

Biochemie II

LVA 166.163 (WS 2015)

Vortragender:

Ao.Univ.Prof. Dr. Ewald Srebotnik
ewald.srebotnik@tuwien.ac.at

Modul 1:

Proteine

Struktur und Struktur-Funktions-Beziehungen

Proteins

Structure and structure-function relationships

Literatur:

Lehrbuch der Biochemie

D.Voet, J.G. Voet und C.W. Pratt,
Wiley-VCH



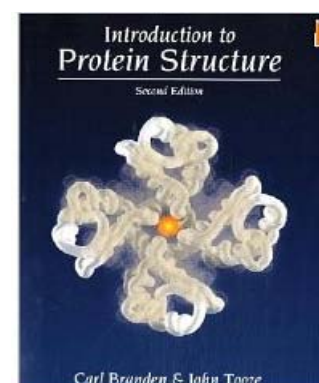
Taschenatlas Biochemie des Menschen

J. Koolman und K-H Röhm,
Thieme



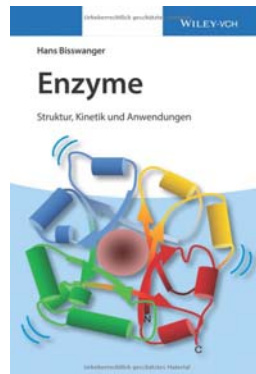
Introduction to Protein Structure

C. Branden and J. Tooze,
Garland



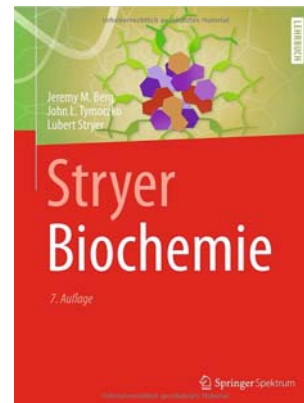
Enzyme

H. Bisswanger
Wiley-VCH

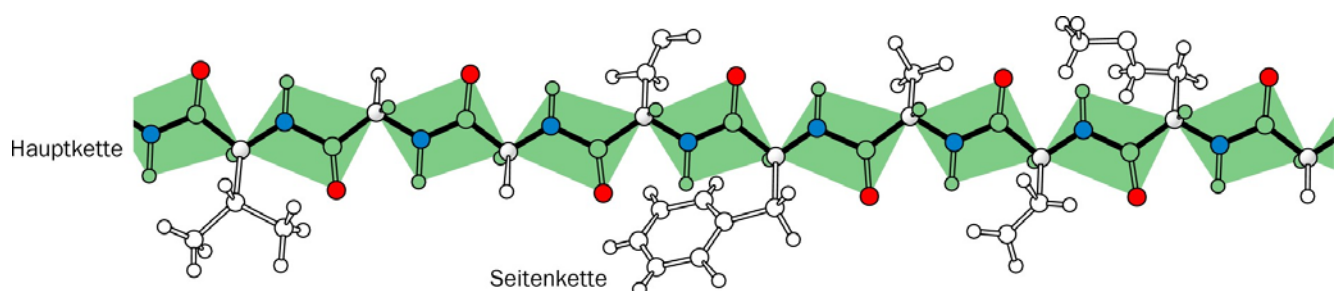
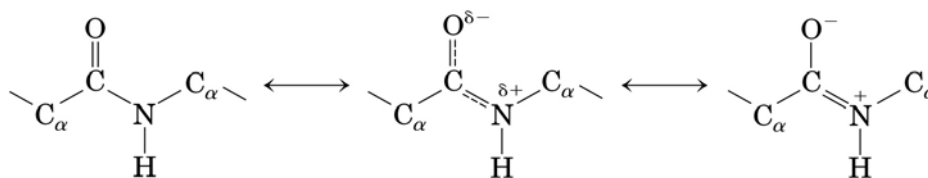
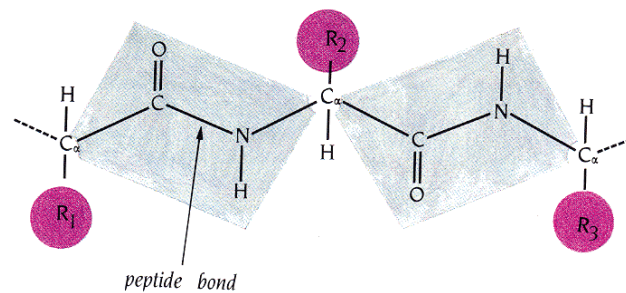
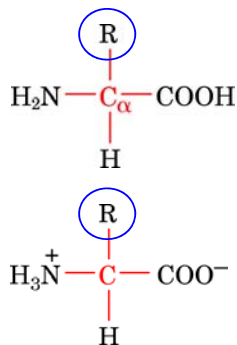


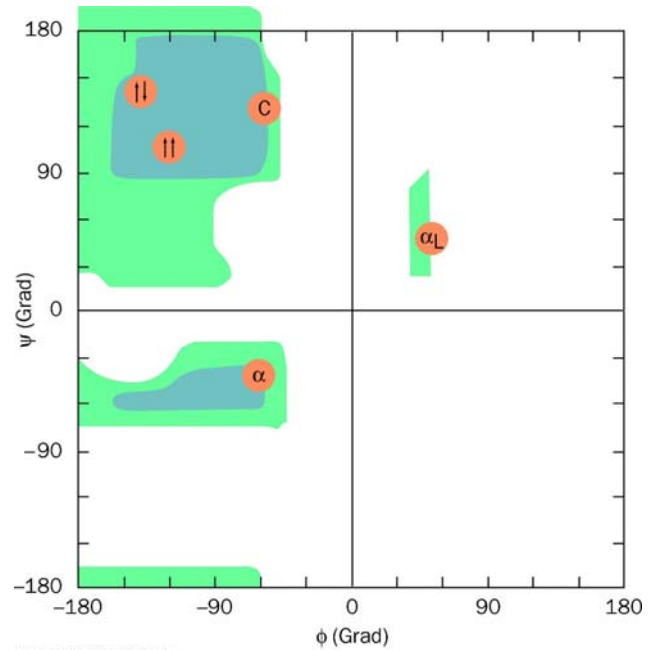
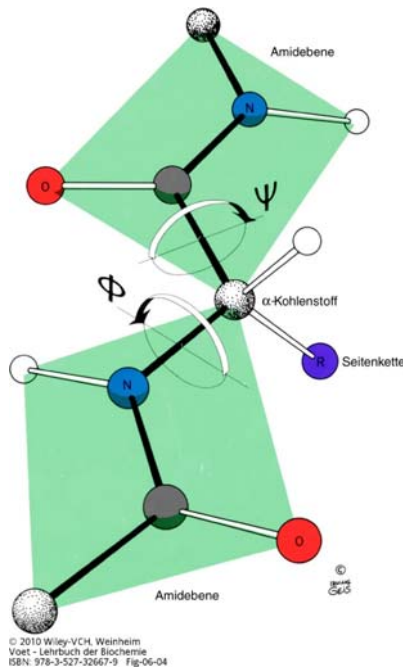
Biochemie

J.M.Berg, J.L.Tymoczko, L. Stryer
Springer



Kurze Wiederholung der Grundlagen zum Proteinaufbau (Biochemie I)



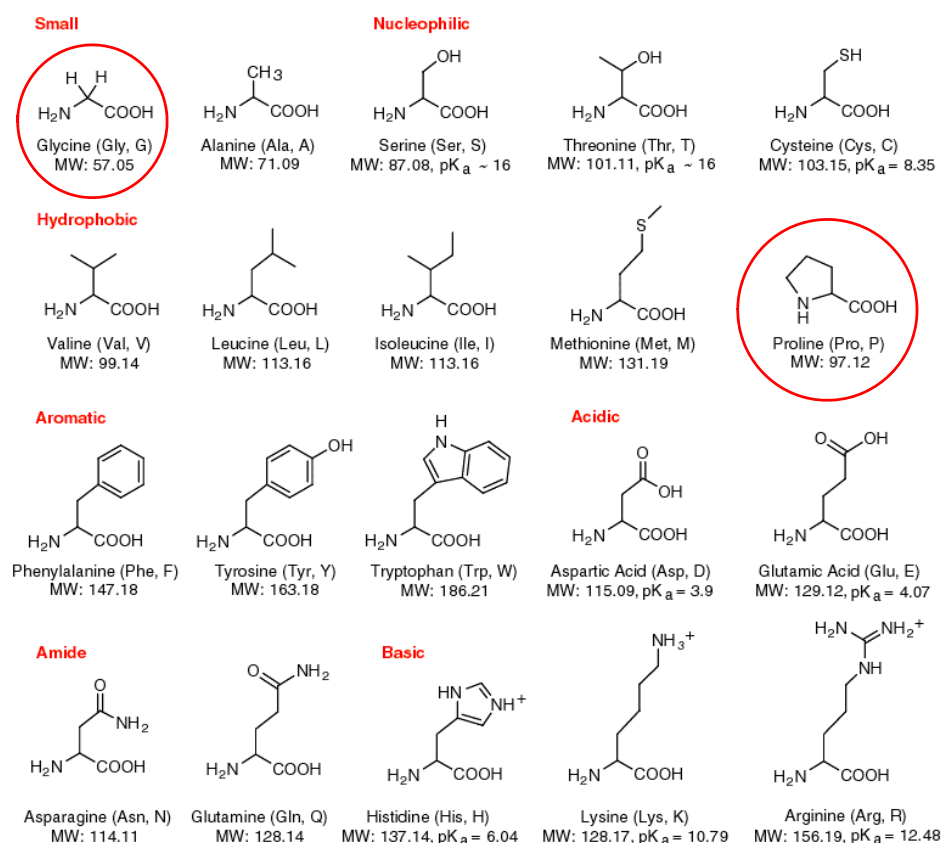


Torsionswinkel eines Polypeptidrückgrates:

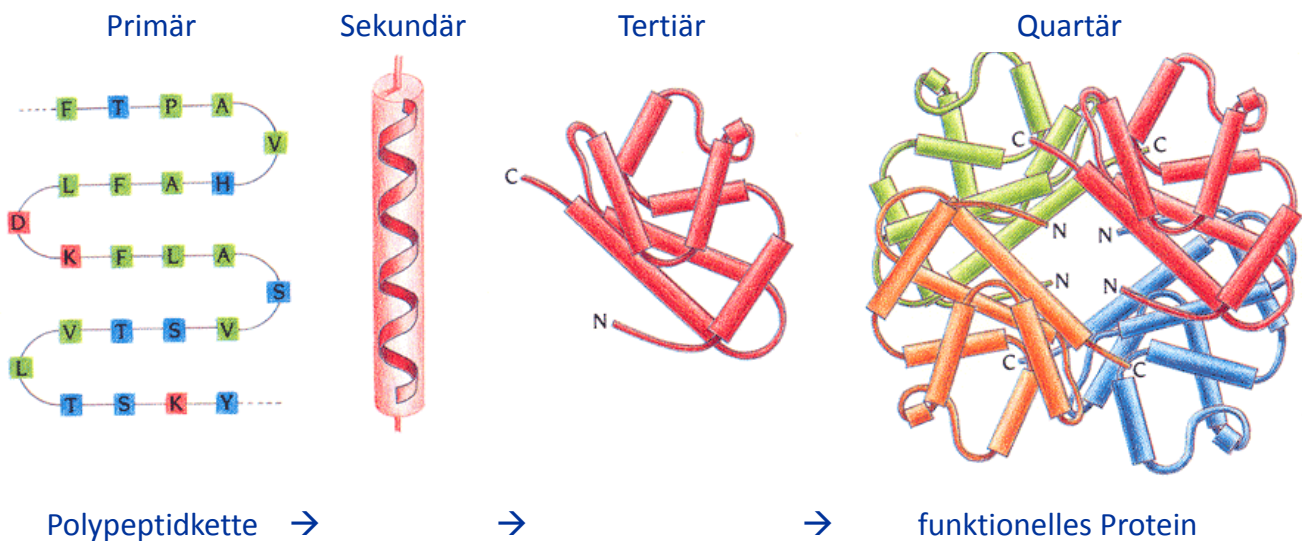
Rotation möglich um C_α —N-Bindung (ϕ) und C_α —C-Bindung (ψ).

Ramachandran-Diagramm:

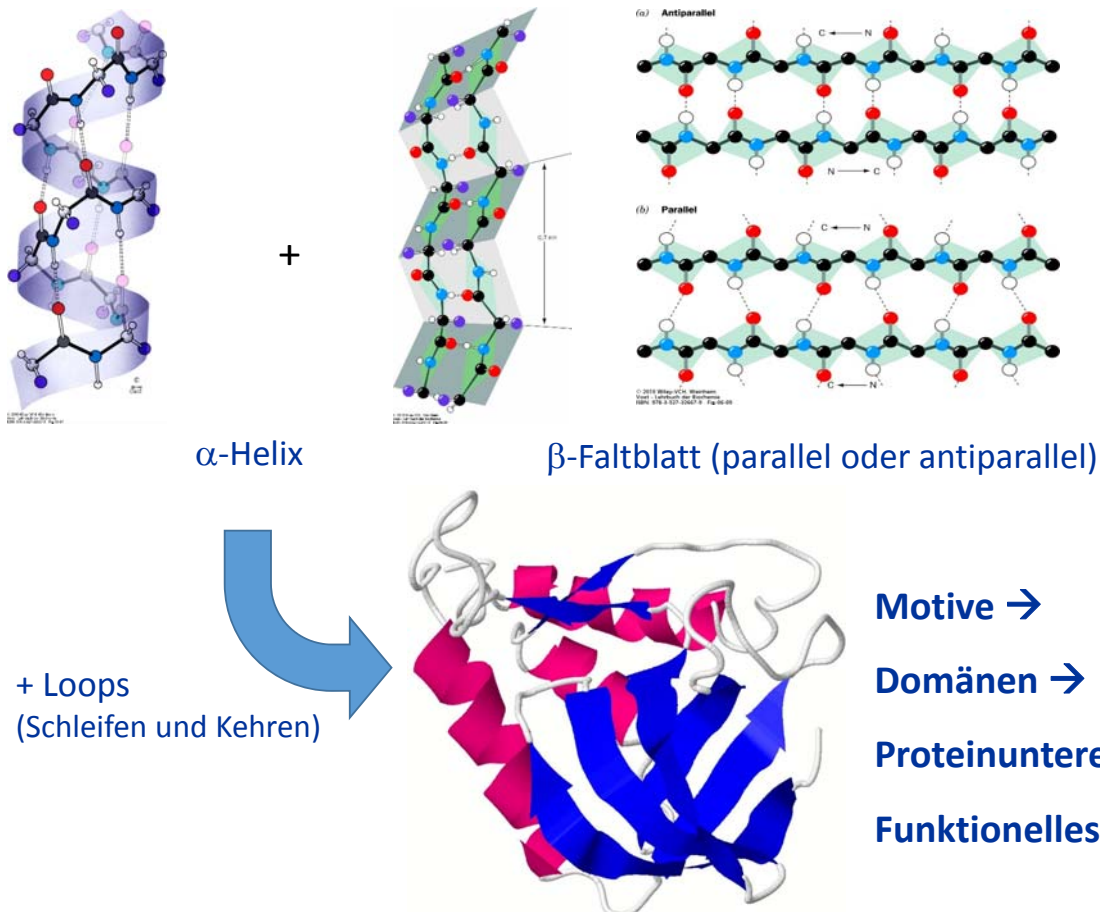
Erlaubte Kombinationen von ϕ und ψ (sterisch erlaubte Winkel) für alle Reste **außer Gly und Pro**.



