Seminar Biochemie

Aminosäuren und Proteine

Dr. Christian Hübbers

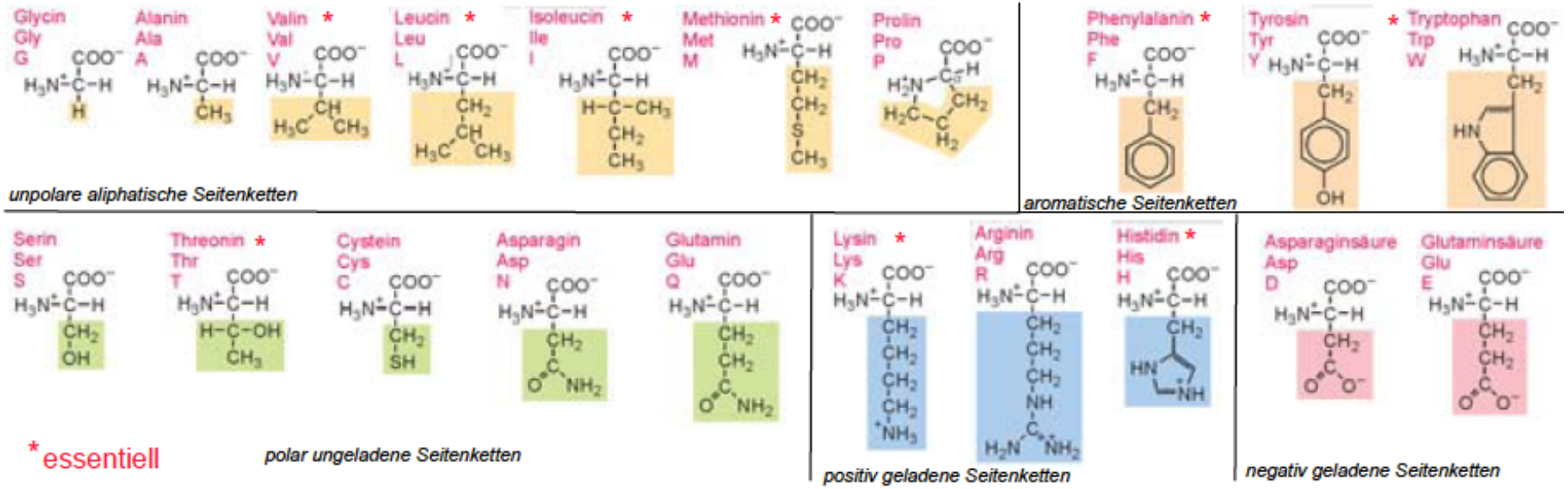
Lernziele

- Die proteinogenen Aminosäuren
- Funktionen von AS als Neurotransmitter
- Biogene Amine
- Titrationskurve einer AS
- Peptidbindung
- Primär-, Sekundär-, Tertiär-, Quartärstruktur
- Stoffwechsel:
  Harnstoffzyklus, Transaminierung, Decarboxylierung, ox. Desaminierung,
- Posttranslationale Modifikationen

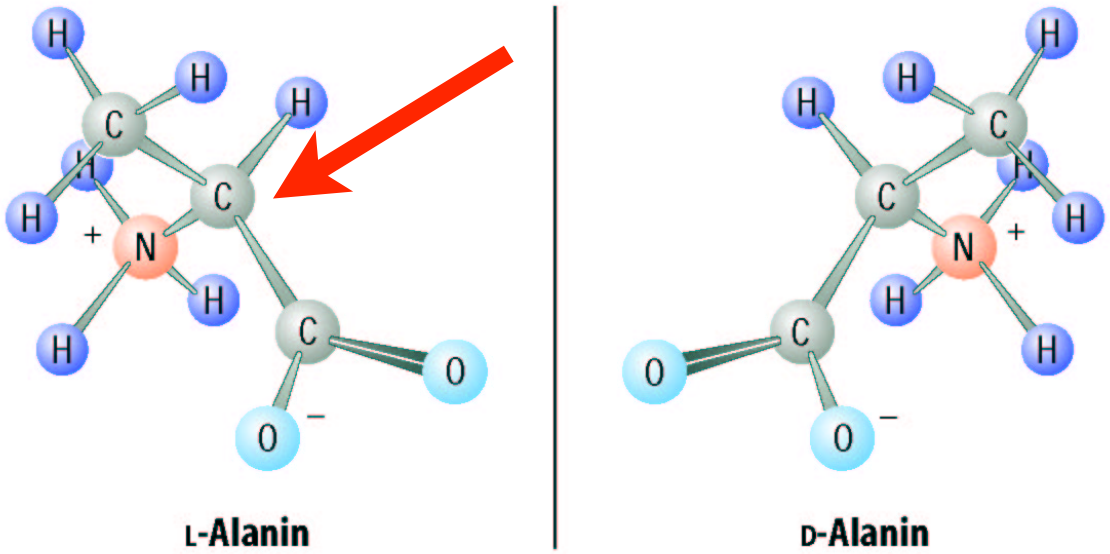
Aufgaben von Aminosäuren

- Bausteine für die Biosynthese körpereigener Proteine
- Oxidationsschutz (Glutathion, Taurin)
- Wirken als „Stickstoff“- bzw. Aminogruppendonatoren
  (Purine, Pyrimidine, Kreatinphosphat, biogene Amine, NO)
- Glucosehomöostase
  (glucogene As als Substrate der Gluconeogenese)
- Ketogene AS (Für Synthese von Fettsäuren, Ketonkörper, Cholesterin)
- Säure-Base-Haushalt (NH_3, H^+)
- Wirken im Gehirn als exzitatorische und inhibitorische Neurotransmitter
  (Glutamat, GABA, Glycin)

Die 20 Proteinogenen Aminosäuren



Stereochemie bei Aminosäuren



Proteinogene AS immer α-L

Essentielle Aminosäuren

Absolut essentiell:
Aspartatfamilie: Lysin, Methionin, Threonin, Isoleucin
Pyruvatfamilie: Valin, Leucin
Shikimisäurefamilie: Phenylalanin, Tryptophan

und Histidin !

