

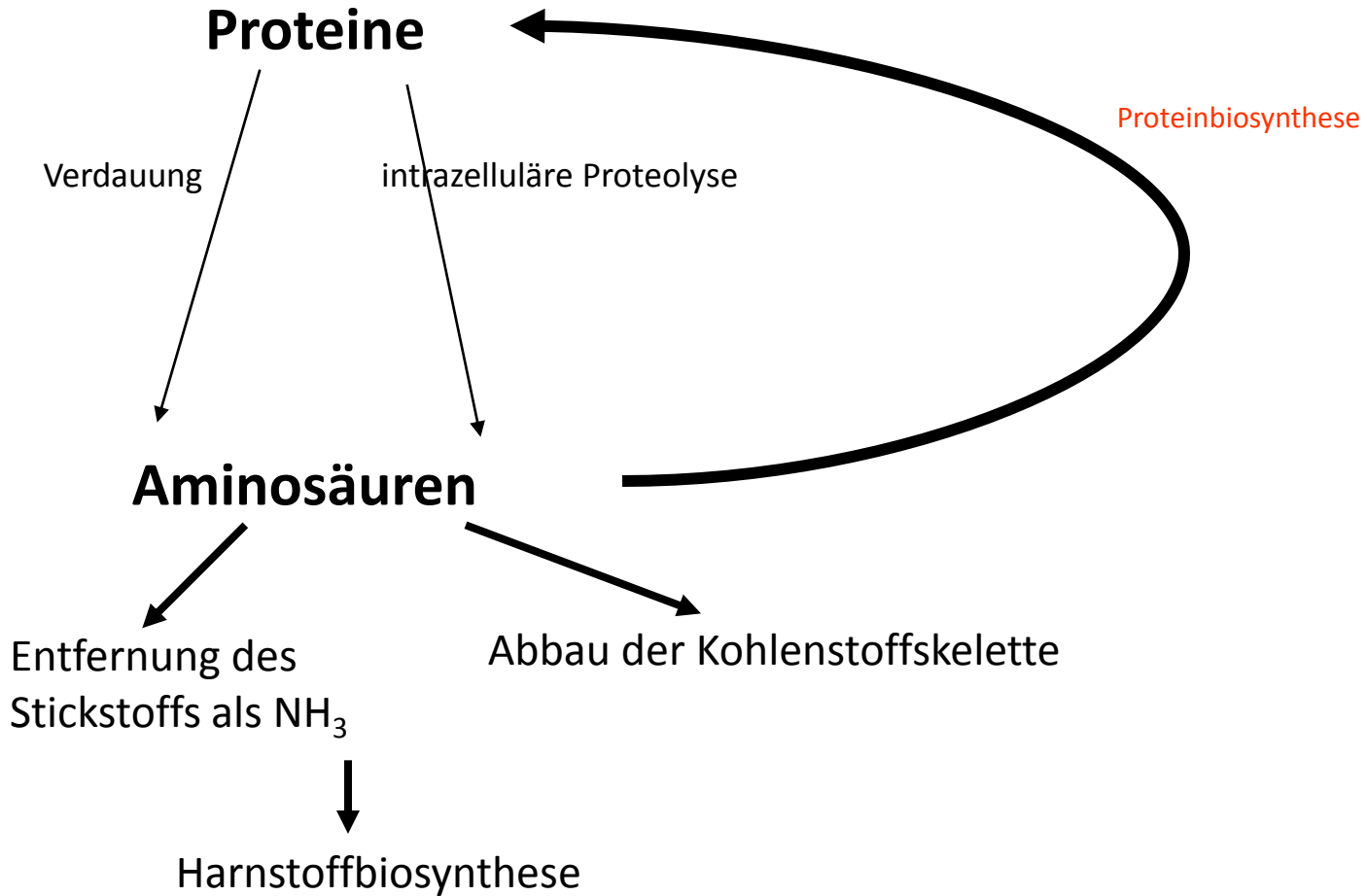
Einführung in die Biochemie im Studiengang Medizintechnik

SoS 2017

Dr. Brigitte Pfeiffer-Guglielmi

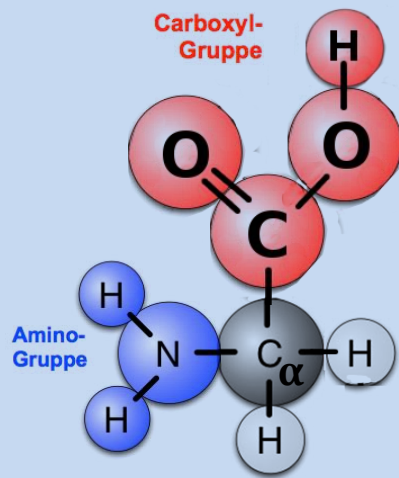
Aminosäuren und Proteine

Ein Teil der Folien wurde freundlicherweise von Dr. Stefan Mogk, IFIB, zur Verfügung gestellt

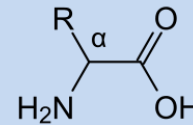


Aminosäuren, die Bausteine der Proteine:

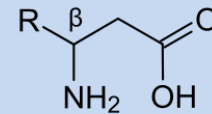
- Kohlenwasserstoffe mit (mindestens) einer **Amino**gruppe und (mindestens) einer Carboxylgruppe (**Säure**)
- Das Kohlenstoffatom, das am nächsten an der höchstoxidierten Gruppe liegt, wird als **C_α** bezeichnet.
- Alle proteinogenen Aminosäuren sind α-AS, doch auch β- und γ-AS kommen im Stoffwechsel vor.



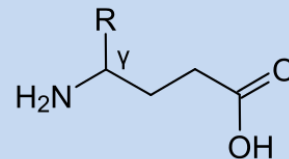
Glycin, die einfachste
α-Aminosäure



α-Aminosäure



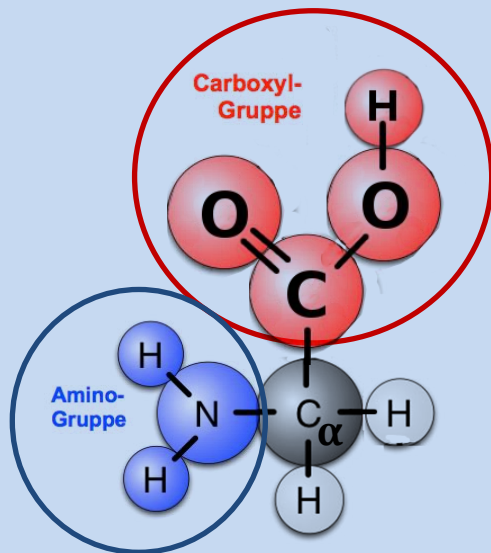
β-Aminosäure



γ-Aminosäure

Aminosäuren, die Bausteine der Proteine:

- Kohlenwasserstoffe mit (mindestens) einer **Amino**gruppe und (mindestens) einer Carboxylgruppe (**Säure**)
- Das Kohlenstoffatom, das am nächsten an der höchstoxidierten Gruppe liegt, wird als **C_α** bezeichnet.
- Alle proteinogenen Aminosäuren sind α-AS, doch auch β- und γ-AS kommen im Stoffwechsel vor.