Ausbildung räumlich geordneter Strukturen aus der primären Aminosäuresequenz:

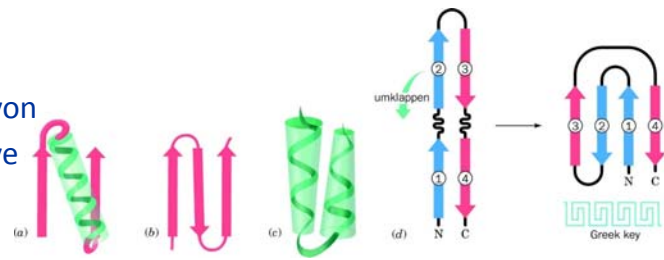


C. Branden and J. Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis



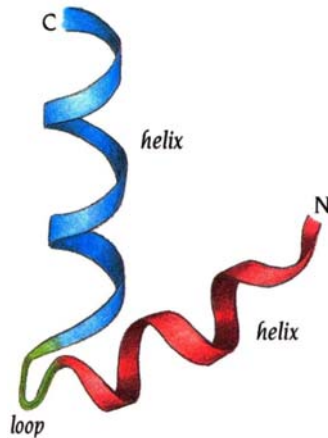
Motive - „Supersekundäre Strukturen“:

Häufig vorkommende Arten der Verknüpfung von Sekundärstruktur-Elementen nennt man Motive (siehe Vorlesung Biochemie I)



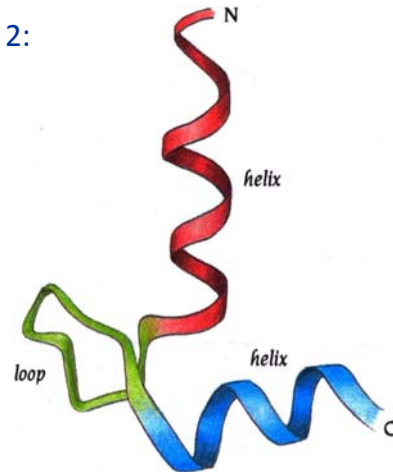
Manche Motive können Funktion aufweisen:

Beispiel 1:



DNA-bindendes α - α -Motiv

Beispiel 2:



Ca-bindendes α - α -Motiv

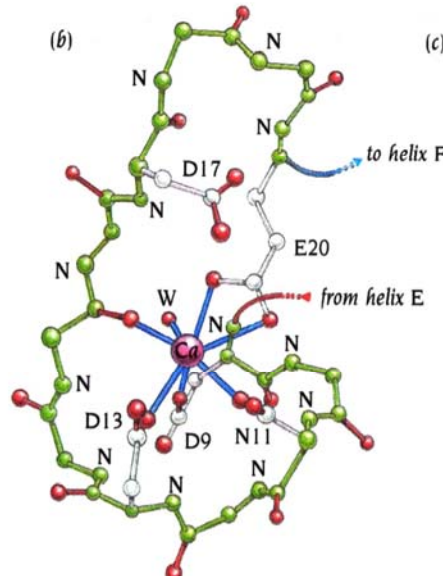
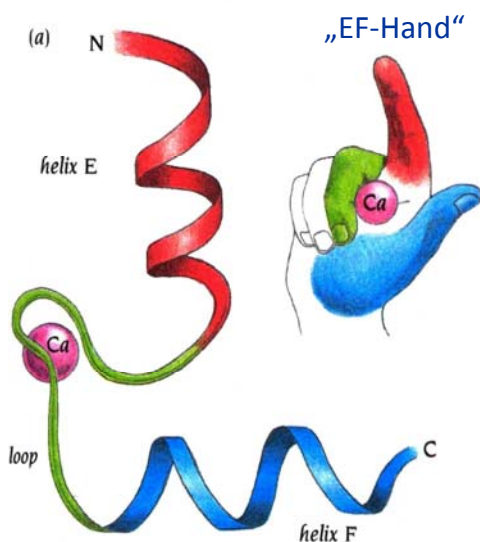
C. Branden and J. Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

Proteinaufbau: α - α -Motive

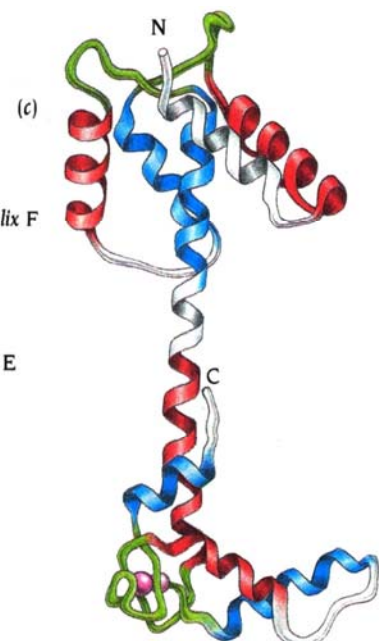
Calcium-bindendes Motiv:

Troponin C (Muskelprotein für Kontraktion)

Weiteres Beispiel: **Calmodulin** (wichtiger Zellregulator)



Ca in **Schleife** an 6 Sauerstoff-Atome + Wasser gebunden



Insgesamt **4** EF-Motive im Protein

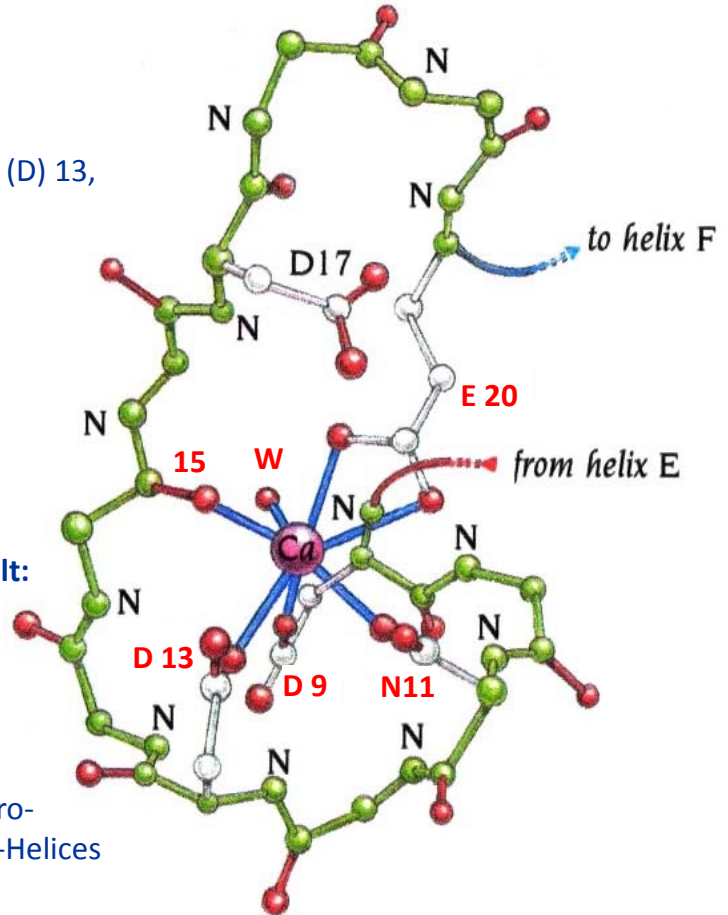
C. Branden and J. Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

Ca-Bindungsstellen:

- 6 x Sauerstoff von C=O-Gruppen:
Seitenketten-Carboxyl: Asp (D) 9, Asp (D) 13,
2 x Glu (E) 20
Seitenketten-Carbonyl: Asn (N) 11
Hauptketten-Carboxyl: Rest 15
- 1 x Wasser

Für alle derartigen Ca-bindenden Motive gilt:

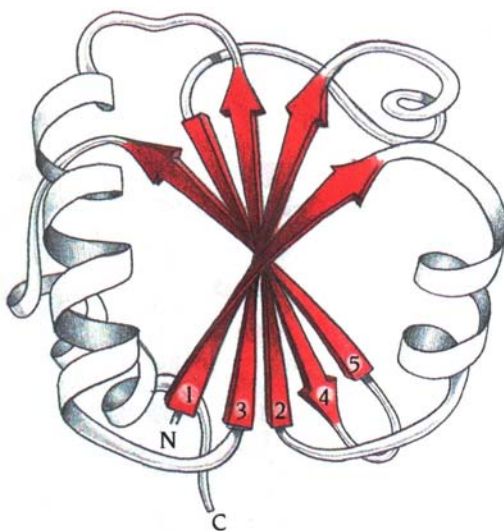
- 2 α -Helices + Schleife mit 12 AS-Resten
- 5 Reste in Schleife sind Ca-Liganden mit Sauerstoff in Seitenkette
- Rest 6 in Schleife muss Glycin sein
- Eine Anzahl von AS in Schleife bildet hydrophobes Zentrum zwischen den beiden α -Helices



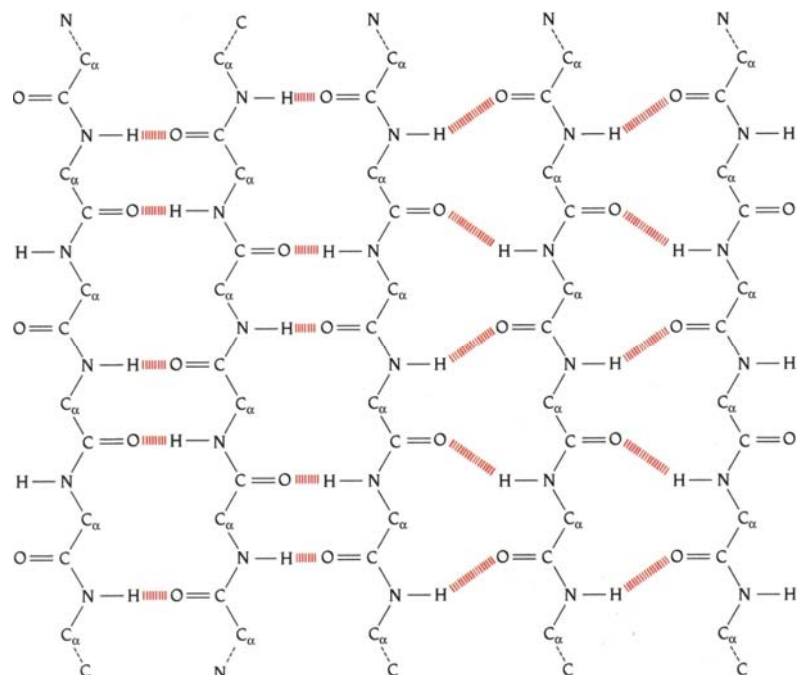
C. Branden and J. Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

Proteinaufbau: β - β -Motive

- β -Faltblatt \rightarrow antiparallel
 \rightarrow parallel
 \rightarrow parallel + antiparallel („mixed β -sheet“)

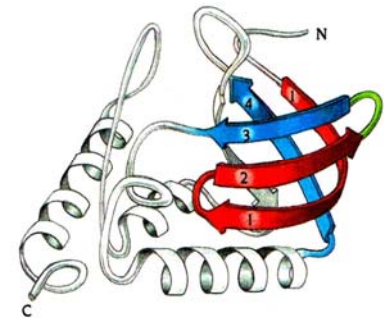
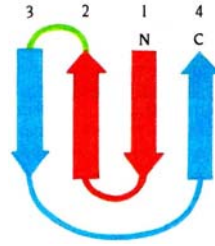


Thioredoxin aus *E. coli*



Antiparallele β -Sheets \rightarrow Greek-key-Motiv:

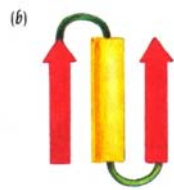
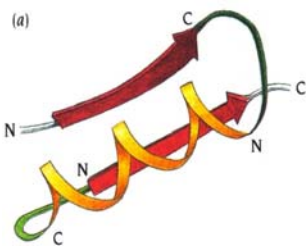
(siehe Biochemie I)