Bedingt essentiell:
Tyrosin, Cystein

Nicht essentiell:
Aspartat, Asparagin, Glutamat, Glutamin, Glycin, Alanin,
Serin, Prolin, Arginin

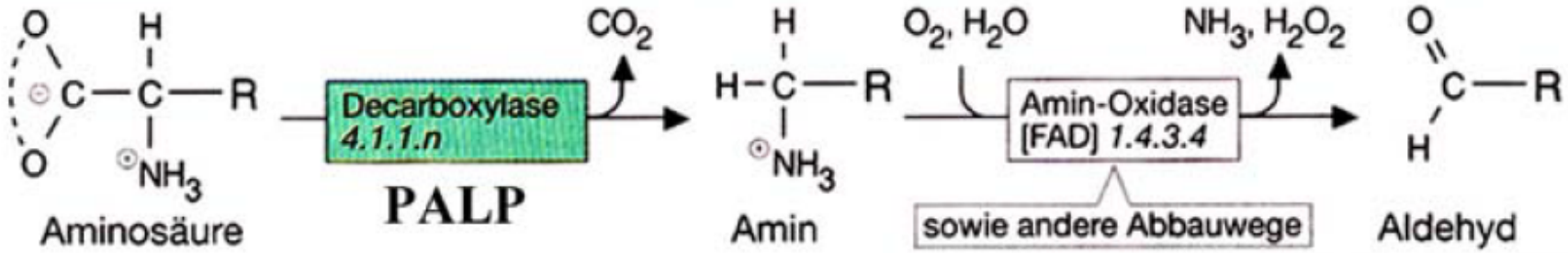
Merkspruch essentielle AS:

Phänomenale **Isol**de **trübt** **mit**unter **Leut**nant **Val**entins **lüs**terne **T**räume.

NICHTPROTEINOGENE AS

- Werden nicht unmittelbar für Biosynthese von Proteinen verwendet
  - Im Proteinverband modifiziert, können nach Proteinhydrolyse isoliert werden (Phosphorylierung, Hydroxylierung, Methylierung, γ-Carboxylierung)
  - Auftreten bei Stoffwechselreaktionen, haben mit Proteinbiosynthese nichts zu tun

Biogene Amine und deren Abbau



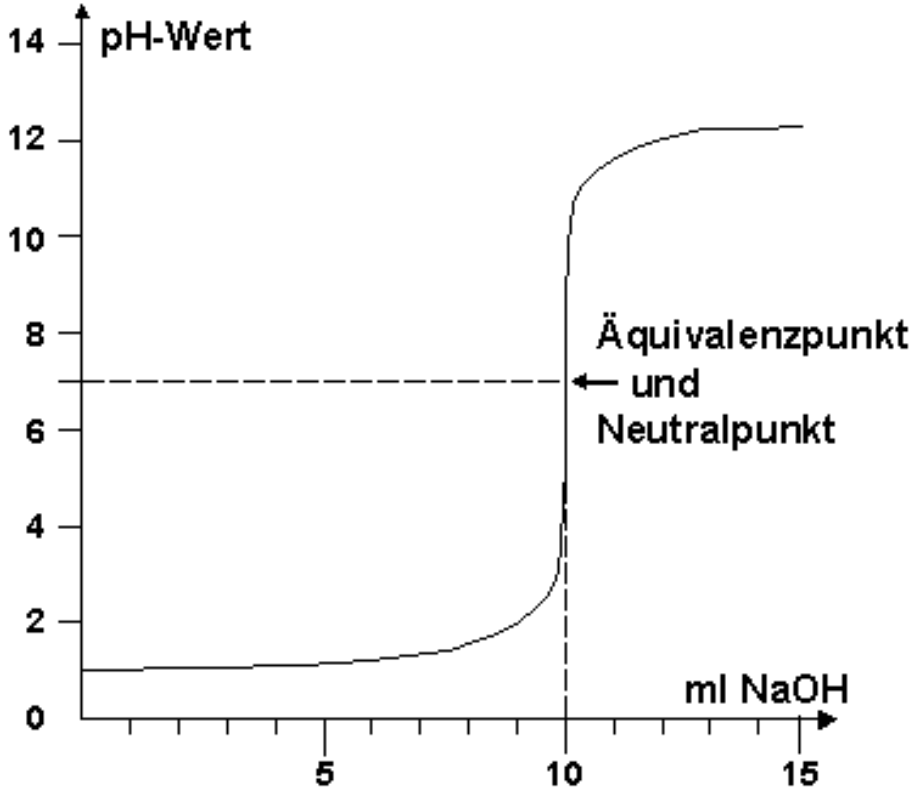
Aminosäure	Amin	Funktion	Aminosäure	Amin	Funktion
Serin	Ethanol-amin	Bestandteil von Phospholipiden	Glutamat	γ-Amino-butyrat	Neurotransmitter (GABA)
Cystein	Cysteamin	Bestandteil von Coenzym A	Histidin	Histamin	Mediator
Threonin	Amino-propanol	Bestandteil von Vitamin B_{12}	Dopa	Dopamin	Neurotransmitter
Aspartat	β-Alanin	Bestandteil von Coenzym A	5-Hydroxy-tryptophan	Serotonin	Mediator, Neuro-transmitter