Glycin, die einfachste
α-Aminosäure

Liegen Aminosäuren geladen vor?

Carboxylgruppe pKs = 2 → in neutralem Milieu deprotoniert COO⁻

Aminogruppe pKs = 9 → in neutralem Milieu protoniert NH₃⁺

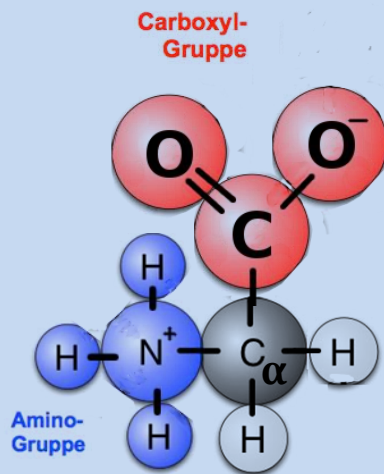
pKs-Werte, eine Erinnerung an die Chemie-Vorlesung...

Der pKs-Wert entspricht dem pH-Wert, bei dem protonierte und deprotonierte Form (Säure und konjugierte Base) in gleicher Konzentration vorliegen.

$$\text{pH} = \text{pKs} + \log [A] / [HA]$$

Aminosäuren, die Bausteine der Proteine:

- Kohlenwasserstoffe mit (mindestens) einer **Amino**gruppe und (mindestens) einer Carboxylgruppe (**Säure**)
- Das Kohlenstoffatom, das am nächsten an der höchstoxidierten Gruppe liegt, wird als **C_α** bezeichnet.
- Alle proteinogenen Aminosäuren sind α-AS, doch auch β- und γ-AS kommen im Stoffwechsel vor.



Glycin, die einfachste
α-Aminosäure

Liegen Aminosäuren geladen vor?

Carboxylgruppe pKs = 2 → in neutralem Milieu deprotoniert **COO⁻**

Aminogruppe pKs = 9 → in neutralem Milieu protoniert **NH₃⁺**

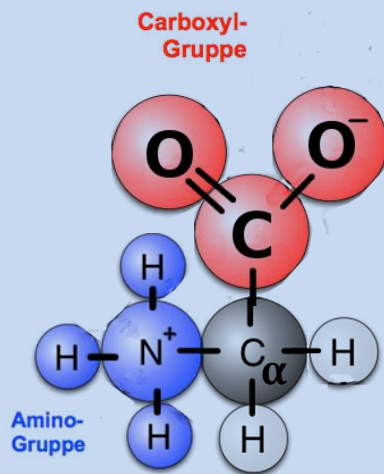
Eine Aminosäure mit jeweils einer Carboxylgruppe und einer Aminogruppe liegt bei pH 7 als **Zwitterion** vor.

Die Ladung wird innermolekular ausgeglichen, so dass die AS **insgesamt** (d.h. nach außen) **ungeladen** ist.



Aminosäuren, die Bausteine der Proteine:

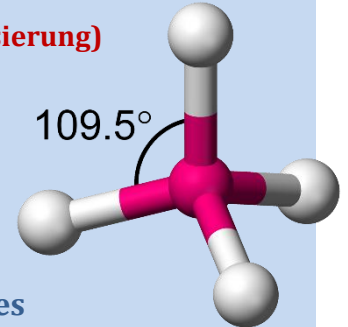
- Kohlenwasserstoffe mit (mindestens) einer **Amino**gruppe und (mindestens) einer Carboxylgruppe (**Säure**)
- Das Kohlenstoffatom, das am nächsten an der höchstoxidierten Gruppe liegt, wird als **C_α** bezeichnet.
- Alle proteinogenen Aminosäuren sind α-AS, doch auch β- und γ-AS kommen im Stoffwechsel vor.
- Alle proteinogenen Aminosäuren sind **L**-Aminosäuren.



Glycin, die einfachste
α-Aminosäure

Die Bezeichnung **L** bezieht sich auf die Anordnung der Atome im Raum, denn:

C-C Bindungen sind tetraedrisch (sp³-Hybridisierung)

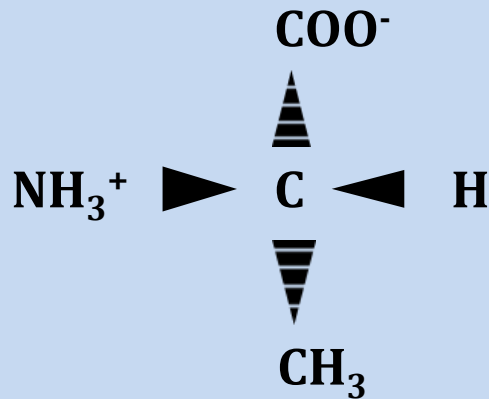


Bei Glycin können die Substituenten vertauscht werden, ohne dass ein anderes Molekül entsteht.

Bei allen anderen AS müssen L- und D-Formen unterschieden werden.

Aminosäuren, die Bausteine der Proteine:

- Kohlenwasserstoffe mit (mindestens) einer **Amino**gruppe und (mindestens) einer Carboxylgruppe (**Säure**)
- Das Kohlenstoffatom, das am nächsten an der höchstoxidierten Gruppe liegt, wird als **C_α** bezeichnet.
- Alle proteinogenen Aminosäuren sind α-AS, doch auch β- und γ-AS kommen im Stoffwechsel vor.
- Alle proteinogenen Aminosäuren sind **L**-Aminosäuren.



L-Alanin

Die Bezeichnung **L** bezieht sich auf die Anordnung der Atome im Raum, denn:

C-C Bindungen sind tetraedrisch (sp³-Hybridisierung)

Um die 3D-Struktur abzubilden, wird die Kohlenstoffkette von oben nach unten geschrieben. Das höchstoxidierte C-Atom (Carboxylgruppe) steht oben.

Steht die Aminofunktion nun **links**, handelt es sich um **L**-Aminosäuren. Steht sie rechts, um **D**-Aminosäuren.