Greek-key in einer Nuclease

Parallele β -Sheets \rightarrow β - α - β -Motiv

Verbindung paralleler β -Sheets erfolgt meist mittels α -Helix:



immer rechtshändige Anordnung

Branden & Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

Proteinaufbau: Domänen

Domäne: Mehrere Motive, die zusammen eine kompakte Struktur bilden

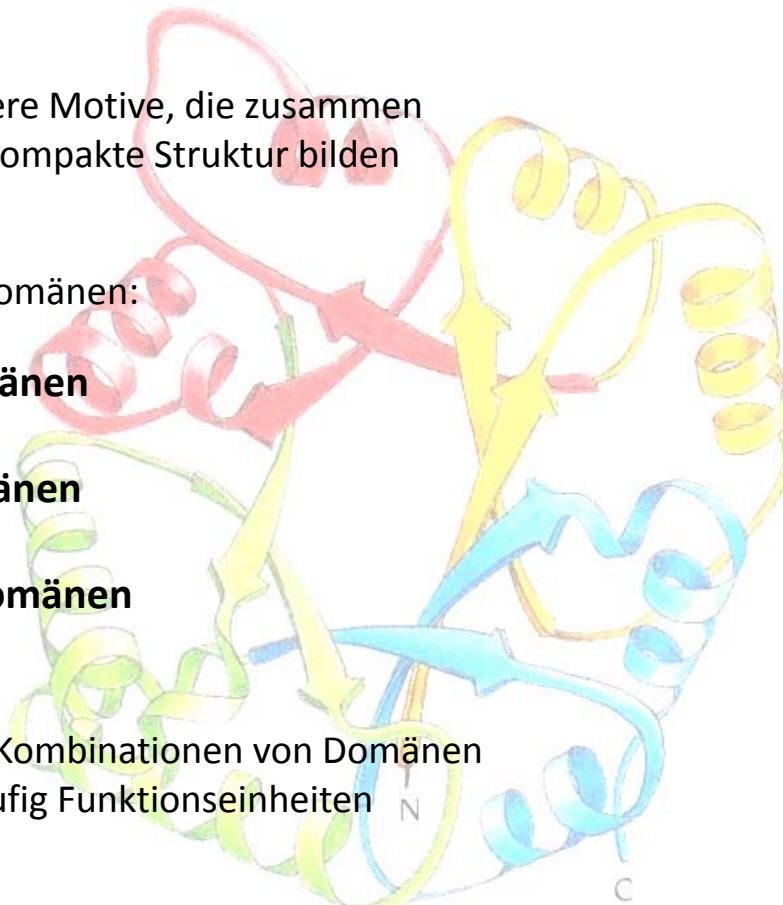
3 Klassen von Domänen:

α -Domänen

β -Domänen

α/β -Domänen

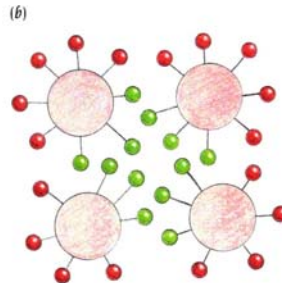
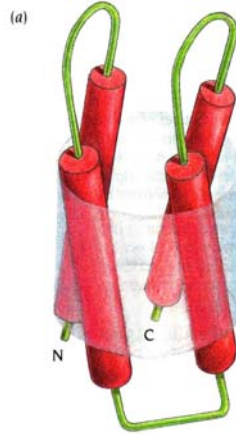
Domänen oder Kombinationen von Domänen sind häufig Funktionseinheiten



Branden & Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

4-Helix-Bündel: einfachste und häufigste α -Domäne

Helices in **antiparalleler** Anordnung
(in AS-Sequenz aufeinander folgende Helices
auch in 3D-Struktur benachbart)



Hydrophobe Seitenketten (grün) im Inneren des Bündels unter Ausschluss von Wasser;
hydrophile Seitenketten exponiert

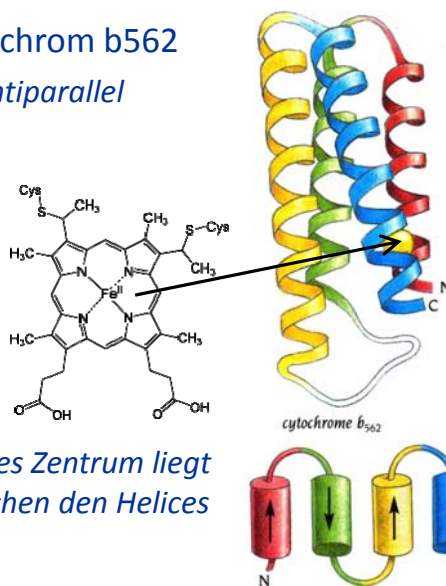
Beispiele: Myohemerythrin, gewisse Cytochrome, Ferritin, Tabakmosaikvirus-Hüllprotein

Branden & Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

Proteinaufbau: α -Domänen

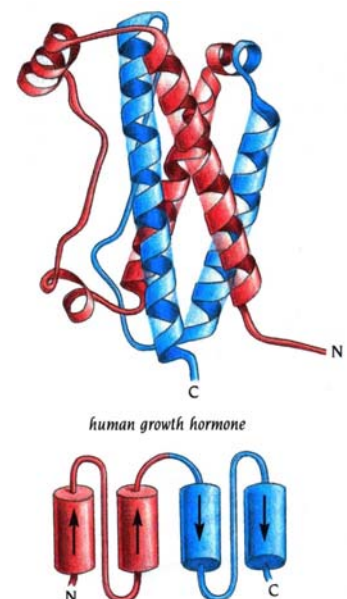
Beispiele für 4-Helix-Bündel:

Cytochrom b562
antiparallel

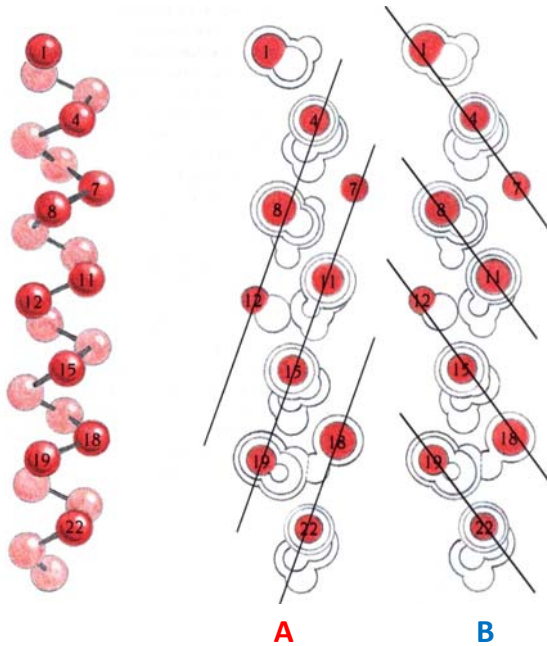


aktives Zentrum liegt zwischen den Helices

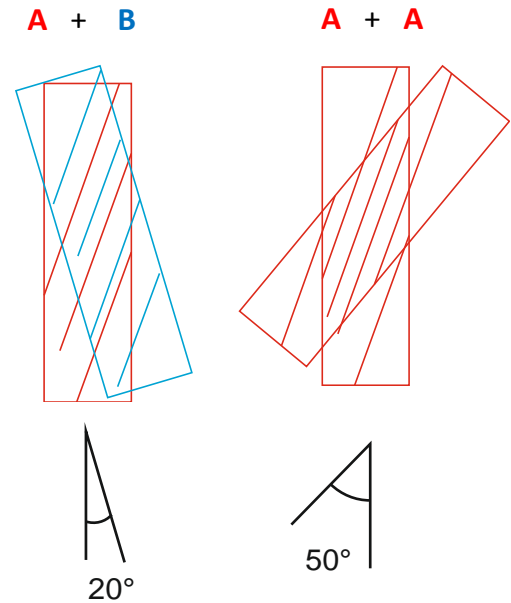
Humanes Wachstumshormone (HGH)
parallel+antiparallel



Packung von α -Helices: „Grooves & Ridges“



Oberflächenrelief eines Polyalanin-Modells
Seitenketten bilden „Ridges“ im Abstand von
4 oder 3 Aminosäuren



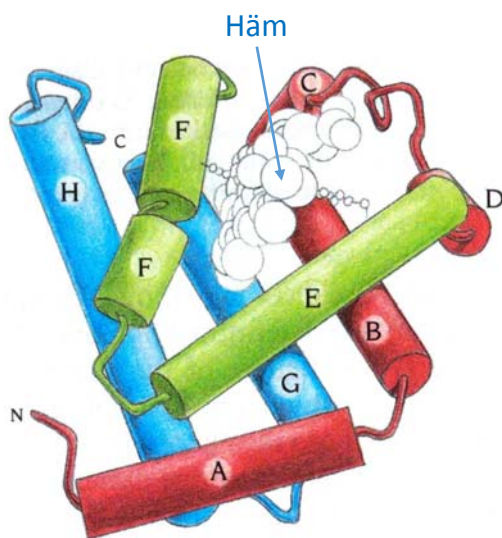
→ Gegengleiche Einpassung zweier Helices
Achsen im Winkel von 20° oder 50° möglich

4-Helix-Bündel = 20°

Branden & Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

Proteinaufbau: α -Domänen

Globin-Faltung:



Beispiele:

- Myoglobin
- Hämoglobin
- Phycocyanine

Aufbau:

- 8 α -Helices „A“ bis „H“
- Verbunden durch kurze Schleifen
- Helices bilden „Tasche“ für aktives Zentrum
- Unterschiedliche Längen 7 (C) bis 28 (H) in Myoglobin
- In der AS-Sequenz aufeinander folgende Helices in 3D-Struktur nicht gepaart, außer G und H
- Keine kleineren Motive
- **Achsen zueinander meist 50°**
(siehe vorhergehende Folie)

Sequenzhomologie zwischen Globinen reicht von 99% bis nur 16% →
Entscheidend ist Konservierung der Hydrophobizität verborgener Reste

Branden & Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

β - β -Domänen: *siehe Biochemie I*

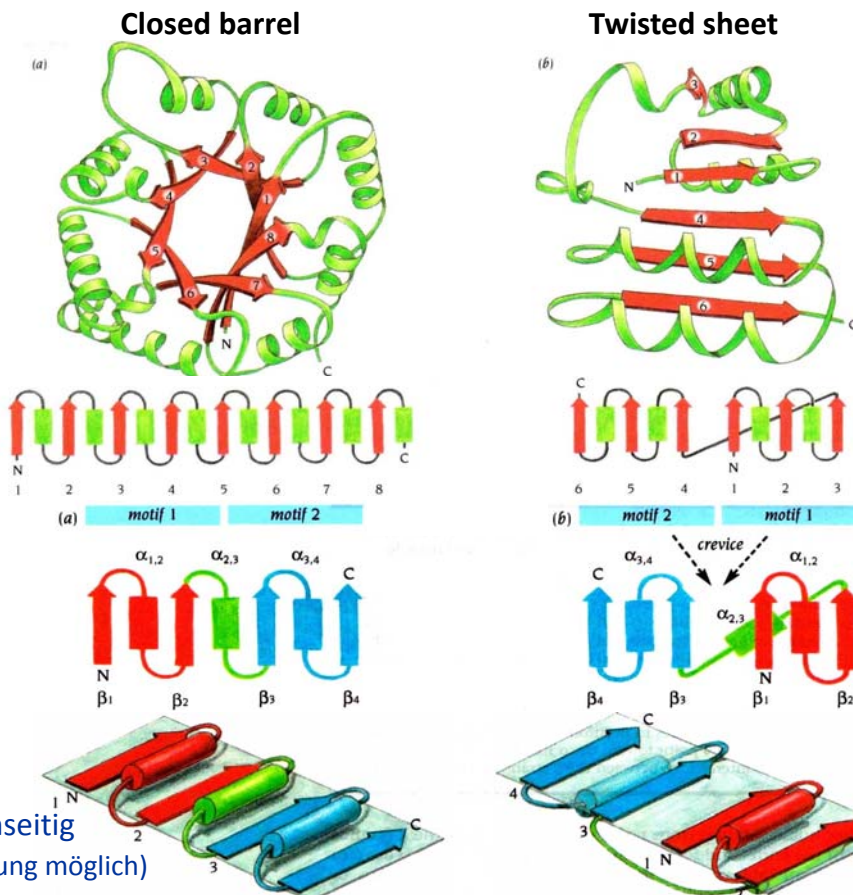
β - α - β -Domänen:

- 1) Zentrale angeordnete parallele β -Sheets, außen umgeben von α -Helices (TIM barrel)
- 2) Offenes paralleles β -Sheet, beidseitig umgeben von α -Helices (Rossman-Faltung)
- 3) Domänen aus Leucin-reichen Motiven (Hufeisenfaltung)



Branden & Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

Proteinaufbau: β - α - β -Domänen



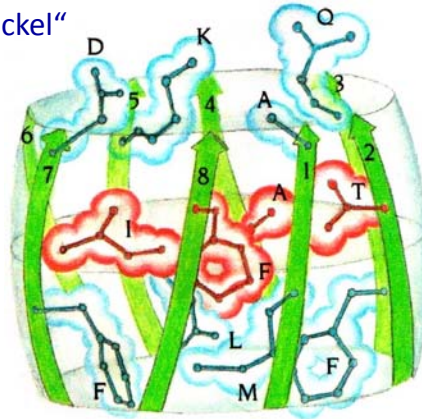
Branden & Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

Closed barrel (TIM Barrel)

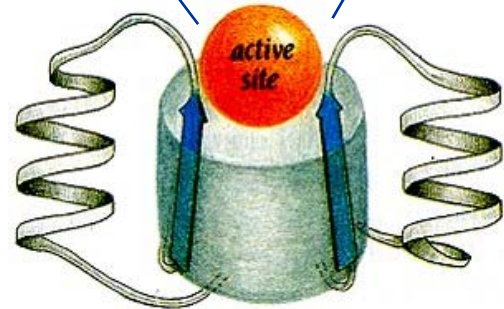
- Zumeist **enzymatische Funktion** (Glykolyse, Transport)
- Aktives Zentrum geometrisch konserviert (Tasche aus Loops)
- Im Inneren verzweigt-kettige hydrophobe AS

Hydrophiler „Deckel“
(Carboxy-Ende)