Decarboxylierung

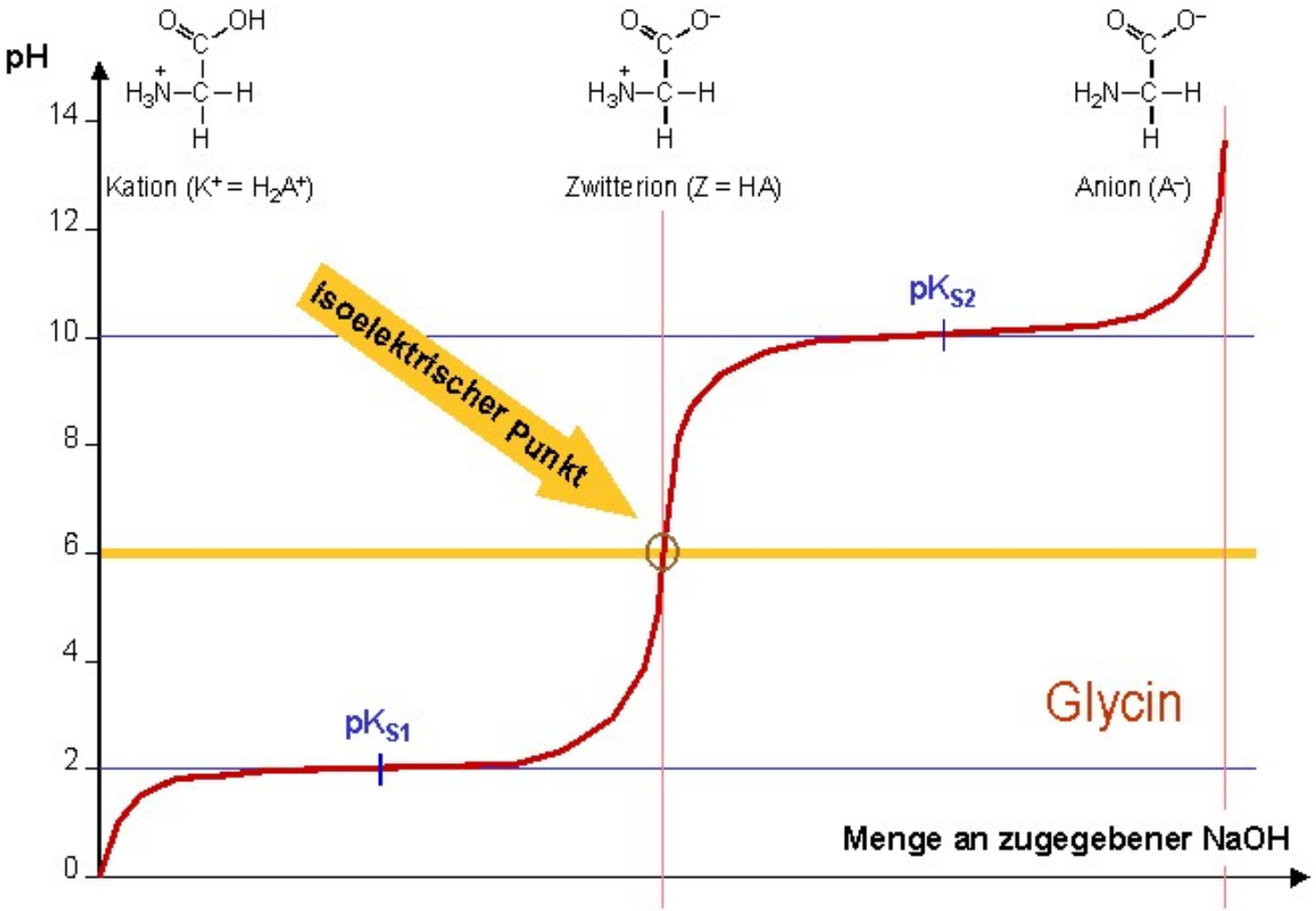
- Decarboxylierung von Aminosäuren durch Pyridoxalphosphat-abhängige Enzyme, Mono- und Diaminoxidasen
- Pharmakologie: MAO-Hemmer bei neurologischen und psychischen Erkrankungen
  - MAO: Integrales Flavoenzym der Mitochondrienmembran, oxidiert z. B. Serotonin, Noradrenalin und Dopamin
  - MAO-Hemmer --> Neurotransmitter erhöht