Einteilungskriterien von Aminosäuren

- Proteinogen – nicht proteinogen
- Nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften ihrer Seitenketten
- Essentiell – nicht essentiell
- Nach dem Schicksal ihres Kohlenstoffskeletts beim Abbau: Glucogen/ketogen

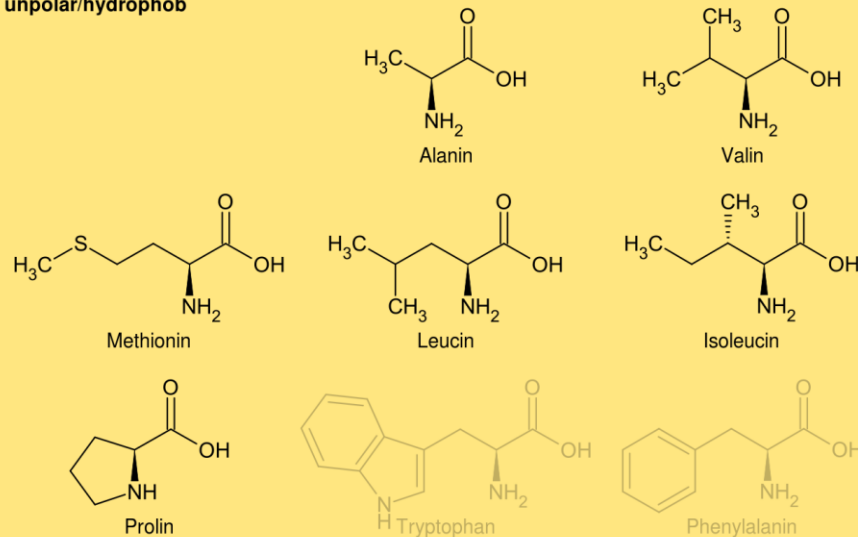
1. Proteinogene Aminosäuren

Die 20 klassischen proteinogenen Aminosäuren sind diejenigen Aminosäuren, die in der DNA codiert sind und bei der Proteinbiosynthese eingebaut werden. Nur sie werden von den transfer-RNAs erkannt.

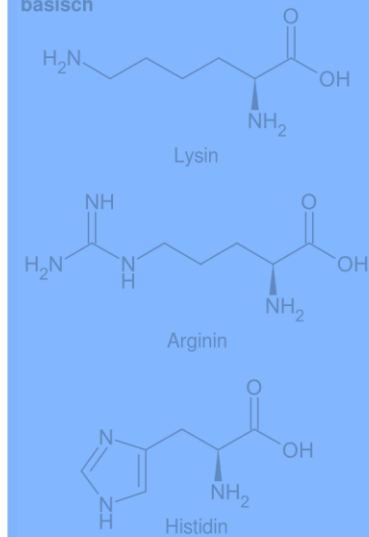
Merke: Man findet in Proteinen auch modifizierte Aminosäuren, diese Modifikationen werden aber posttranslational eingeführt.

Die (klassischen) 20 **proteinogenen** Aminosäuren:

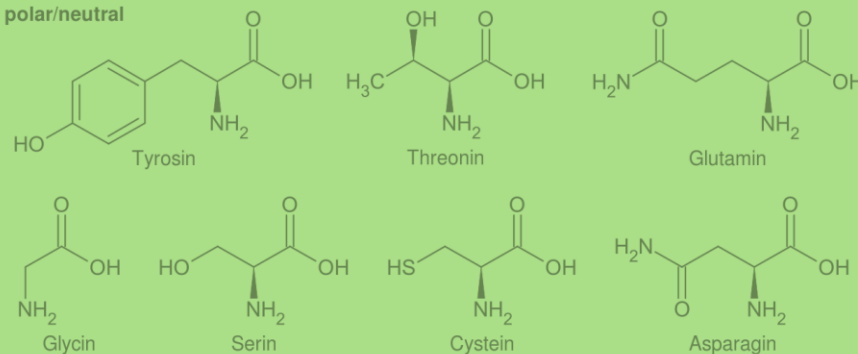
unpolar/hydrophob



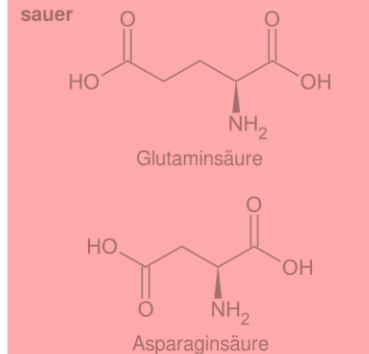
basisch



polar/neutral



sauer



Die (klassischen) 20 **proteinogenen** Aminosäuren:

Zeigen eine enorme Vielfalt in ihren physikalischen Eigenschaften, z.B. in

- Fähigkeit zur Quervernetzung (kovalente Bindung):
Disulfidbrücken zur Stabilisierung von Proteinen
- Säure- / Baseeigenschaften (ionische Wechselwirkung)
- Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken
- Polarität (hydrophober Effekt)
- Sperrigkeit der Seitenketten (→ **sterische Hinderung**) :
große Seitenketten sorgen für Störungen in der Proteinstruktur
- Flexibilität der Konformation:
sehr kleine AS sind auf engem Raum sehr biegsam und
damit wichtig für die Faltung
- Aromatizität

3. Essentielle Aminosäuren

...müssen mit der Nahrung zugeführt werden (Vorsicht bei rein pflanzlicher Ernährung!)

Welche Aminosäuren sind essentiell?