Hydrophobe Kern



Trichterförmige Tasche
für aktives Zentrum



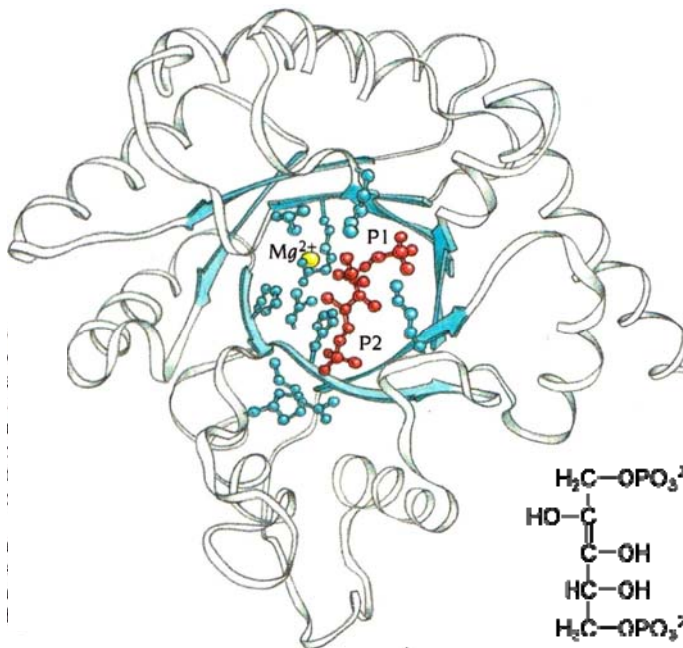
Beispiel: Glykolat-Oxidase
außen liegende α -Helices nicht gezeigt

Branden & Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

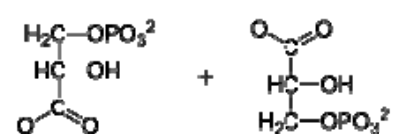
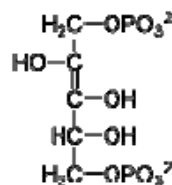
Proteinaufbau: β - α - β -Domänen

Funktionsbeispiel für ein „Closed barrel“

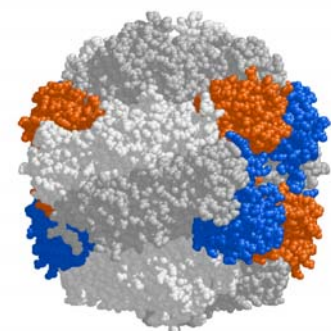
Ribulose-1,5-bisphosphat-carboxylase/-oxygenase (RuBisCO)
(verantwortlich für CO₂-Fixierung, Calvin-Zyklus)



Ribulose-1,5-bisphosphat
(Enol-Form)



3-D-Phosphoglycerat



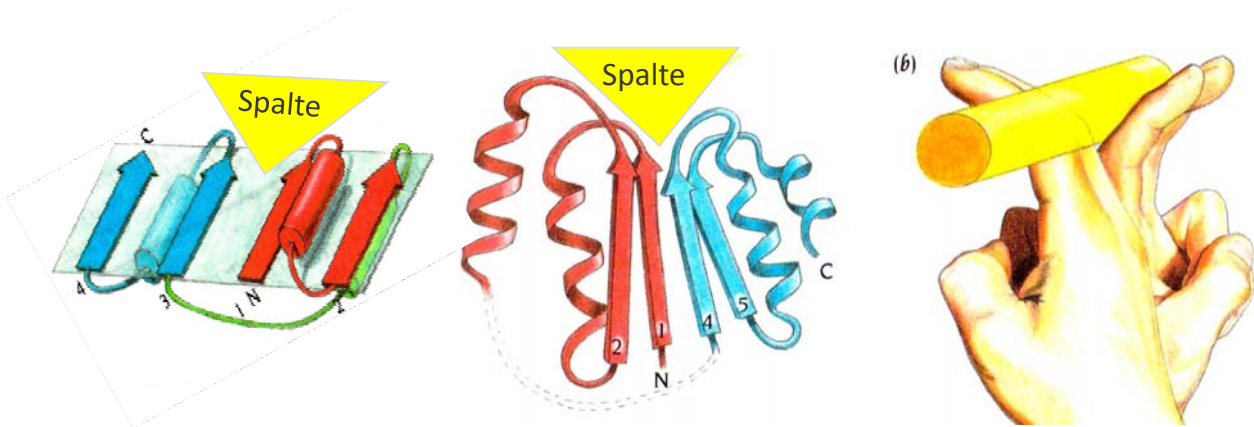
Kalottenmodell: de.wikipedia.com

komplettes Protein aus 2 x 8
Untereinheiten (Quartärstruktur)

Branden & Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

Open twisted sheet

Loops zwischen den beiden benachbarten β -Sheets (Carboxy-Ende) formen **Spalte**, die das aktive Zentrum beinhaltet:

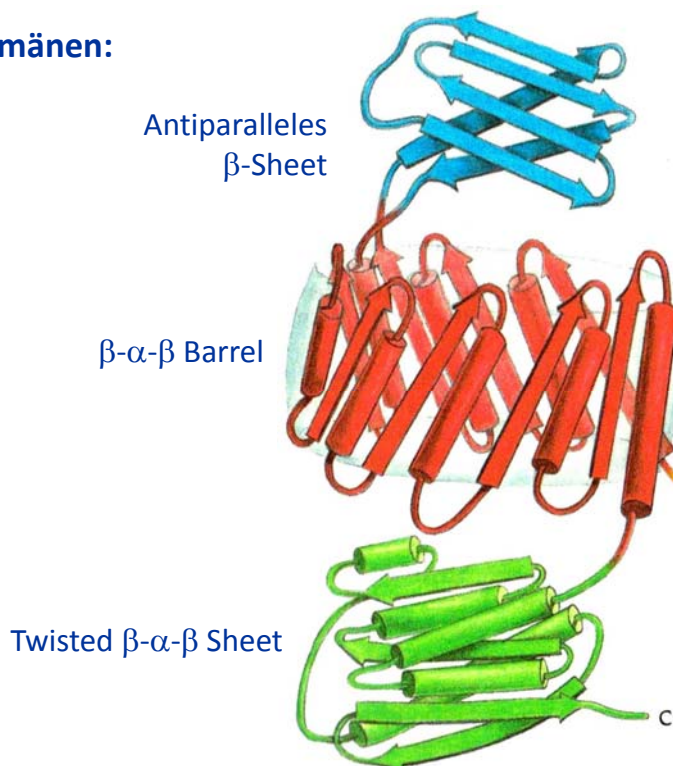


Branden & Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

Proteinaufbau: Tertiärstrukturen

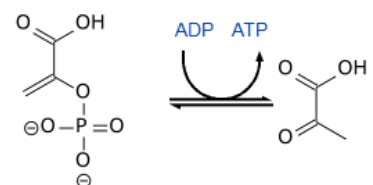
Beispiel: Pyruvatkinase

Domänen:



Funktionen:

Katalytisches Zentrum
(Bindungsstellen für PEP, ADP, Mg^{2+})



Kontaktstelle zur Tetramer-Bildung

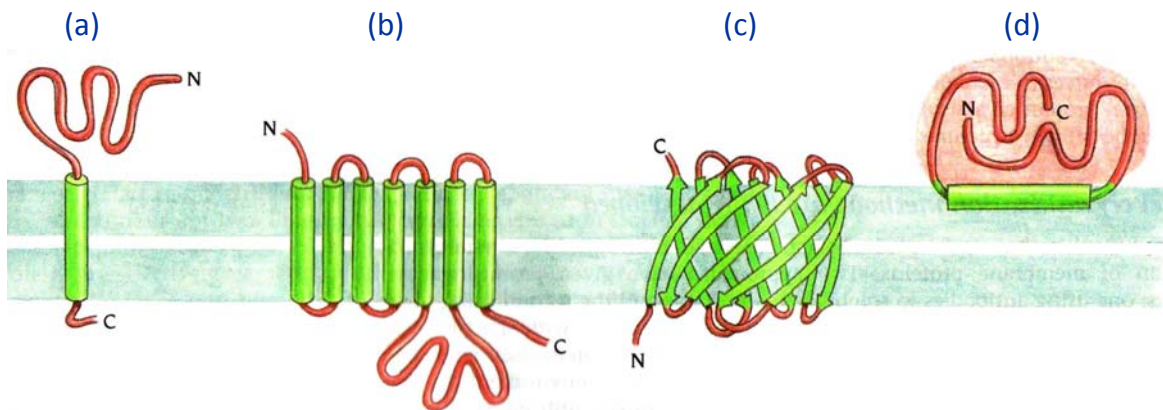
Effektor-Bindungsstelle
(z.B. ATP, F-1,6-BP)

Branden & Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

Reaktionsgleichung aus <https://en.wikipedia.org>

Integration von Proteinen in Membranen:

- (a) Protein, dessen Polypeptidkette mittels α -Helix durchdringt
- (b) Protein, das mehrere Transmembran- α -Helices bildet, die durch hydrophile Loops verbunden sind
- (c) Protein mit mehreren β -Strängen die einen Kanal durch die Membran bilden
- (d) Protein, das mittels α -Helix parallel zur Membranfläche in der Membran verankert ist



Branden & Tooze, Introduction to Protein Structure, Taylor & Francis

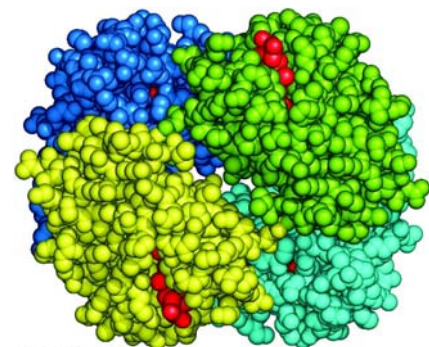
Proteinaufbau: Quartärstrukturen

Quartärstruktur und Symmetrie

Proteine mit mehreren Untereinheiten = Oligomere

Identische strukturelle Untereinheit (kann auch aus mehreren Einzelketten bestehen) = Protomer

Protomere sind meist symmetrisch angeordnet



© 2010 Wiley-VCH, Weinheim
Viel - Lehrbuch der Biochemie
ISBN: 978-3-527-32667-9 Fig.06-33

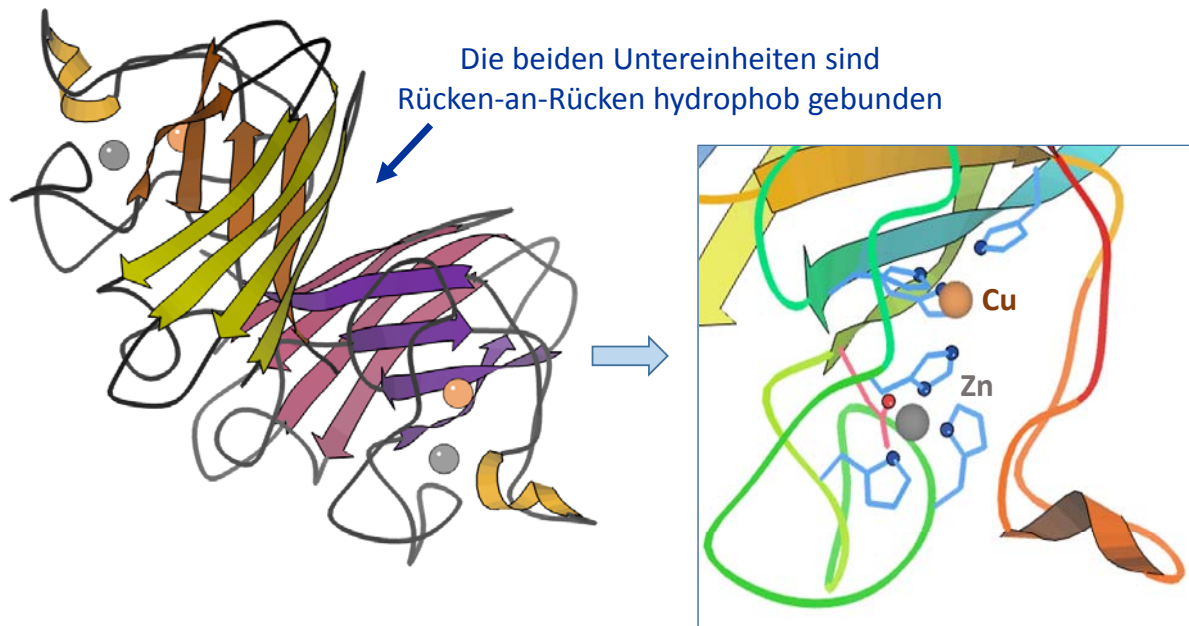
Beispiel Hämoglobin: 2 identische Untereinheiten $\alpha 1$ und $\alpha 2$ und zwei weitere identische Untereinheiten $\beta 1$ und $\beta 2$
→ Hämoglobin ist ein **Dimer** aus zweier α/β -**Protomere**.