Titrationskurven von AS

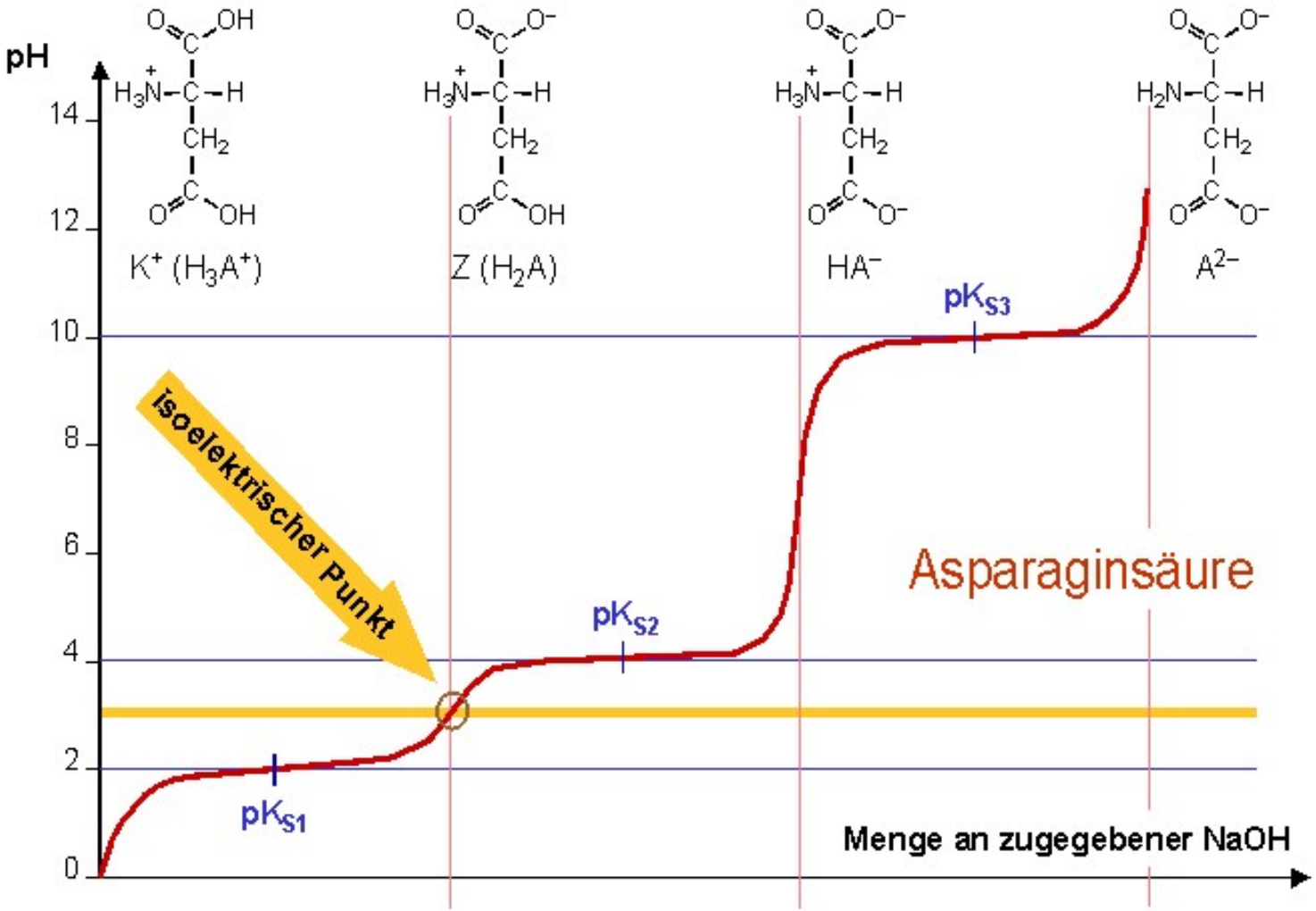
Titrationskurve HCL mit NaOH



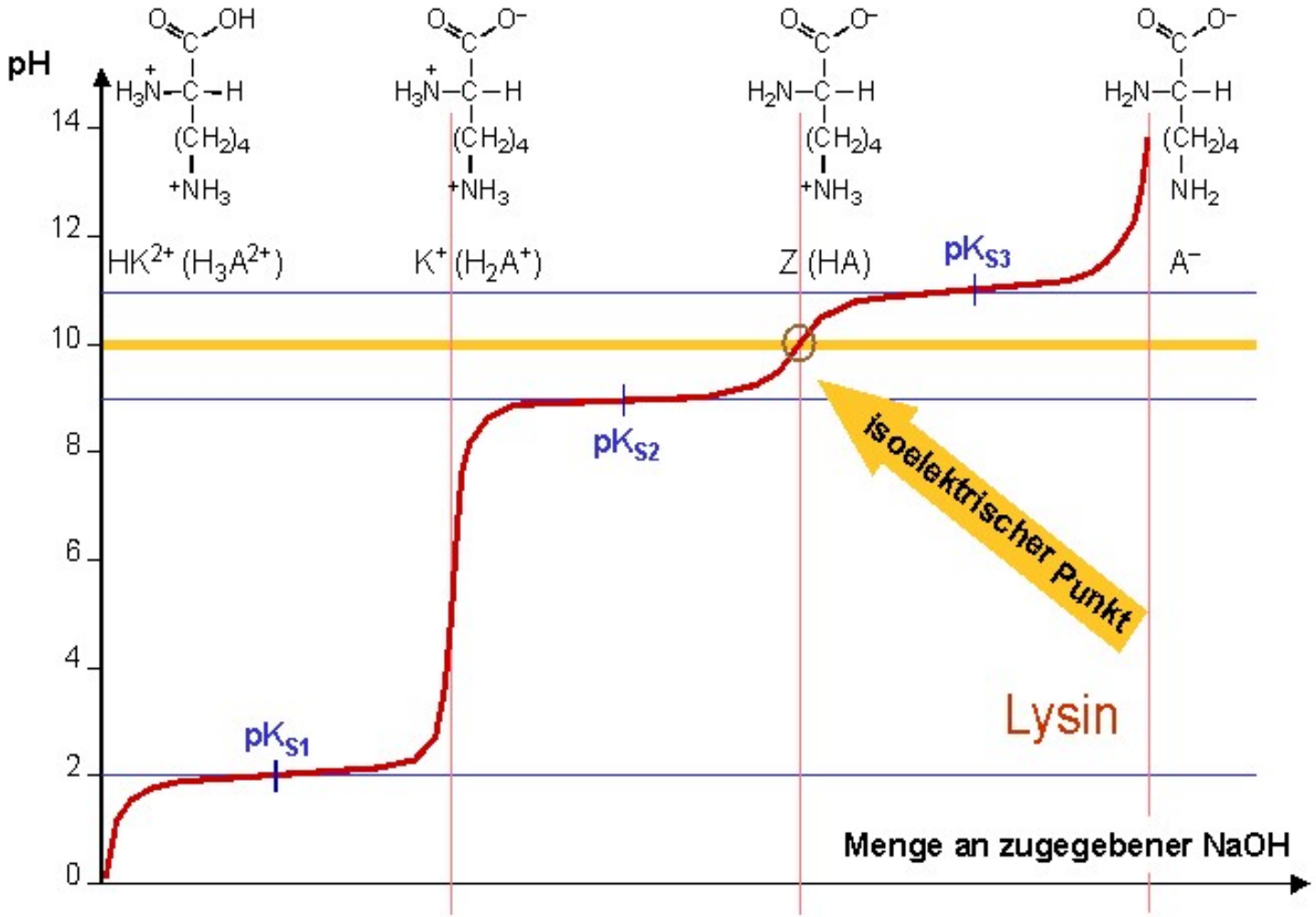
Titrationskurve einer neutralen Aminosäure