Phe
F

Ile
I

Trp
W

Met
M

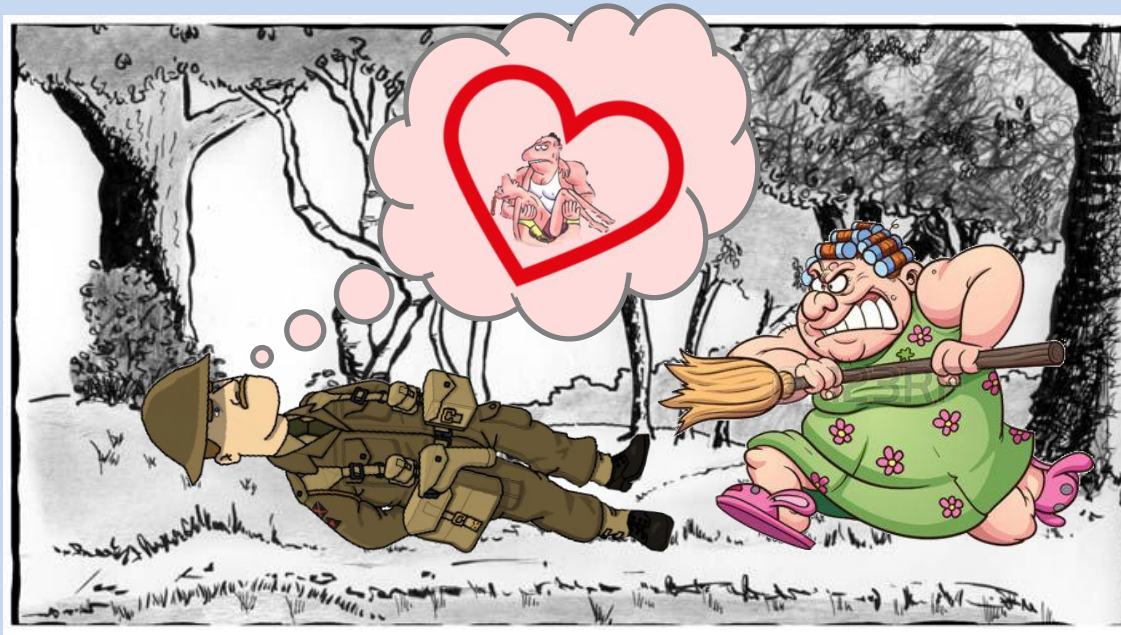
Leu
L

Val
V

Lys
K

Thr
T

Phenomenale Isolde trübt mitunter Leutnant Valentins lüsterne Träume



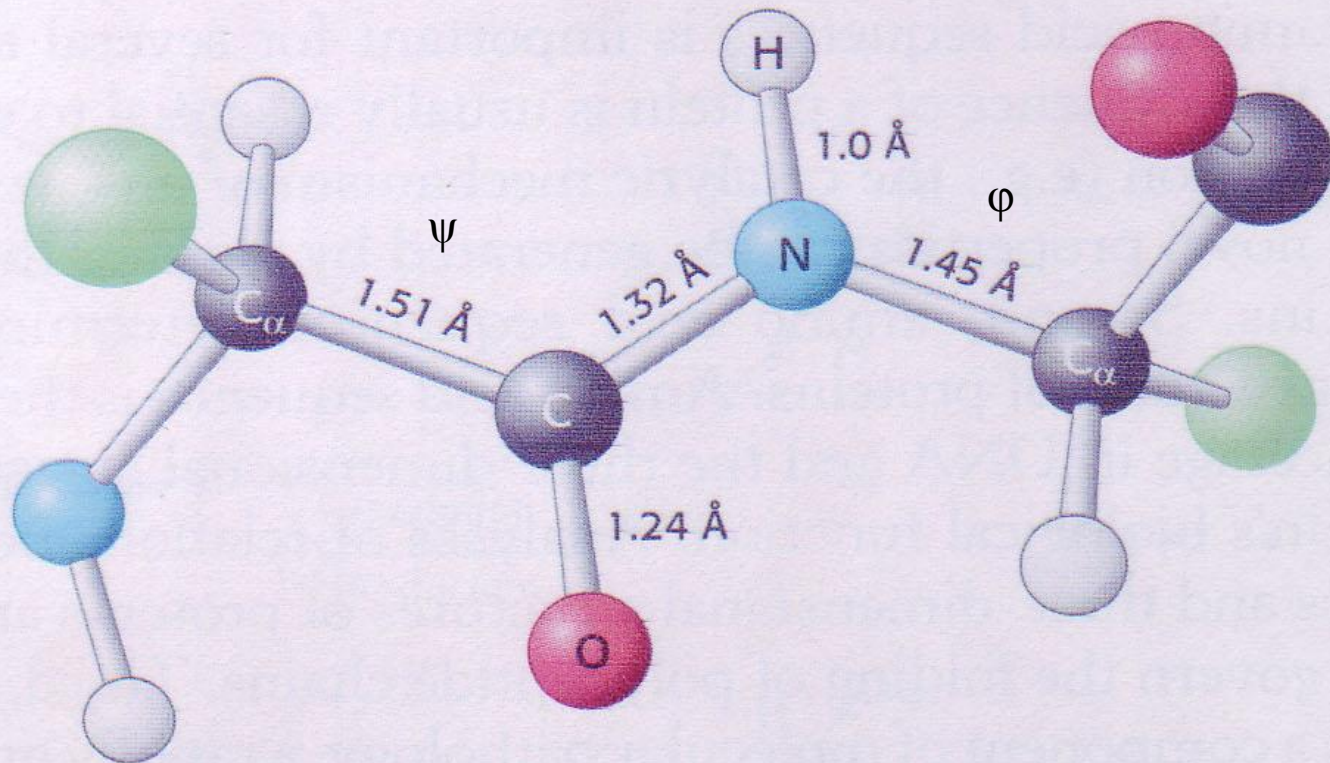
Aminosäuren können auch danach eingeteilt werden, ob aus ihnen Glucose (**glucogen**) oder Ketonkörper (**ketogen**) hergestellt werden können:

Aminosäure	Ketogenes Abbauprodukt	Glucogenes Abbauprodukt
Alanin		Pyruvat
Arginin → Glutamat		α -Ketoglutarat
Asparagin → Aspartat		Oxalacetat / Fumarat
Cystein		Pyruvat
Glutamin → Glutamat		α -Ketoglutarat
Glycin → Serin		Pyruvat
Histidin → Glutamat		α -Ketoglutarat
Isoleucin	Acetyl-CoA	Succinyl-CoA
Leucin	Acetoacetat, Acetyl-CoA	
Lysin	Acetyl-CoA	
Methionin		Succinyl-CoA
Phenylalanin → Tyrosin	Acetoacetat	Fumarat
Prolin → Glutamat		α -Ketoglutarat
Threonin	Acetat	Pyruvat, Succinyl-CoA
Tryptophan	Acetyl-CoA	Pyruvat
Valin		Succinyl-CoA

Nur Leucin und Lysin
sind rein ketogen.



Peptidbindung



Die Peptidbindung:

- Entsteht durch Wasserabspaltung aus der Carboxylgruppe einer Aminosäure 1 und der Aminogruppe einer Aminosäure 2
- Ist mesomeriestabilisiert
- Besitzt partiellen Doppelbindungscharakter
- Ist planar

Proteios (griechisch): an erster Stelle stehen, grundlegend



Proteine sind biologische **Makromoleküle**, die aus 20 verschiedenen (**proteinogenen**) **Aminosäuren** aufgebaut sind.

Aminosäure	Dipeptid	Oligopeptid	Polypeptid	Protein
1	2	3-10	10-100	>100

- Proteine finden sich in allen Zellen (> 50 % des Trockengewichts aus).
- Sie verleihen **Struktur** (z.B. Tubulin, Intermediärfilamente, Mikrofilamente, Kollagen, Keratin)
- tragen als „molekulare Maschinen“ wesentliche Funktionen wie
 - **Zellbewegung** (z.B. Aktin / Myosin, Kinesin / Dynein),
 - **Transport** von Metaboliten (z.B. Hämoglobin, Transferrin)
 - **Ionenpumpen** (osmotische Homöostase, Erregbarkeit)
 - Katalyse chemischer Reaktionen (**Enzyme**)
 - Erkennung von Signalstoffen (**Rezeptoren**)
- Extrazellulär (sezerniert), cytosolisch, membranassoziiert (peripher) oder integrale Membranproteine

Definition der Proteine in Vergangenheit und Gegenwart:

Proteine sind biologische **Makromoleküle**, die aus 21 verschiedenen (**proteinogenen**) **Aminosäuren** aufgebaut sind.