Die Untereinheiten in Proteinen sind meist nicht kovalent miteinander verknüpft (manchmal kovalente S-S-Brücken)

Kontaktregionen: dicht gepackte unpolare Aminosäuren (ähnlich wie auch bei monomeren Proteine)

Beispiel: Superoxid-Dismutase $\text{O}_2^- \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$

Cu-Zn-Enzyme ist ein Homodimer aus zwei 8-strängigen Greek-keys:



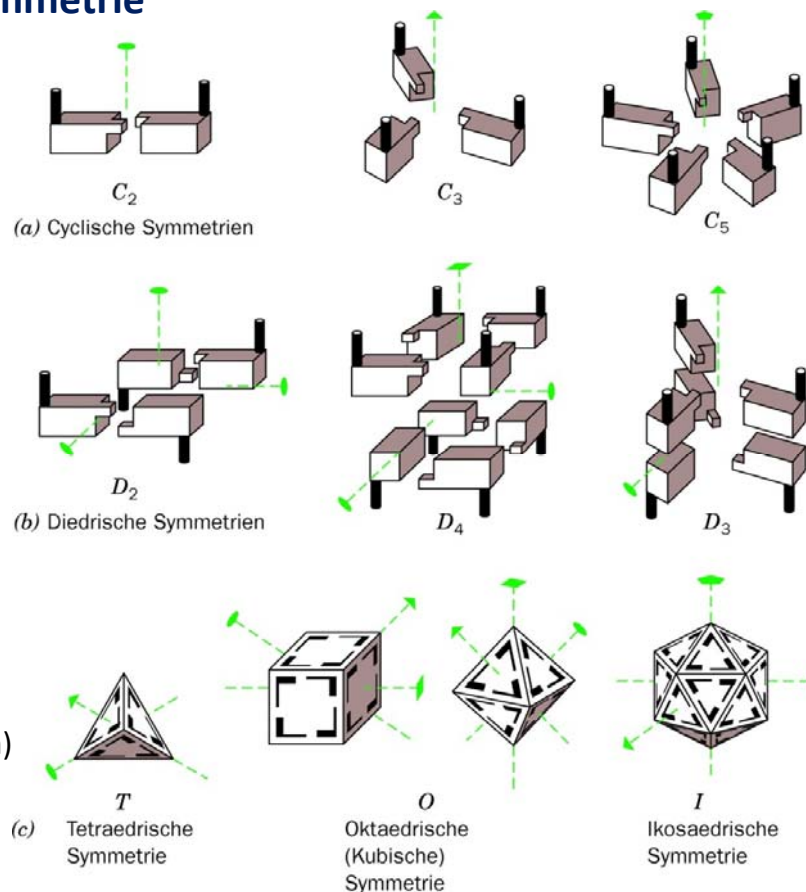
<https://en.wikipedia.org>

Proteinaufbau: Quartärstruktur

Quartärstruktur und Symmetrie

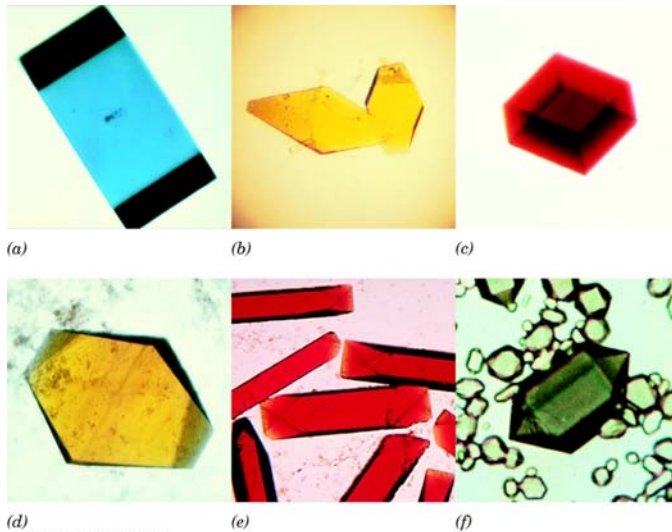
Rotationssymmetrie,
NICHT Spiegelsymmetrie

C2- bzw. D2-Symmetrie
am häufigsten



Tetraeder/Würfel/Ikosaeder
(Multienzymkomplexe und Viren)

Röntgenkristallographie von Proteinkristallen



(d)
© 2010 Wiley-VCH, Weinheim
Voet - Lehrbuch der Biochemie
ISBN: 978-3-527-32667-9 Fig-06-20

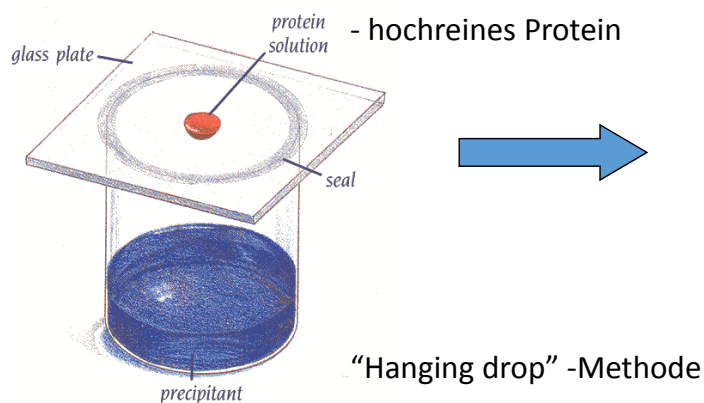


Synchrotron

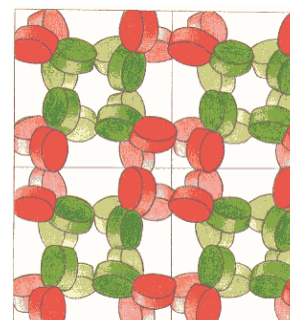
29

Strukturbestimmung von Proteinen

Proteinkristalle für Röntgenkristallographie



- Ein Kristall besteht aus Millionen Kopien des Proteins.
- Bis zu 70 % Wasser → **gelartige Konsistenz**
- Es kann Monate dauern (und etwas Glück...) bis so ein Kristall wächst.

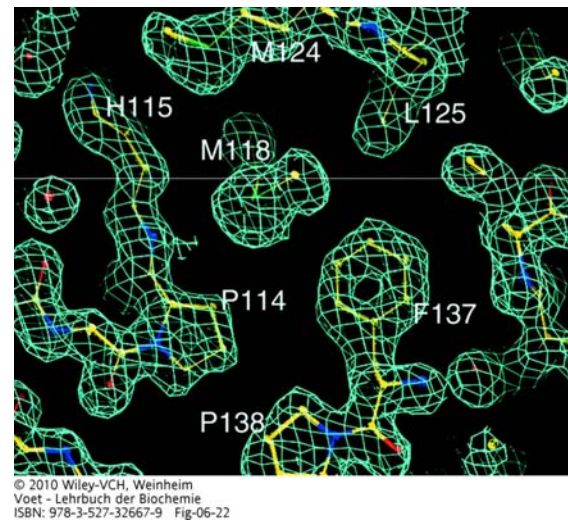
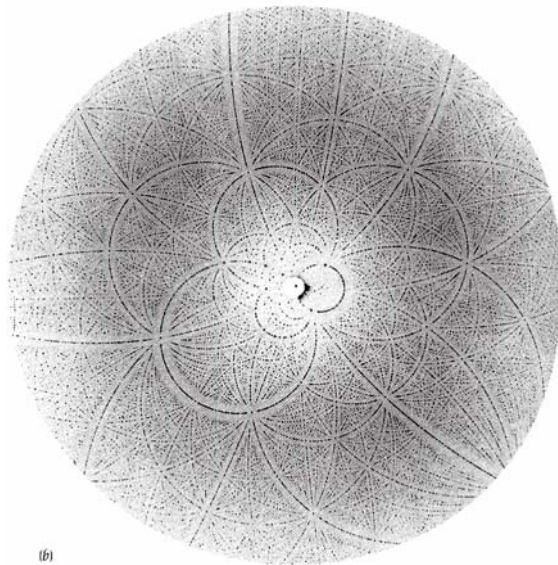


30

Proteinkristallographie

Beugungsmuster eines Kristalles

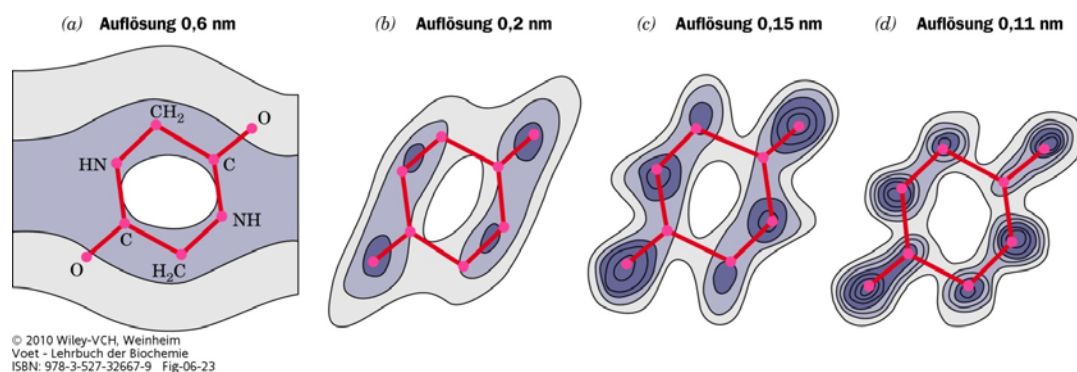
➔ Elektronendichtekarte



31

Strukturbestimmung von Proteinen

Auflösung von Elektronendichtekarten



Erst bei einer Auflösung 0.15 nm sind einzelne Atome ‚sichtbar.‘

Typische Auflösung von Proteinkristallen: 0.1-0.5 nm.

Einpassung der (bekannten) Aminosäuresequenz in die Elektronendichtekarte liefert aber eine gute Information über die Proteinstruktur.

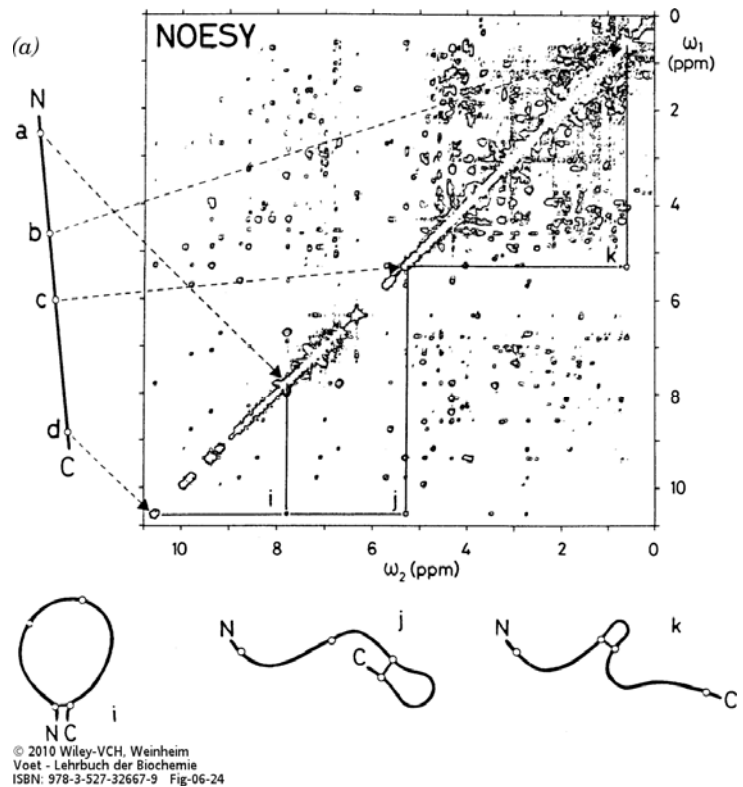
Durch mathematische Verfahren heute sehr genaue Atomposition bestimmbar (0,01 nm).

32

2D-NMR-Spektroskopie (NMR = Kernspinresonanz, nuclear magnetic resonance)

Liefert Abstände zwischen Protonen, die weniger als 0,5 nm voneinander entfernt sind

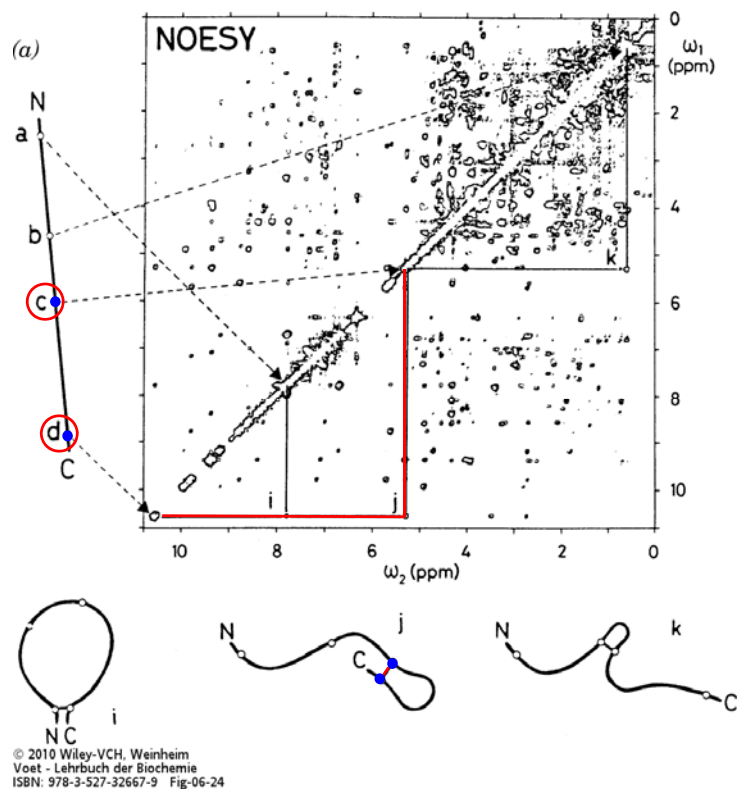
1. COSY Korrelationsspektroskopie: Abstände zwischen Protonen, die über 1-2 weitere Atome verbundenen sind
2. NOESY Kern-Overhauser-Spektroskopie: Abstände zwischen Protonen, die sich in räumlicher Nähe befinden



2D-NMR-Spektroskopie (NMR = Kernspinresonanz, nuclear magnetic resonance)

Liefert Abstände zwischen Protonen, die weniger als 0,5 nm voneinander entfernt sind