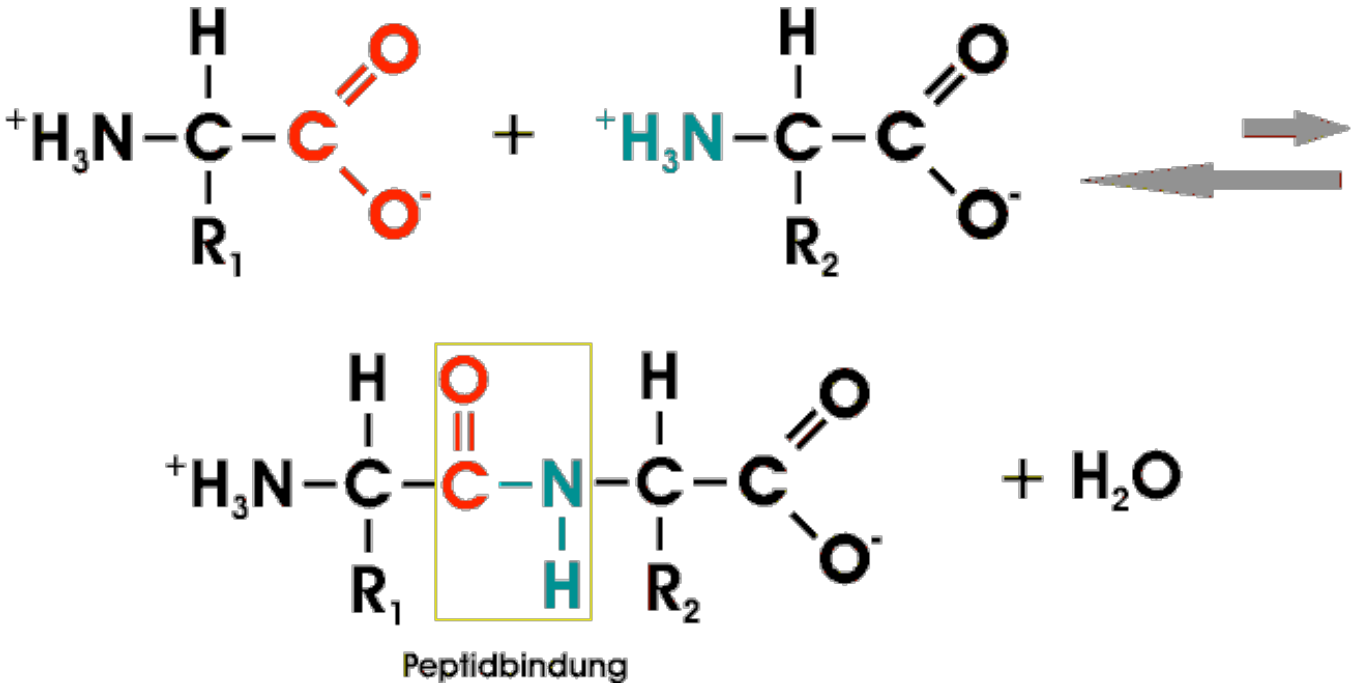
Titrationskurve einer sauren Aminosäure



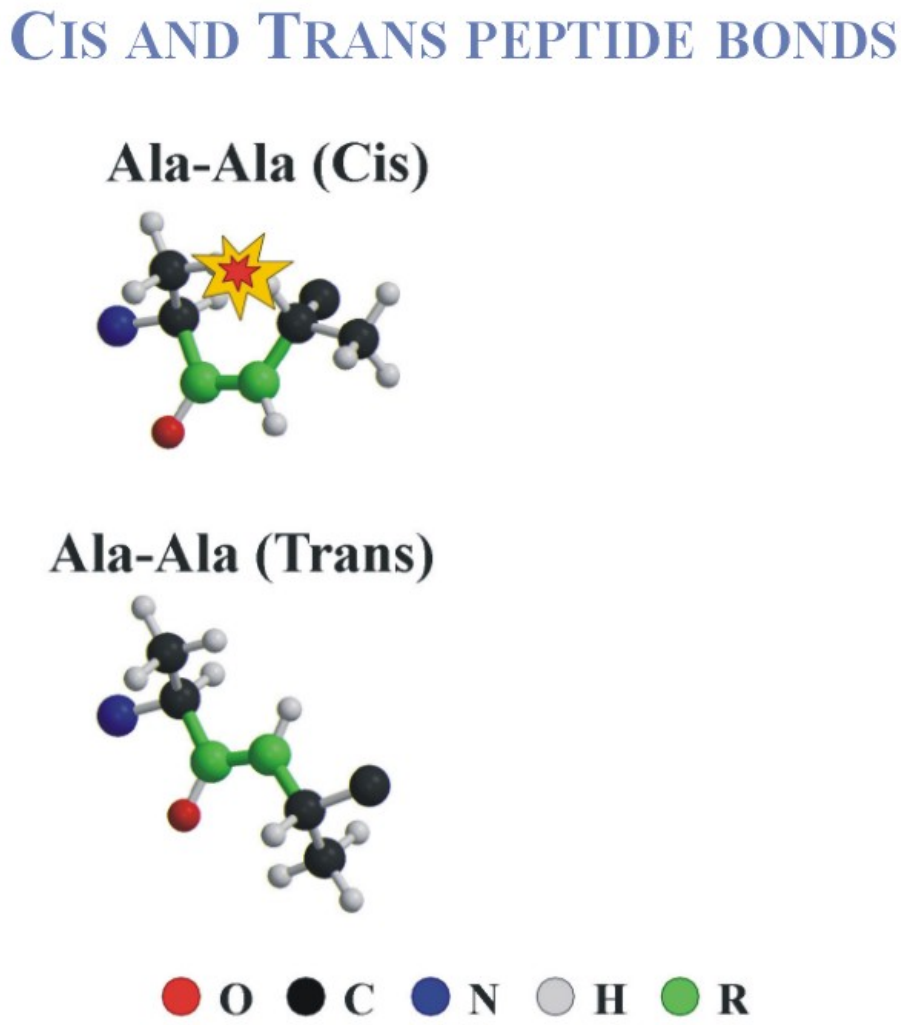
Titrationskurve einer basischen Aminosäure