Aminosäure	Dipeptid	Oligopeptid	Polypeptid	Protein
1	2	3-10	10-100	>100

Andere Funktionen:

- Antikörper (extern und intern) dienen zur Abwehr von Infektionen.
- Manche (meist kleinere Proteine) steuern als Hormone Vorgänge im Körper.
- Auto-fluoreszierende Proteine in Quallen.
- Reservestoff
- Toxine führen zur Lähmung von Beutetieren bei Schlangen, Skorpionen und Conotoxine in Kegelschnecken / Seidenfäden bei Spinnen und Insekten

Strukturebenen von Proteinen im Überblick

1. Primärstruktur

Reihenfolge (Sequenz) der Aminosäuren (Aminoende wird immer links geschrieben, das Carboxylende rechts !)

2. Sekundärstruktur

Raumstrukturen, die durch regelmäßige Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den CO- und NH-Gruppen von Aminosäuren entstehen, die in der linearen Sequenz nahe beieinander stehen (α -Helix, β -Faltblatt)

3. Tertiärstruktur

Übergeordnete dreidimensionale Faltung eines Proteins, meist aus mehreren Sekundärstrukturelementen zusammengesetzt

4. Quartärstruktur

Aufbau eines Proteins aus Untereinheiten

Strukturebenen eines Proteins: Die Sekundärstruktur

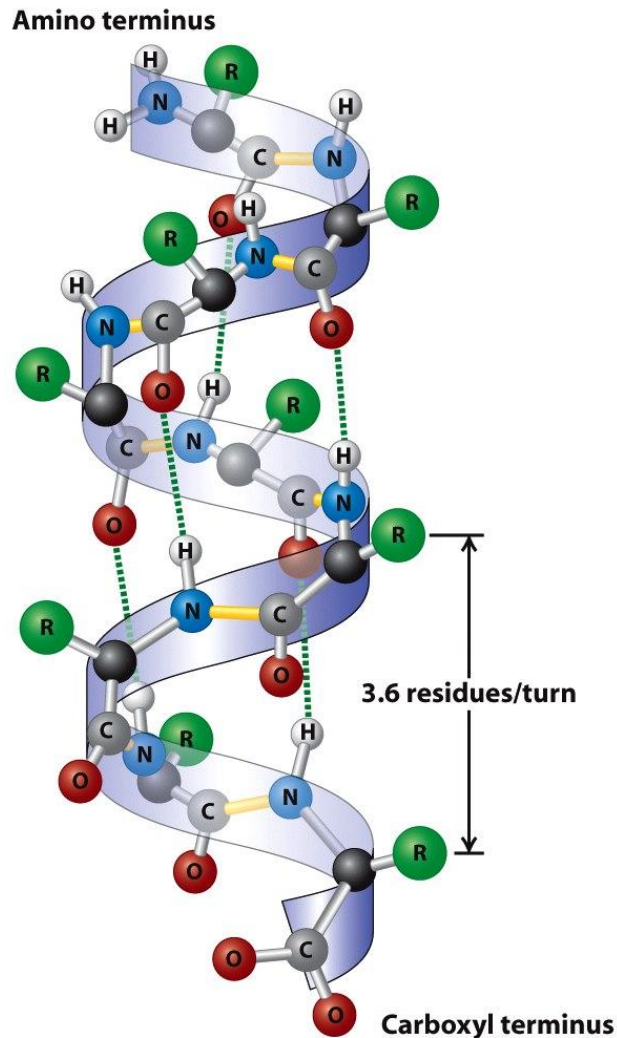
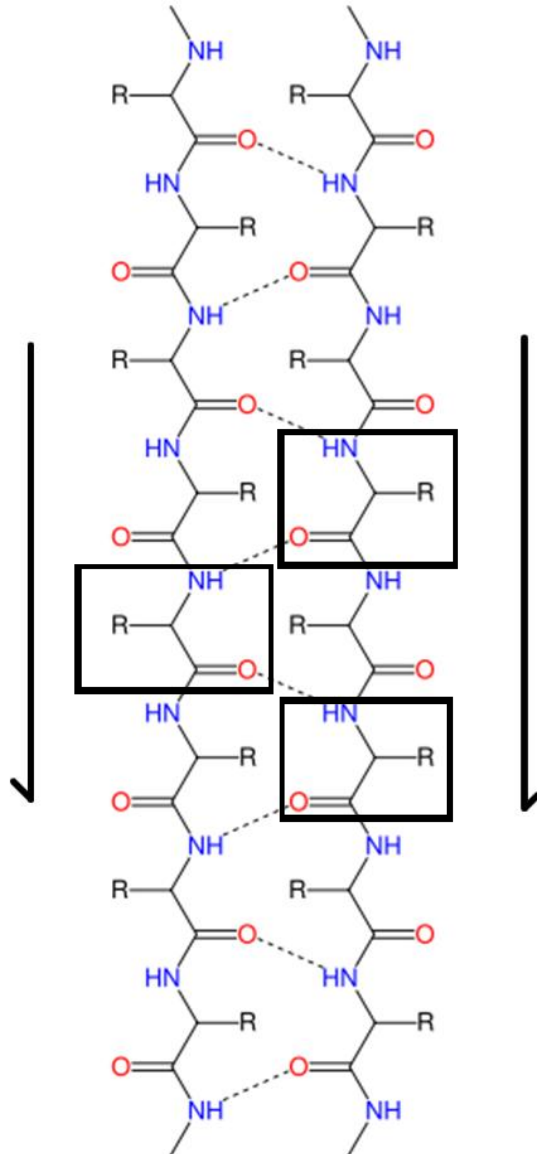


Figure 3-4
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

alpha - Helices (singular: Helix)

- 3,6 Aminosäuren / Windung
 - fast immer Rechtsdrehung (Ausnahme: Kollagen)
 - Jede CO-Gruppe bildet mit der NH-Gruppe der viertnächsten Aminosäure H-Brücken
-
- Seitenketten stehen nach außen gerichtet (möglichst weit voneinander weg)
 - Windung ist so eng, dass hier keine Substanzen durchpassen
- Aber: mehrere Helices können sich zusammenlagern und z.B. Ionenkanäle ausbilden

