprememba v strukturi alfa-3 regije povzroči, nezmožnost vezave B2MG, kar pa prepreči transport HFE iz Er na membrano.

4. Evolucijska analiza HFE

Na primer:

Podgana/Rattus (hereditary hemochromatosis protein homolog isoform X1 [Rattus norvegicus])- 93%, 8e-171, 69,70%

Ptica/Gallus gallus (MHC class I antigen [Gallus gallus])- 92%, 3e-65, 34.06%

Riba/Danio rerio (major histocompatibility complex class I UXA2 precursor [Danio rerio])- 77%, 2e-48, 33.70%

Kit/tursiops truncatus (hereditary hemochromatosis protein isoform X1 [Tursiops truncatus])- 100%, 0.0, 76,97 %

Gorila/Gorilla gorilla (hereditary hemochromatosis protein isoform X1 [Gorilla gorilla gorilla])- 100%, 0.0, 99,14%

Pri sesalcih je ujemanje najboljše, homologi iz podgane, kita in gorile so zelo verjetni ortologi HFE. Vsi imajo zelo visoke pokritosti zaporedja in nizke E-vrednosti, kar pomeni, da podobnost ni naključna. Pri kokoši in ribici zebrici so E-vrednosti še vedno kar nizke, vendar identičnost verjetno nakazuje bolj na oddaljene MHC-I proteine, ne pa nujno HFE ortologe.

Clustal Omega poravnava dobro pokaže neohranjenost transmembranskih regij, ter kar dobro ohranjenost Ig-like podobnih domen. Vzorci disulfidnih vezi so dokaj podobni, pri izjemah s kakšnim parom manj. Glavne disulfidne vezi pomembne za stabilizacijo in pravilno zvitje so pri skoraj vseh prisotne v enakih zamikih. C282 je zelo dobro ohranjen.