Peptidbindung



Cis- und Trans-Peptidbindung

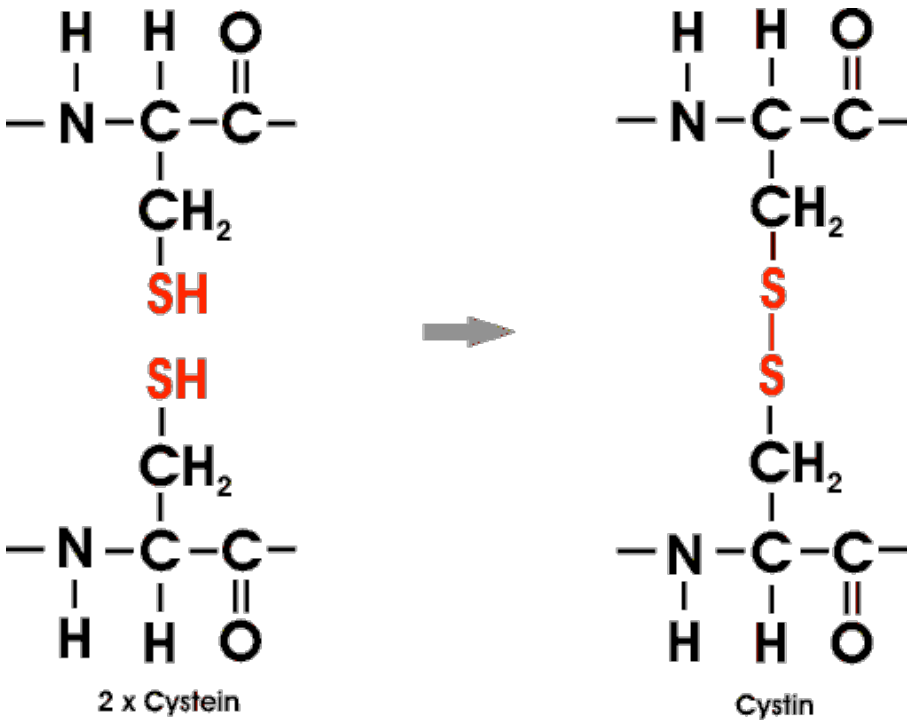


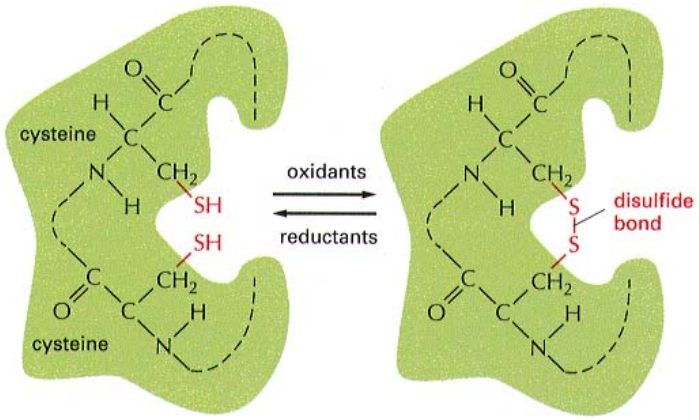
Polypeptide

Zahl der Aminosäuren:		Beispiel:
2	Dipeptide	**Aspartam** (Süßstoff: H-Asp-Phe-O-CH_3)
3	Tripeptide	**Glutathion** (Redox-System in den Erythrozyten: H-Glu ─ Cys-Gly-OH)
2 - 10	Oligopeptide	**Cholecystokinin (CCK 8)** (Mediator des Dünndarms, 8 Aminosäuren)
11 - 100	Polypeptide	**Insulin** (Hormon der Bauchspeicheldrüse, 51 Aminosäuren)
> 100	Proteine	**Lysozym** (Hydrolase im Hühnereiweiß, 129 Aminosäuren)