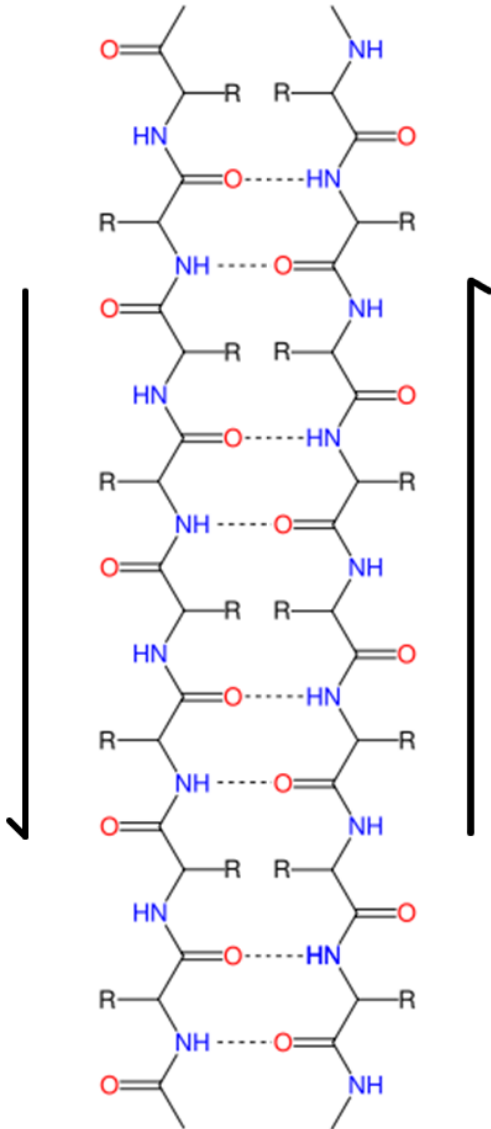
Strukturebenen eines Proteins: Die Sekundärstruktur



beta - Faltblätter

- Parallele / antiparallele Anordnung
- Parallel: AS auf Strang 1 bildet H-Brücken mit an zwei verschiedenen AS auf Strang 2

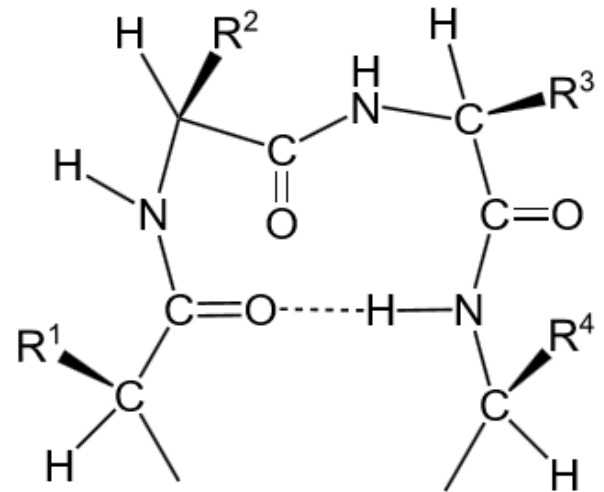
Strukturebenen eines Proteins: Die Sekundärstruktur



beta - Faltblätter

- $\Phi < 0$
 $\psi > 0$
- Parallele / antiparallele Anordnung
- Parallel: AS auf Strang 1 bildet H-Brücken mit an zwei verschiedenen AS auf Strang 2
- Antiparallel: direkte H-Brückenbindung benachbarter Stränge

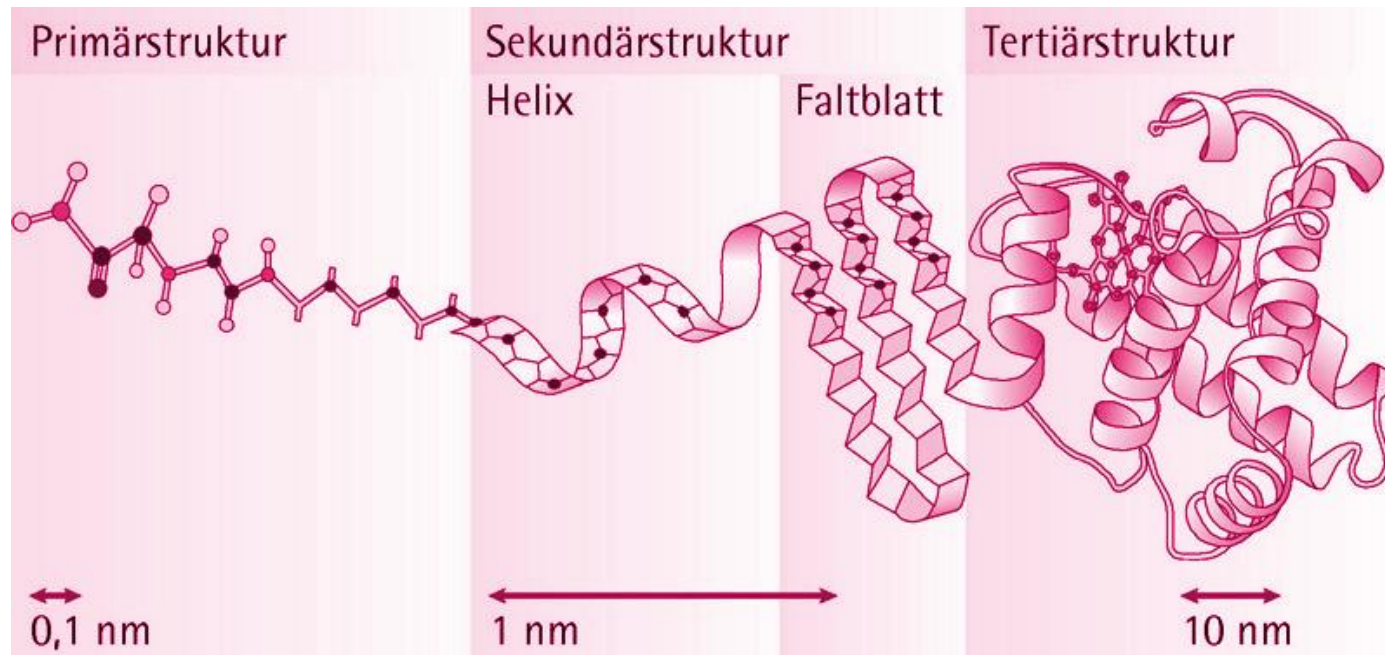
Strukturebenen eines Proteins: Die Sekundärstruktur



Schleifen (turns)

- Oft bei Glycin / Prolin
- CO Gruppe bildet H-Brücke mit NH-Gruppe der dritten folgenden Aminosäure

Strukturebenen eines Proteins: Die **Tertiärstruktur**



- übergeordnete dreidimensionale Faltung eines Proteins (d.h. einer einzelnen Aminosäurekette)
- meist aus mehreren Sekundärstrukturelementen zusammengesetzt
- **die Primärstruktur gibt sowohl dreidimensionale Faltung, als auch Funktion vor !**