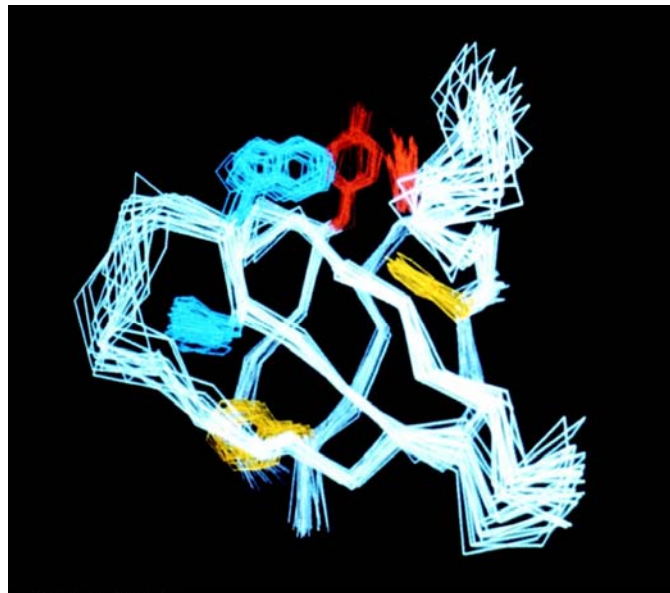
1. COSY Korrelationsspektroskopie: Abstände zwischen Protonen, die über 1-2 weitere Atome verbundenen sind
2. NOESY Kern-Overhauser-Spektroskopie: Abstände zwischen Protonen, die sich in räumlicher Nähe befinden



Vor- und Nachteile von NMR-Messungen von Proteinen

Vorteile:

- für im Kristall unstrukturierte Proteinteile
- für nicht-kristallisierbare Proteine
- auch zur Untersuchung von Proteinfaltung und- dynamik
- Ergebnis führt nicht zu einer einzigen Struktur sondern zu einer Reihe eng verwandter Strukturen
- „Überlappungsgrad“ ist ein Indiz für die Qualität der Struktur



© 2010 Wiley-VCH, Weinheim
Voet - Lehrbuch der Biochemie
ISBN: 978-3-527-32667-9 Fig-06-25

Nachteile:

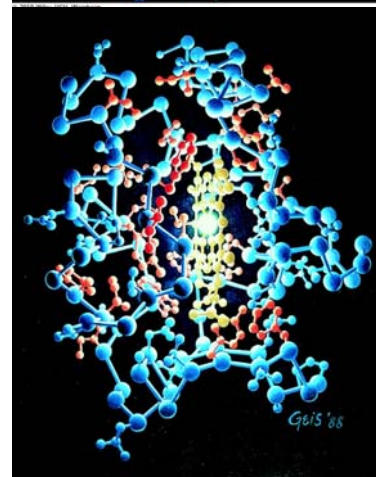
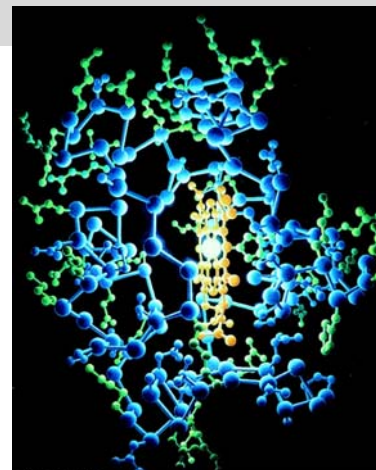
- zeitaufwendiger und weniger automatisiert als Protein-Kristallographie
- unterliegt (noch) technischen Limitationen bez. Proteingröße
- meist geringere Auflösung.

35

Strukturbestimmung von Proteinen

Gemeinsamkeiten aller globulären Proteine:

- Keine repetitiven Sequenzen (wie in Faserproteinen)
- Räumliche Verteilung entsprechen der Polarität
 - Unpolare Reste (*Val, Leu, Ile, Met, Phe*) im Inneren - ohne Kontakt zu Wasser, bestimmend für die 3D-Struktur
 - Geladene polare Reste (*Arg, His, Lys, Asp, Glu*) an der Oberfläche - in Kontakt mit Wasser
 - Ungeladene polare Reste (*Ser, Thr, Asn, Gln, Tyr*) an der Oberfläche, sowie im Inneren, wobei Polarität durch H-Brücken zu anderen Resten „neutralisiert“



© 2010 Wiley-VCH, Weinheim
1944 - Lehrbuch der Biochemie
ISBN: 978-3-527-32667-9 Fig-06-25b

Strukturdatenbanken

Proteindatenbank (Protein Data Bank PDB): <http://www.rcsb.org/pdb/>

Nucleinsäuredatenbank (Nucleic Acid Database): <http://ndbserver.rutgers.edu>

Molekülgrafik

Cn3D: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/CN3D/cn3d.shtml>

Jmol: <http://jmol.sourceforge.net/>

Strukturelle Klassifizierung

CATH: <http://www.cathdb.info/>

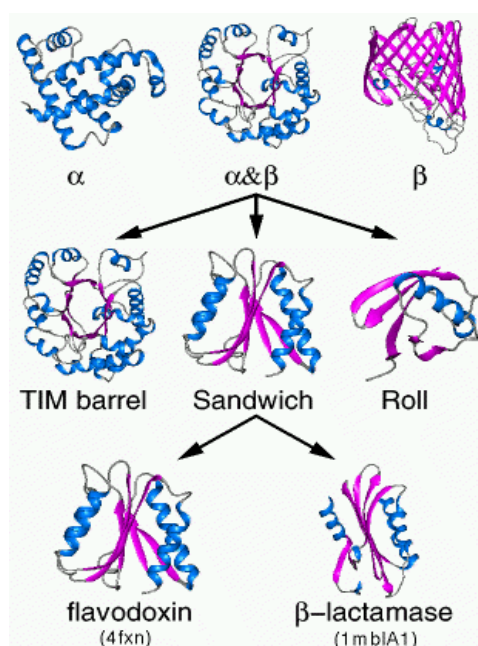
CE: <http://cl.sdsc.edu/>

FSSP: <http://www.ebi.ac.uk/dali/>

SCOP: <http://scop.mrc-lmb.cam.ac.uk/scop/>

VAST: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/VAST/vastsearch.html>

CATH, SCOP: Protein Fold Families



Class

Architecture

Topology

Homologous superfamily

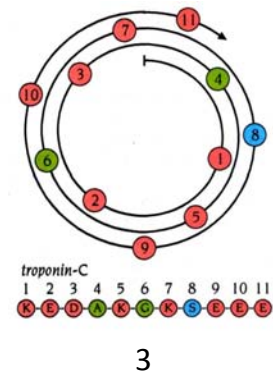
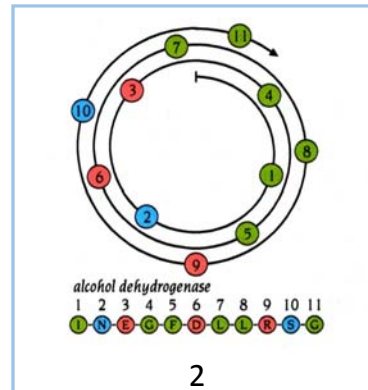
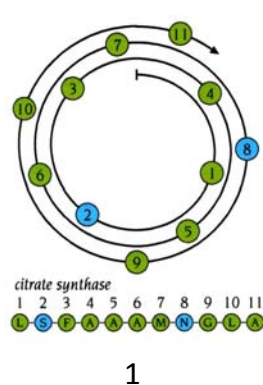
Günstige AS für α -Helices: Ala (A), Glu (E), Leu (L), Met (M)

Nachteilige AS für α -Helices: Pro (P), Gly (G), Tyr (Y), Ser (S)

AS-Sequenz von 3 α -Helices:

1. - Leu - Ser - Phe - Ala - Ala - Ala - Met - Asn - Gly - Leu - Ala -
2. - Ile - Asn - Glu - Gly - Phe - Asp - Leu - Leu - Arg - Ser - Gly -
3. - Lys - Glu - Asp - Ala - Lys - Gly - Lys - Ser - Glu - Glu - Glu -

„Helical Wheel“-Darstellung obiger Sequenzen:



C. Branden and J. Tooze, Introduction to Protein Structure

3D-Modelling mittels Computersimulation

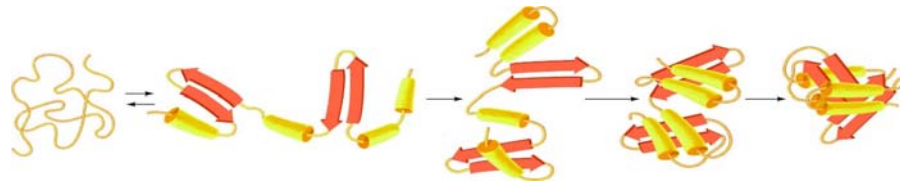
(1) *Ab initio*-Methoden*

(2) Wissensgestützte Methoden

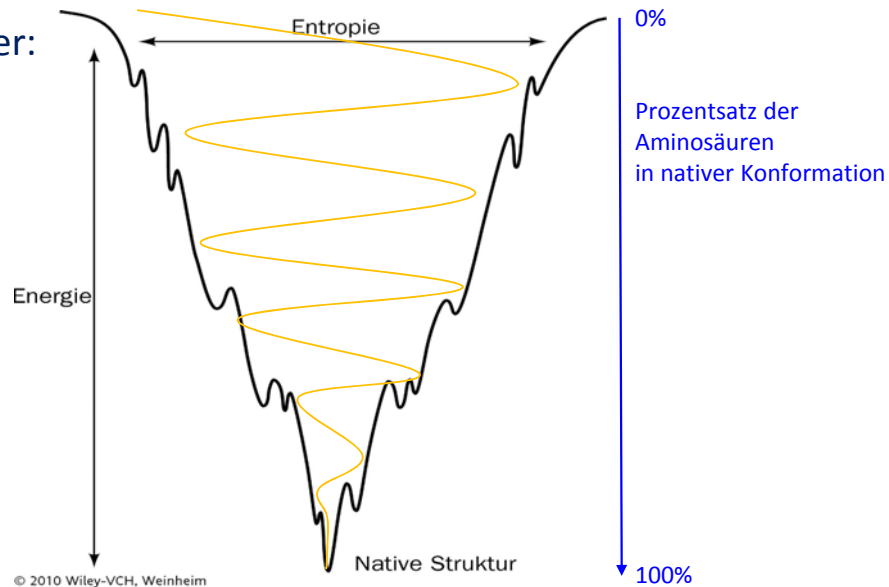
- Threading
- Comparative Modelling (Homology modeling)
- Fragment Assembly

*Levinthal's Paradoxon – Beispiel eines 100-AA-Proteins: Wenn jeder Rest nur 3 Positionen einnehmen kann, dann sind das $3^{100} = 5 \times 10^{47}$ mögliche Konformationen!

→ Die Faltung muss über die sukzessive Stabilisierung von Übergangszuständen erfolgen → “Nucleations-Kondensationsmodell”:

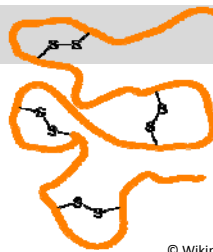


Faltungstrichter:



Proteinfaltung

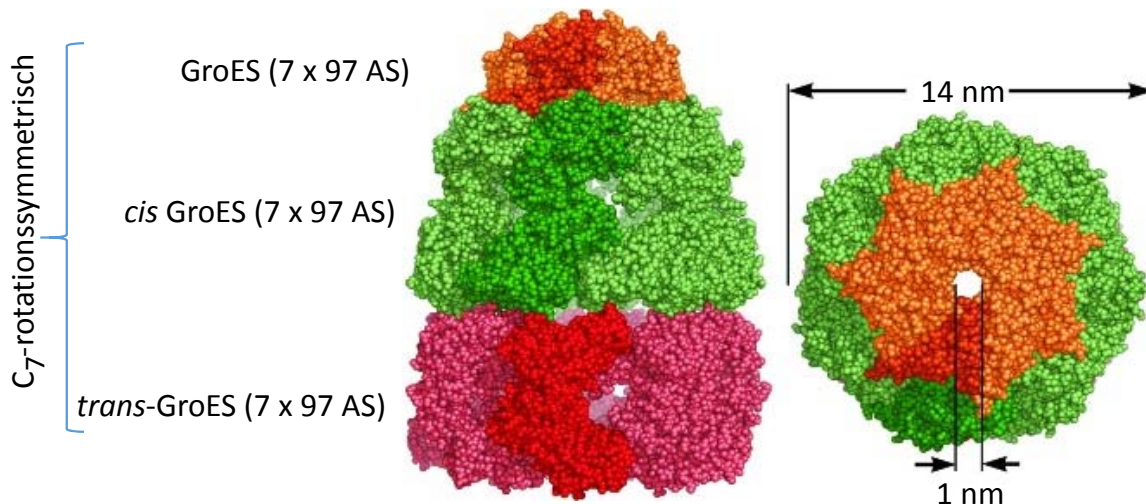
(1) Protein-Disulfid-Isomerase (PDI)



(2) Molekulare Chaperone

Chaperonine (Untergruppe vieler molekularer Chaperone)

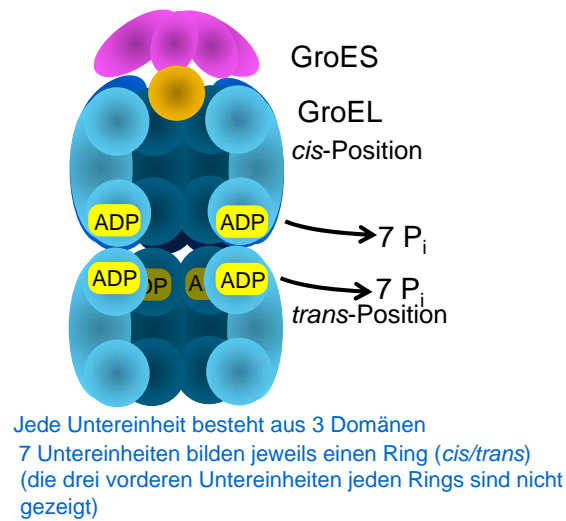
Bezeichnung in *E. Coli*: **GroE** → GroES und GroEL = kleine (S) und große (L) Untereinheit