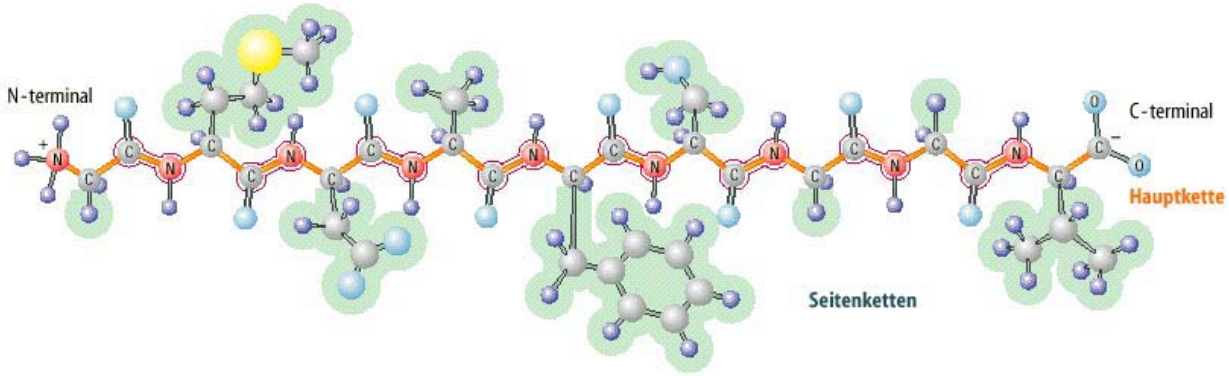
γ-Peptidbindung

Disulfidbrücken

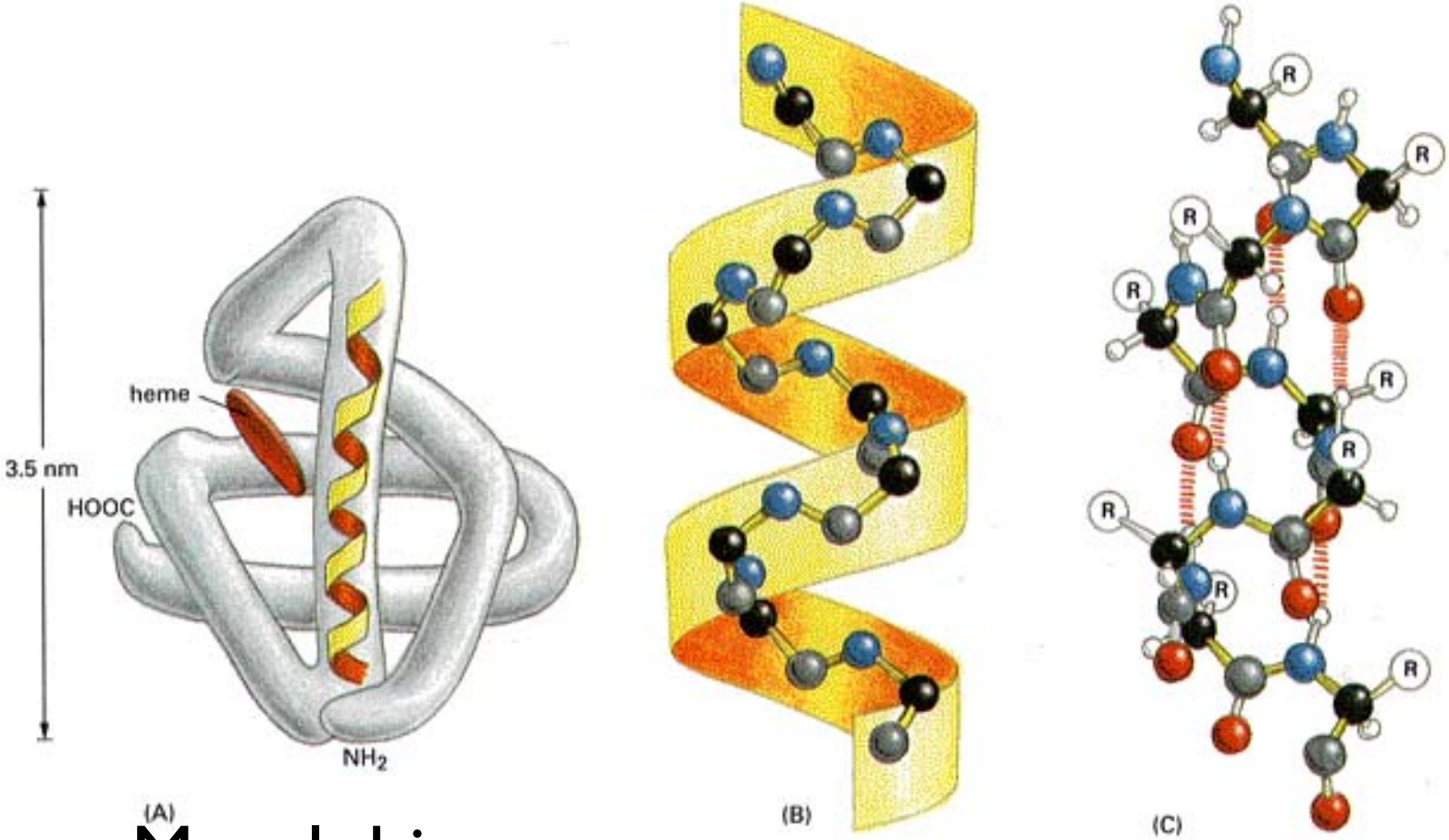




Primärstruktur

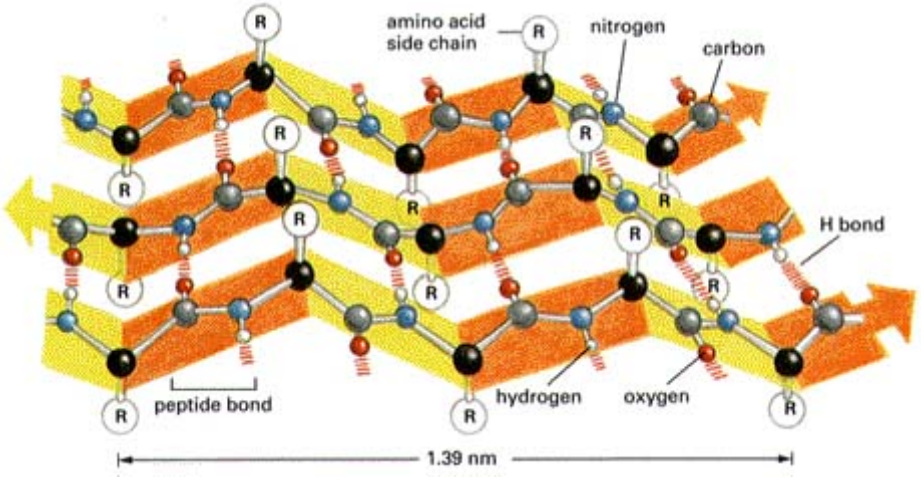


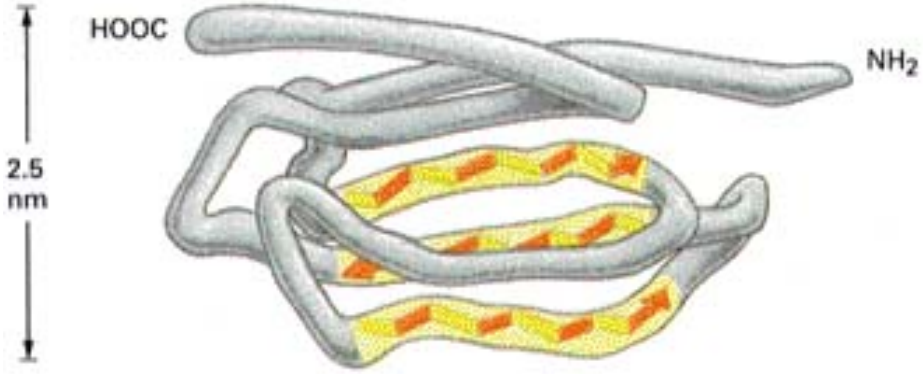
Sekundärstruktur
Alpha-Helix



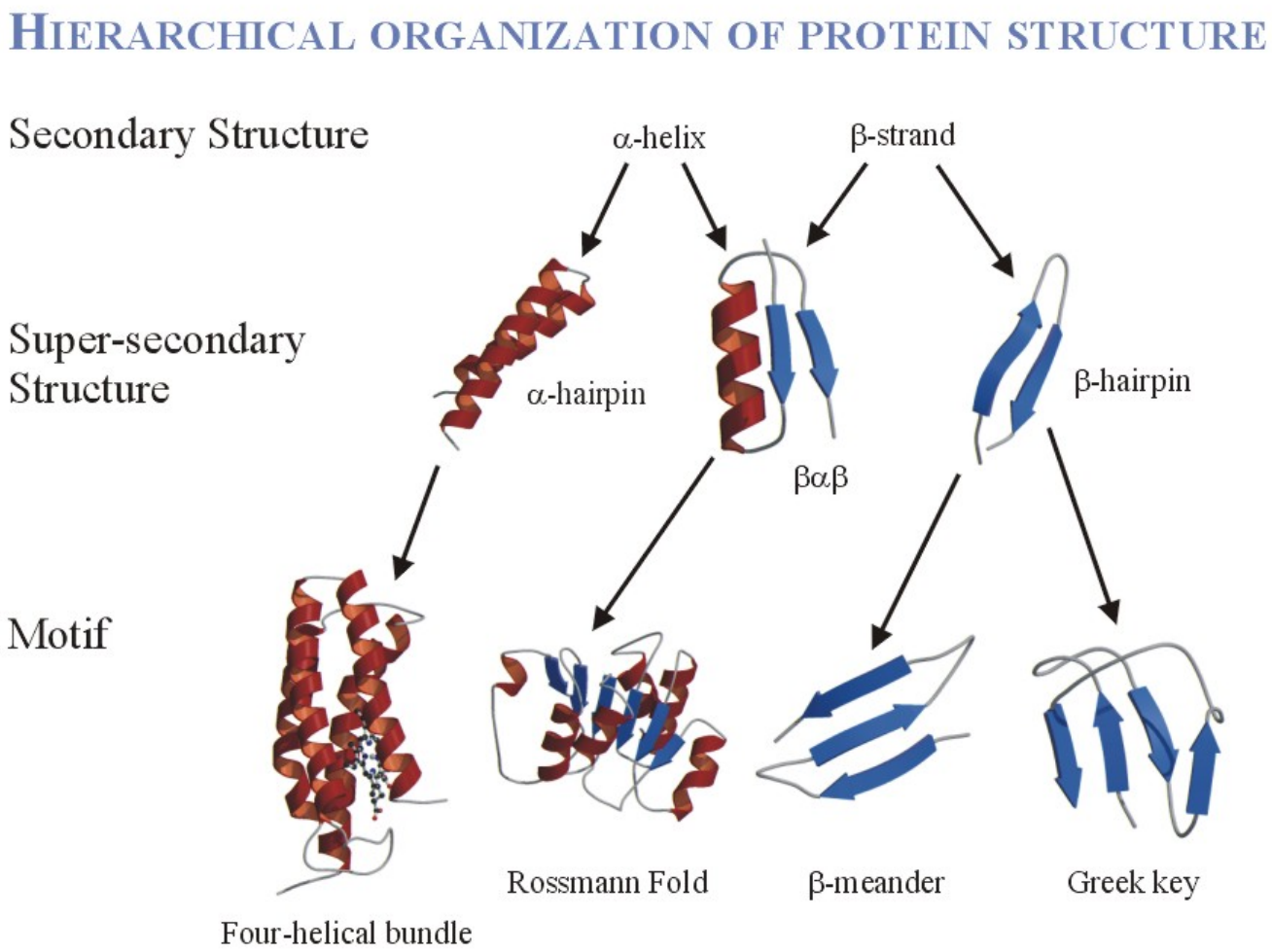
Myoglobin

Sekundärstruktur
Beta-Faltblatt