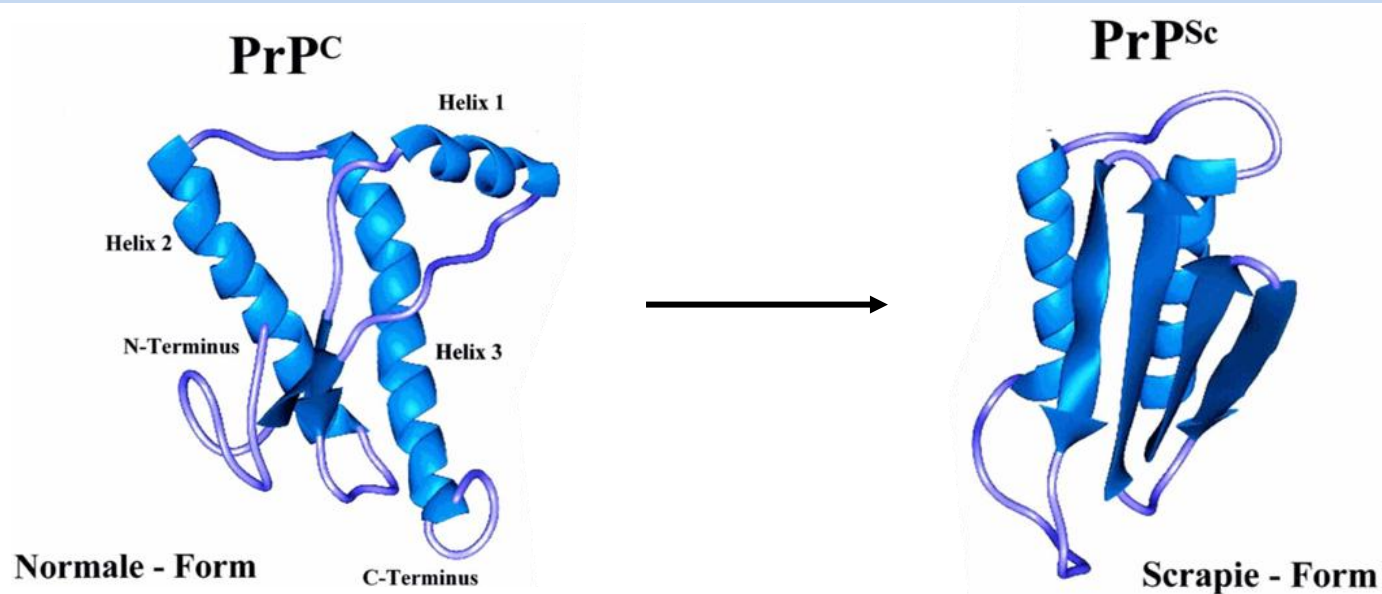
Strukturebenen eines Proteins: Die Tertiärstruktur

Was gibt dem Protein Stabilität ?

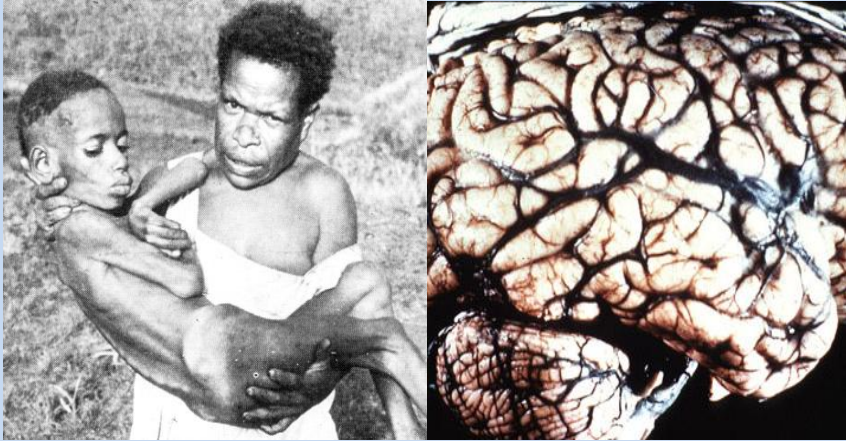
Bindungsstärke:

- | | |
|--|-------------|
| • kovalente Bindungen innerhalb der Primärstruktur | 400 kJ /mol |
| • Disulfidbrückenbindungen zwischen Untereinheiten (Tertiär- und Quartärstruktur) | 400 kJ /mol |
| • Wasserstoffbrücken zwischen Amino- und Carboxylgruppen in Sekundärstrukturelementen (α -Helices und β -Faltblättern) | 40 kJ /mol |
| • Wasserstoffbrücken zwischen polaren Seitenketten | 40 kJ /mol |
| • Van-der-Waals-Kräfte zwischen unpolaren Seitenketten | 10 kJ /mol |
| • Hydrophobe Wechselwirkungen beim Zusammenlagern von hydrophoben Seitenketten im Proteinkern (Verdrängung von Wasser $\rightarrow$ mehr Freiheitsgrade der Wassermoleküle) | 4 kJ /mol |
| • Ionische Wechselwirkung zwischen sauren und basischen (geladenen Aminosäure-Resten) | 4 kJ /mol |

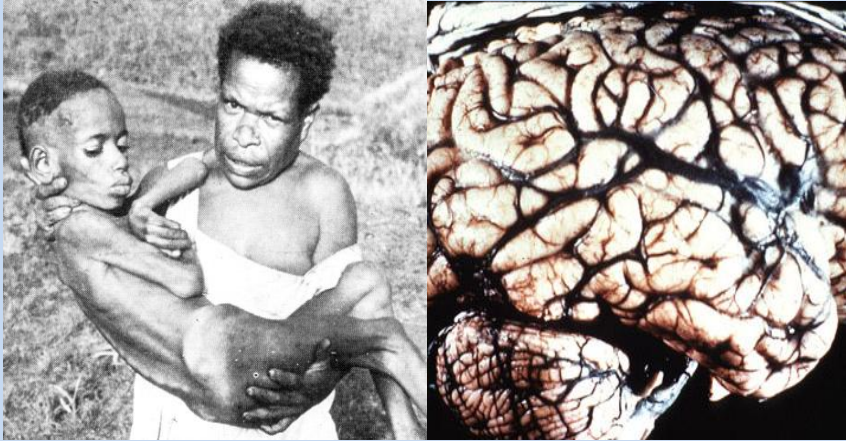
Wenn bei der Faltung etwas schiefgeht....