Chaperone sind ATPasen: $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$

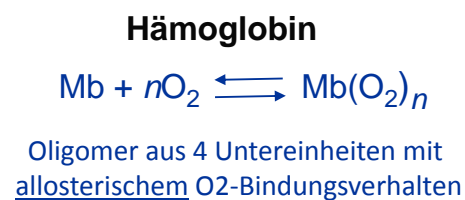
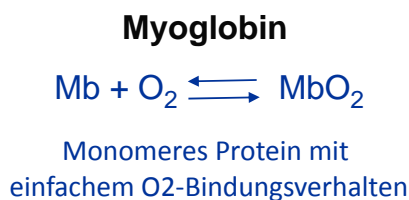
Wirkungsweise der Chaperonine

- Bindung eines fehlgefalteten Proteins
- 7 ATP binden an die *cis*-Position von GroEL
- GroES bindet an die *cis*-Position, die Konformation von GroEL ändert sich
- In Wechselwirkung mit der Oberfläche GroEL faltet sich das Protein um
- ATP wird gespalten
- 7 ATP binden an die *trans*-Position von GroEL
- GroES spaltet sich ab
- Das native Protein verlässt das Chaperonin
- ATP der *trans*-Position wird gespalten
- ADP der *cis*-Position dissoziiert ab
- ADP der *trans*-Position dissoziiert ab
- Das nächste fehlgefaltete Proteinmolekül kann binden, der Zyklus wiederholt sich



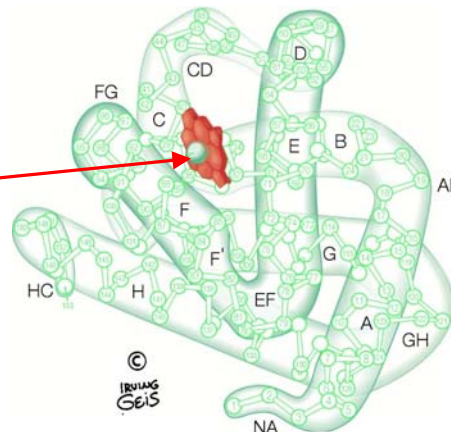
Animation aus H. Bisswanger, Wiley-VCH

Proteinfunktion am Beispiel O₂-Bindung



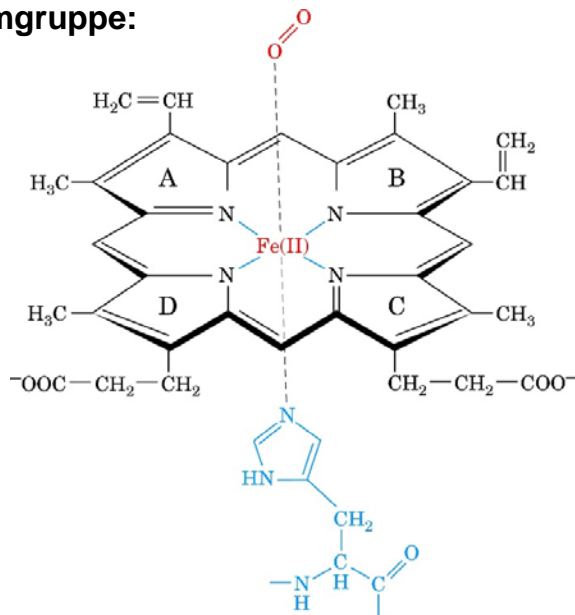
Myoglobin:

Struktur des Pottwal-Myoglobins



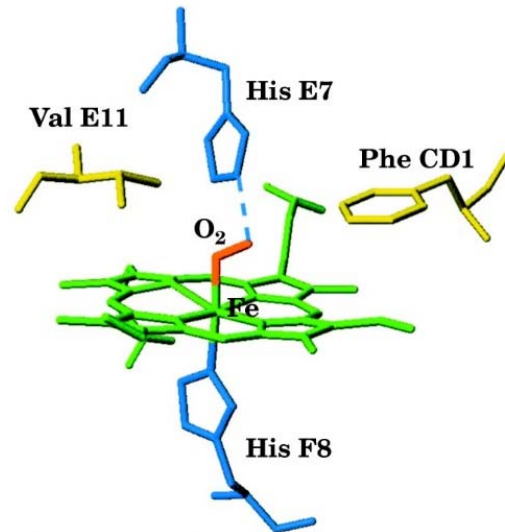
153 Aminosäuren langes, monomeres Protein, bestehend aus **acht α -Helices** (von A bis H bezeichnet, die durch kurze Polypeptidsegmente verbunden)

Hämgruppe:



Konjugierte Pyrrol-Ringe (Porphyrin) als Liganden des zentralen Fe(II)-Atoms. Fe(II) bindet zusätzlich eine His-Seitenkette und, falls anwesend, O₂

Hämkomplex:



Skelettmodell -gestrichelte Linie zeigt Wasserstoffbrückenbindung zwischen His E7 und O₂.

Voet et al., Lehrbuch der Biochemie, Wiley-VCH

Proteinfunktion

Myoglobin: Erleichterung des O₂-Transports im Muskel (d.h. von der Zellmembran zum Mitochondrium)



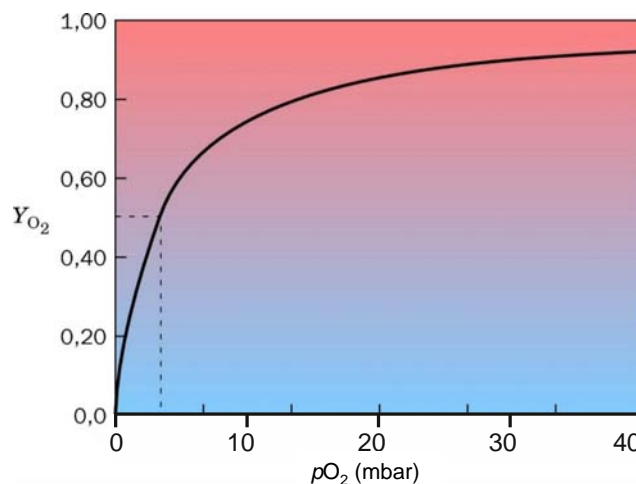
$$K = \frac{[\text{Mb}] \cdot [\text{O}_2]}{[\text{MbO}_2]} \quad \text{Dissoziationskonstante } K \quad Y_{\text{O}_2} = \frac{[\text{MbO}_2]}{[\text{Mb}] + [\text{MbO}_2]} \quad \text{Sättigungsgrad } Y_{\text{O}_2}$$

$$\Rightarrow Y_{\text{O}_2} = \frac{[\text{O}_2]}{K + [\text{O}_2]}$$

oder

$$Y_{\text{O}_2} = \frac{p\text{O}_2}{K + p\text{O}_2}$$

Hyperbolische Sättigungskurve

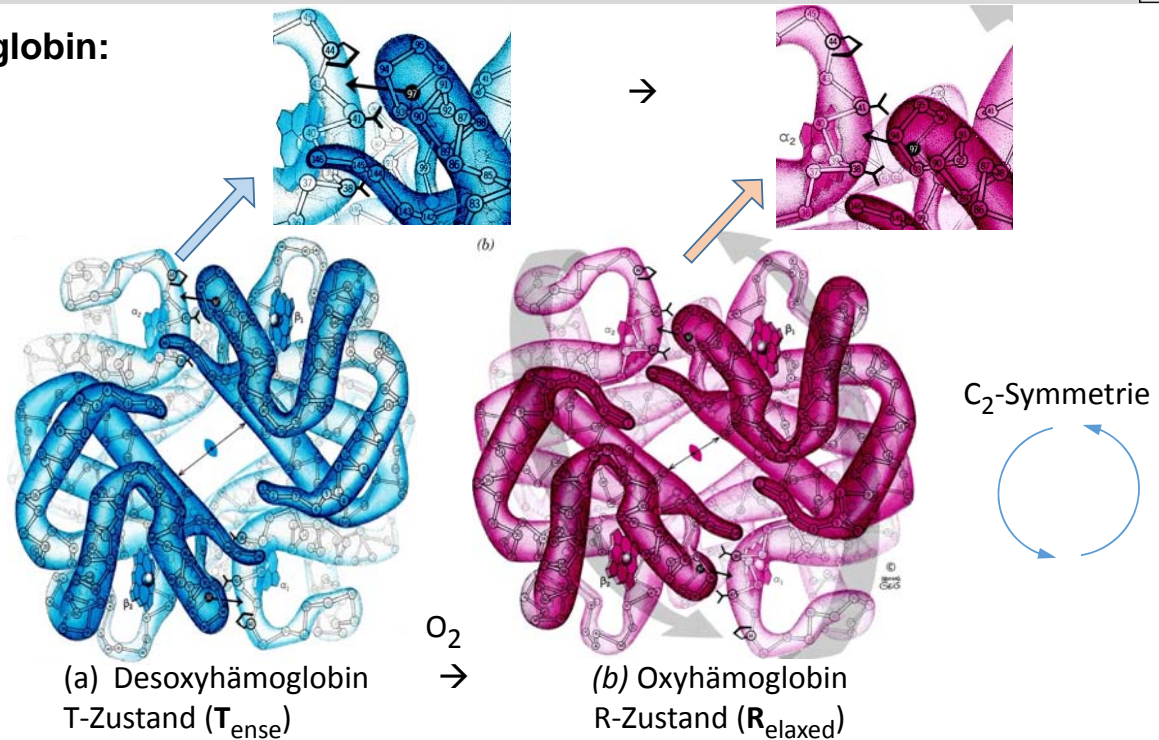


$p\text{O}_2$ bei $Y_{\text{O}_2} = 0,5 = K = 3,7 \text{ mbar}$ ($p\text{O}_2$ im Blut = 40-130 mbar)

Voet et al., Lehrbuch der Biochemie, Wiley-VCH

Proteinfunktion – Allosterie

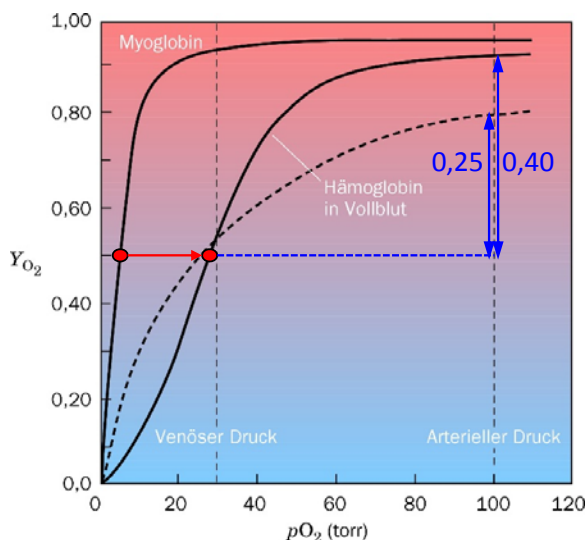
Hämoglobin:



Oxygenierung: **1)** verkürzt Abstand zwischen den β -Ketten (siehe Pfeile mit Doppelspitzen) und **2)** verschiebt Kontaktstellen α_1 - β_2 und α_2 - β_1 der Untereinheiten (siehe schwarz markierte Reste). Bindung von O_2 an eine der Untereinheiten verändert die Konformation bzw. die Affinität für O_2 bei den verbleibenden Untereinheiten \rightarrow Hämoglobin ist ein **allosterisches** Protein

Proteinfunktion – Allosterie

O_2 -Bindungskurve von Hämoglobins ist „sigmoid“ = Kooperativität/Allosterie



Hill-Gleichung: (vgl. Myoglobin)



$$\Rightarrow Y_{O_2} = \frac{(O_2)^n}{(p_{50})^n + (pO_2)^n}$$

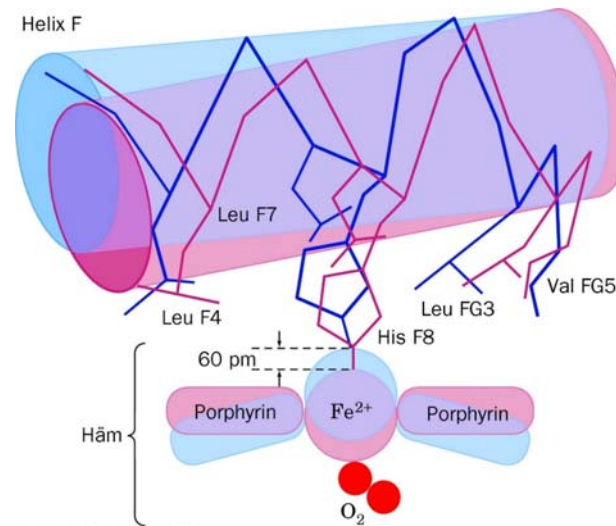
- $n = 1$ – keine Kooperativität (wie Myoglobin)
- $n > 1$ – positive Kooperativität
- $n < 1$ – negative Kooperativität
- $n = 4$ – unendliche Kooperativität

Hämoglobin: $n \approx 3$

p_{50} (O_2 -Partialdruck für 50% O_2 -Sättigung) von Hämoglobin um Faktor 10 höher als von Myoglobin (roter Pfeil)

Gestrichelte Linie: Hyperbolische O_2 -Bindungskurve wie Myoglobin (keine Kooperativität), jedoch mit demselben p_{50} wie Hämoglobin \rightarrow Differenz der O_2 -Sättigung Y_{O_2} (Maß für Fähigkeit, O_2 an Gewebe abzugeben) bei Hämoglobin viel höher mit (0,40) als ohne (0,25) Kooperativität (blaue Pfeile)

Mechanismus der Kooperativität bei Hämoglobin:



Bewegungen von Häm und F-Helix beim T→R-Übergang des Hämoglobins.