- ...werden funktionslose Proteine im besten Fall wieder degradiert, korrekt gefaltene übernehmen die Funktion.
- ...entstehen **loss-of-physiological function** Krankheiten (Zystennieren, Mukoviszidose, Phenylketonurie, lysosomale Speicherkrankheiten, erblicher Brustkrebs)
- ...entstehen **gain-of-function** Krankheiten (Alzheimer, Chorea Huntington, Katarakt, Sichelzellanämie, ...)
- ...katalysieren fehlgefaltene Proteine die Umfaltung korrekt gefalteter Proteine (Prionenkrankheiten)



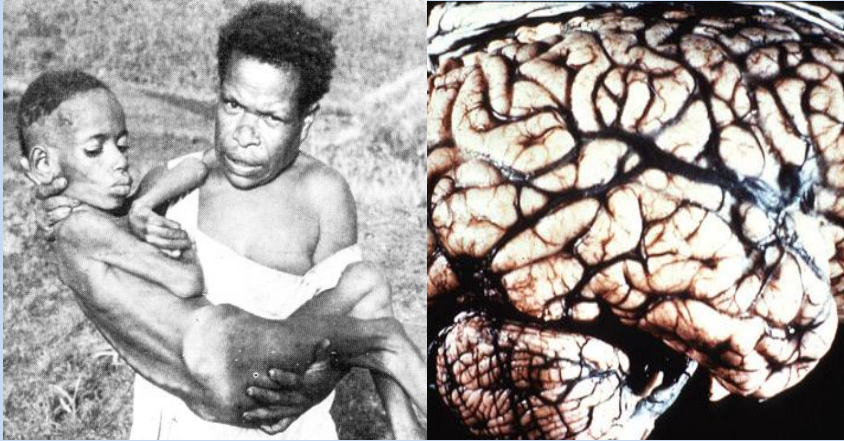
Kuru-Krankheit (Kannibalismus in Papua-Neuguinea)



Kuru-Krankheit (Kannibalismus in Papua-Neuguinea)



Scrapie bei Schafen



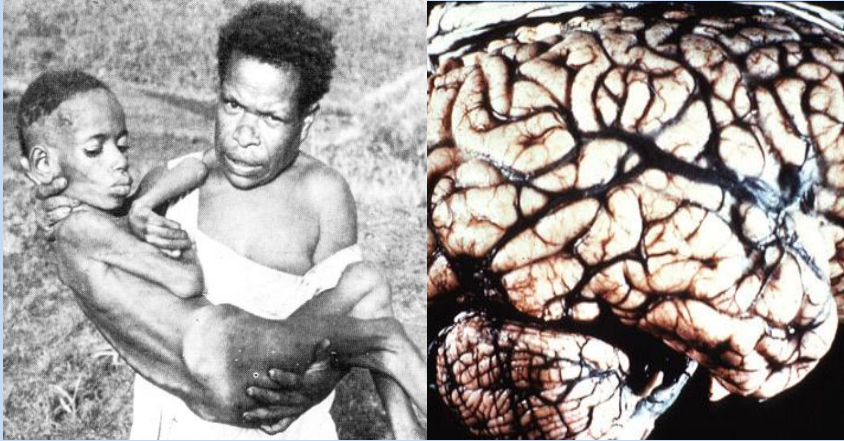
Kuru-Krankheit (Kannibalismus in Papua-Neuguinea)



Scrapie bei Schafen



Bovine spongiforme Enzephalitis (BSE) bei Rindern („mad cow disease“)



Kuru-Krankheit (Kannibalismus in Papua-Neuguinea)



Scrapie bei Schafen



Bovine spongiforme Enzephalitis (BSE) bei Rindern („mad cow disease“)



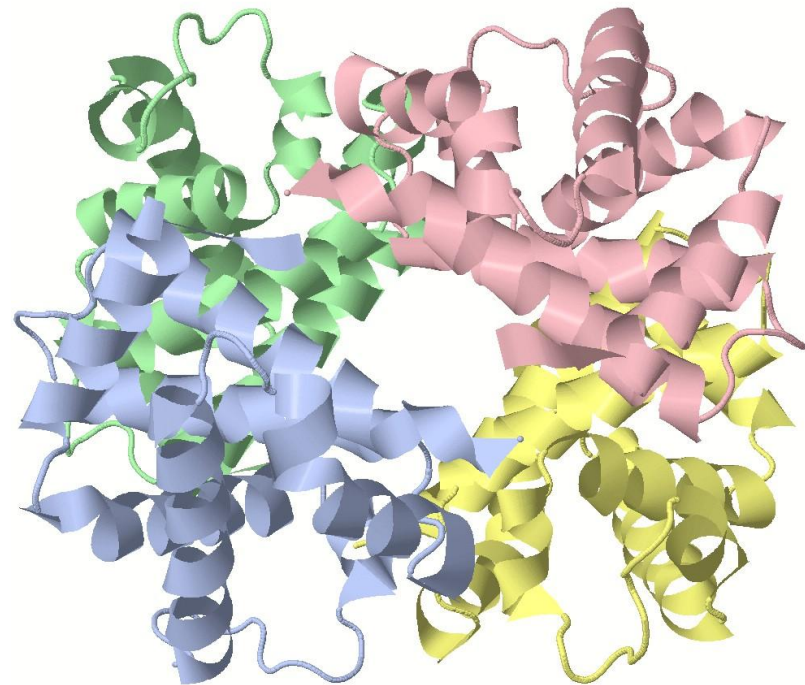
Neue variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (nvCJD) bei Menschen

Strukturebenen eines Proteins: Die Quartärstruktur

- definierte Anordnung von zwei oder mehr Makromolekülen mit jeweiliger Tertiärstruktur (Untereinheiten)
- durch Wasserstoffbrücken, Van-der-Waals-Kräfte und ionische WW zusammengehalten
- gleichen oder ähnliche Untereinheiten: Oligomere (Dimer, Trimer, ...)

- Beispiel Hämoglobin:

adult	HbA1	$\alpha_2\beta_2$	97%
adult	HbA2	$\alpha_2\delta_2$	3%
fötal	HbF	$\alpha_2\gamma_2$	

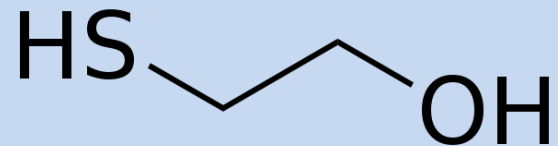


Denaturierung von Proteinen

- Zerstörung der nativen Raumstruktur durch physikalische oder chemische Agenzien und damit Verlust der Funktion
- Denaturierung kann reversibel sein oder irreversibel
- Reversible Denaturierung kann benutzt werden, um Proteine zu isolieren
- Irreversible Denaturierung kann benutzt werden, um Proteine zu entfernen („Enteiweißung“ von Serumproben zu analytischen Zwecken)

Wie kann man die Strukturelemente aufbrechen (**denaturieren**) ?

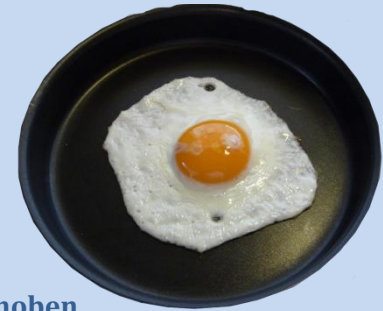
Quartärstruktur



Reduktionsmittel (z.B. Mercaptoethanol / Dithiothreitol)

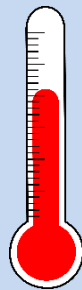
Tertiärstruktur

Säuren / Basen



Abnahme des hydrophoben Effekts mit steigender Temperatur

Primärstruktur



HCl
100 °C
24 Stunden

Proteasen