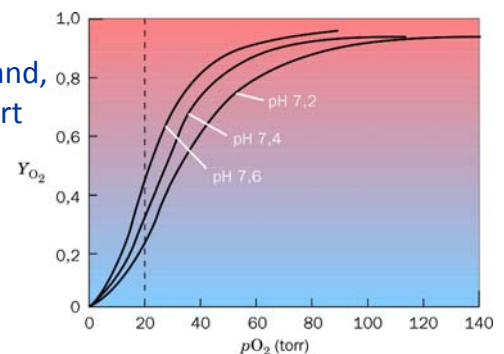
Im T-Zustand (*blau*) steht das Fe 60 pm oberhalb der Porphyrin-„Kuppel“. Beim Übergang in die R-Form (*rot*) wandert das Fe in die Ebene des nun planaren Porphyrinrings. So kann es O₂ stärker binden, dabei werden das **His F8** und die **F-Helix** mitgezogen.

Proteinfunktion – Allosterie

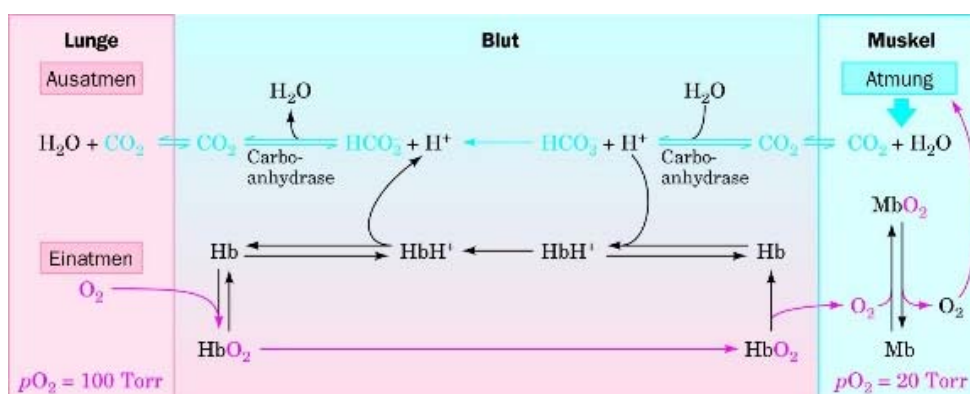
Jedoch zeigt Hämoglobin noch weitere allosterische Effekte:

Bohr-Effekt: Bindungsstärke von O₂ ist **pH-abhängig** – im T-Zustand (niedriger pO₂), nicht aber im R-Zustand, wird O₂-Aufnahme durch pH-Erhöhung stimuliert

Wegen pH-Abhängigkeit und: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ ist Bindungsstärke von O₂ auch **CO₂-abhängig**

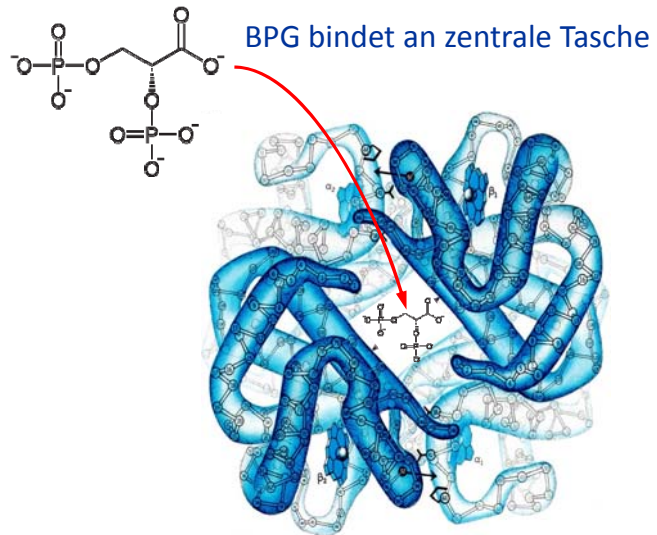
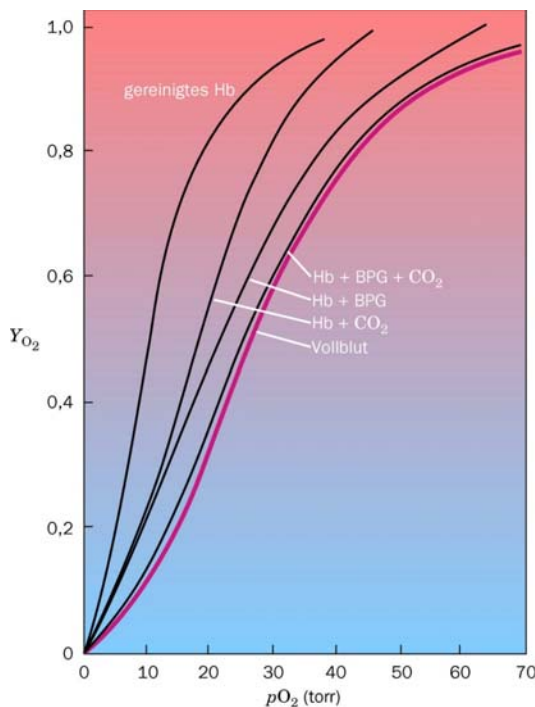


Konsequenz: Komplexe Regulation der O₂-Aufnahme und -Abgabe:



Weiterer allosterischer Effekt durch 2,3-D-Bisphosphoglycerat (BPG):

- BPG bindet stark an Desoxyhämoglobin (T-Zustand), nicht aber an Oxyhämoglobin (R-Zustand)
- Bindung von BPG vermindert O_2 -Affinität, d.h. Hämoglobin kann nicht in R-Zustand übergehen
→ bei niedrigem pO_2 (venöses Blut) kann mehr O_2 freigesetzt werden:



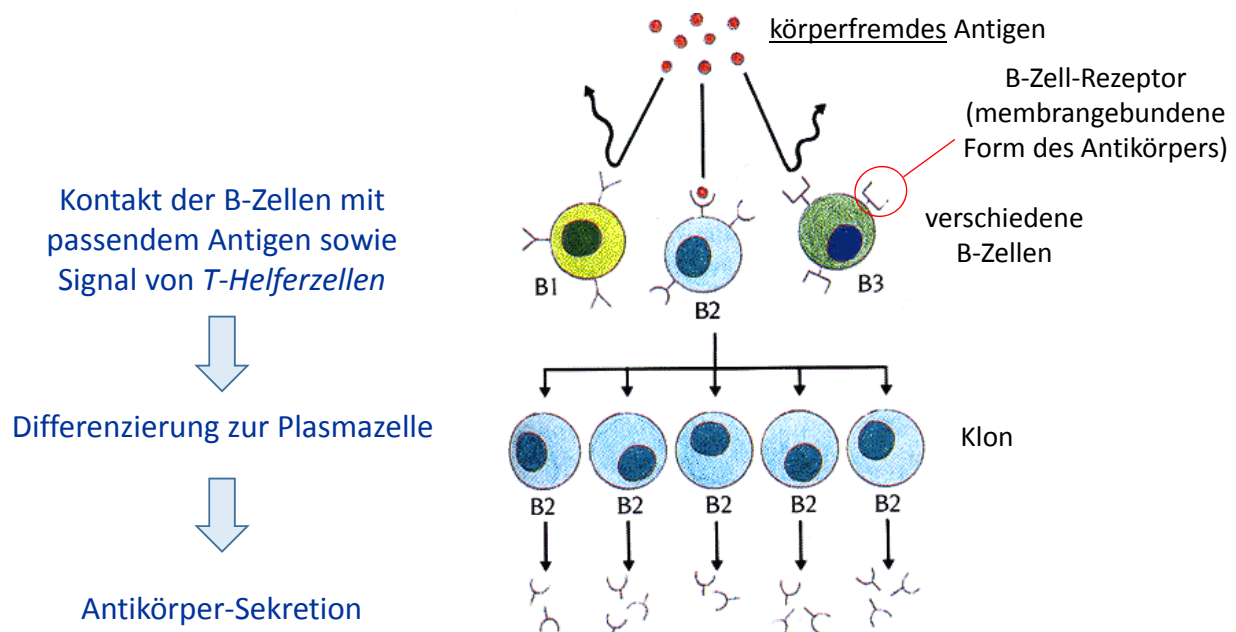
Formel: <https://de.wikipedia.org>

Proteinfunktion – Antikörper

Bildung von Antikörpern (Immunglobulinen, Ig) durch *humorale Immunantwort*:

B-Lymphozyten (B-Zellen, gehören zu den weißen Blutkörperchen)
= Träger der humoralen (*lat.: humor, Flüssigkeit*) Immunantwort

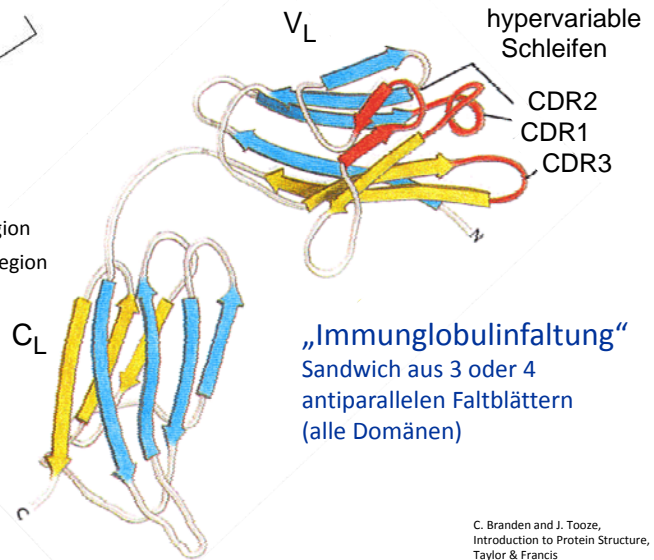
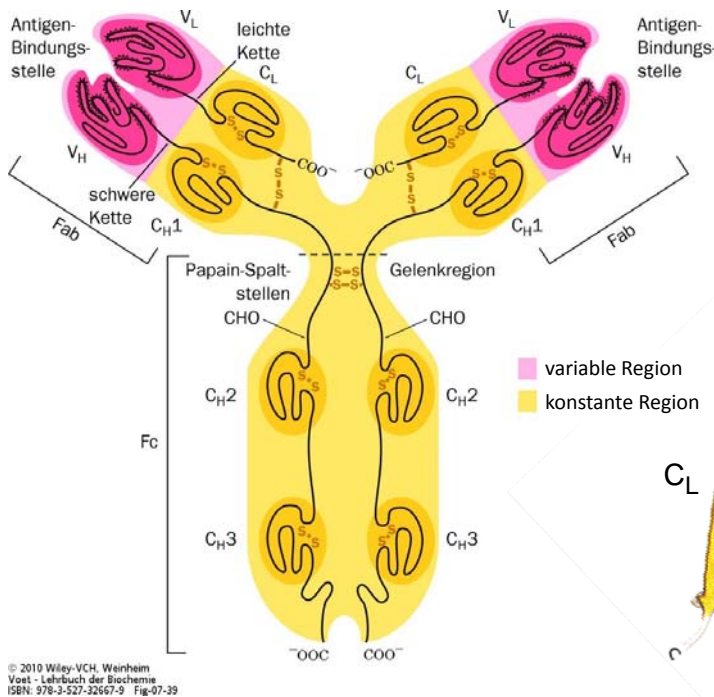
10^9 - 10^{10} verschiedene B-Zellen im Menschen



Proteinfunktion – Antikörper

Struktur von Antikörpern (Immunglobulinen, Ig):

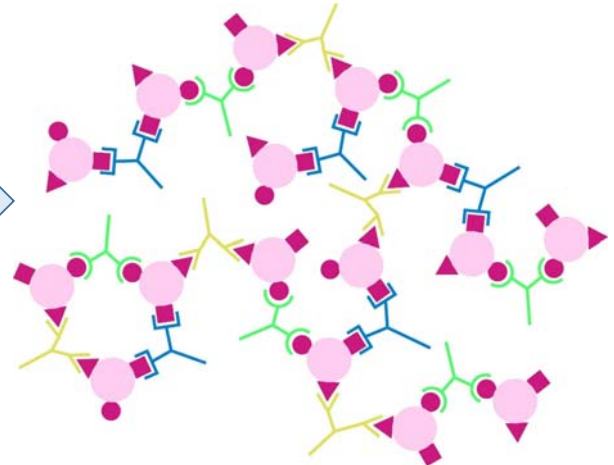
- 2 identische Leicht- (L-) ketten (23 kD),
- 2 identische Schwer- (H-) ketten (53-75 kD),
- verknüpft durch Disulfidbrücken und nicht-kovalente WW



Proteinfunktion – Antikörper

Eigenschaften von Antikörpern:

- meist bivalent (außer IgM und IgA), d.h. binden zwei *identische* Antigene
- Bivalenz ermöglicht Vernetzung (bei polyklonalen Antikörpern)
- Bindung durch van-der-Waals, H-Brücken, hydrophobe und ionische WW
- Dissoziationskonstanten 10^{-4} bis 10^{-10}
- sehr spezifisch



Immunglobulin-Klassen des Menschen:

Klasse	Schwere Kette	Leichte Kette	Untereinheitenstruktur	Molare Masse (kD)
IgA	α	κ oder λ	$(\alpha_2\kappa_2)_n$ ^a oder $(\alpha_2\lambda_2)_n$ ^b	360–720
IgD	δ	κ oder λ	$\delta_2\kappa_2$ oder $\delta_2\lambda_2$	160
IgE	ϵ	κ oder λ	$\epsilon_2\kappa_2$ oder $\epsilon_2\lambda_2$	190
IgG ^b	γ	κ oder λ	$\gamma_2\kappa_2$ oder $\gamma_2\lambda_2$	150
IgM	μ	κ oder λ	$(\mu_2\kappa_2)_5$ oder $(\mu_2\lambda_2)_5$	950

^a n = 1, 2 oder 3.

^b Es gibt vier IgG-Unterklassen, IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4, die sich in ihren γ -Ketten unterscheiden.

- IgA Intestinaltrakt
- IgD Funktion unbekannt
- IgE schützt vor Parasiten; Allergier
- IgG häufigstes Immunglobulin
- IgM erster sezernierter AK, effektiv gegen MO