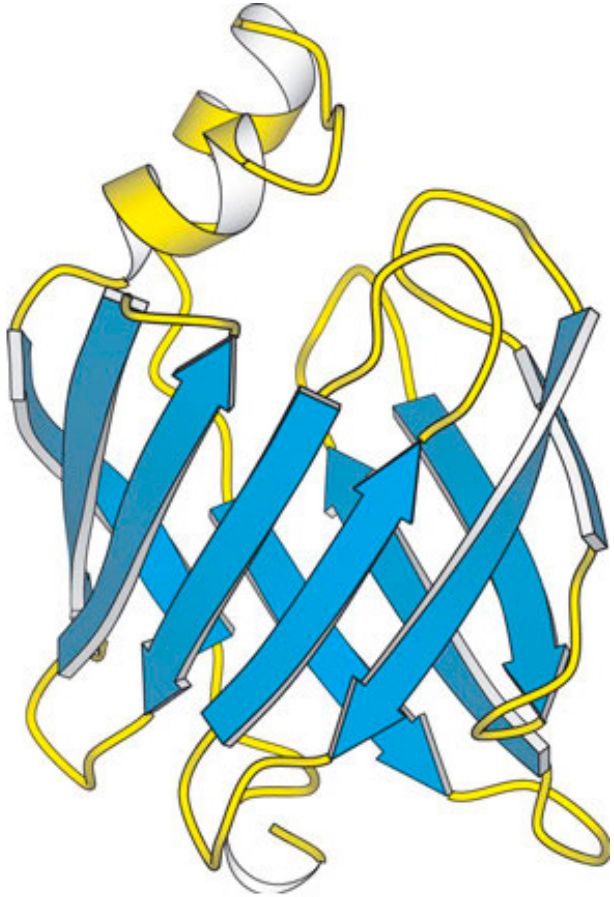




Supersekundärstruktur

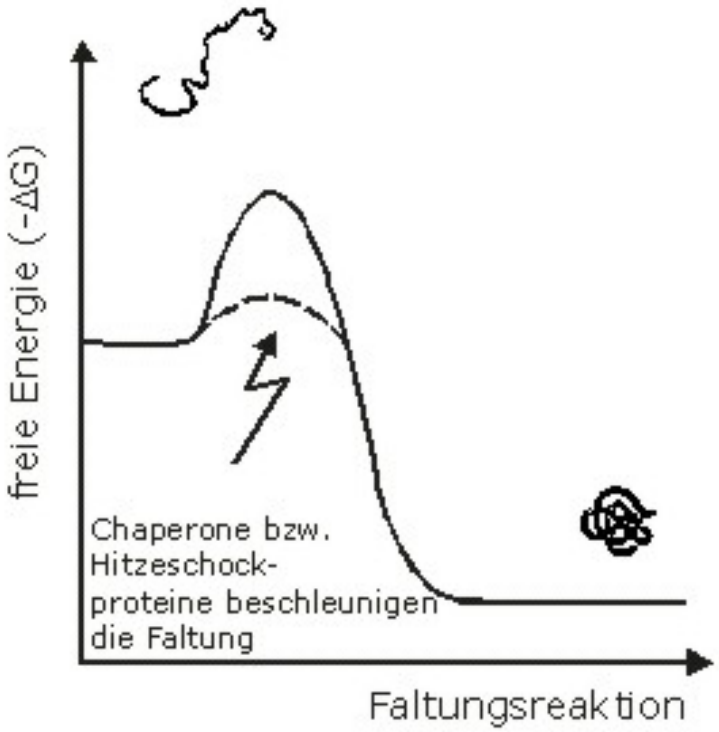


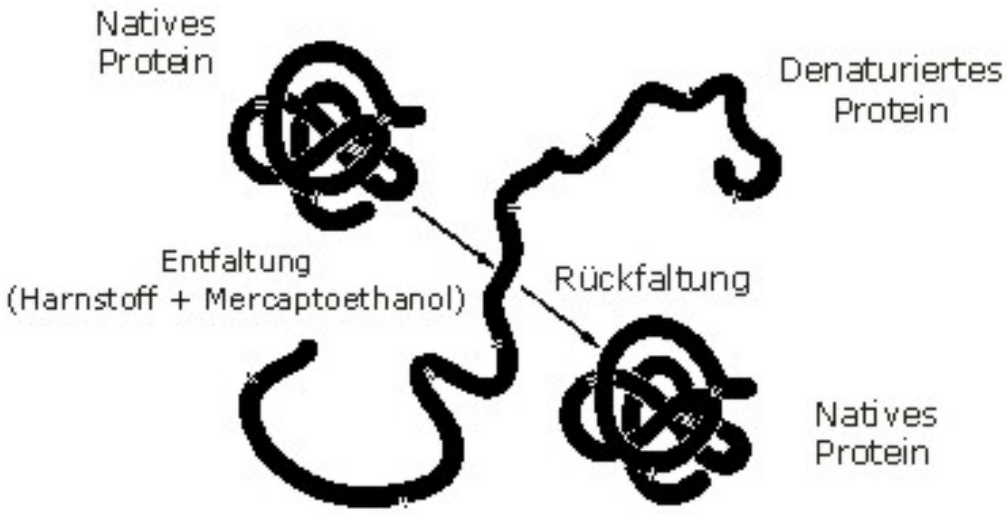
Tertiärstruktur



Aus: Berg/Tymoczko/Stryer, *Biochemie*, 6. Aufl., © 2007 Elsevier

Die native Faltungsstruktur eines Proteins liegt im Energieminimum





Pathobiochemie
Fehlfaltung

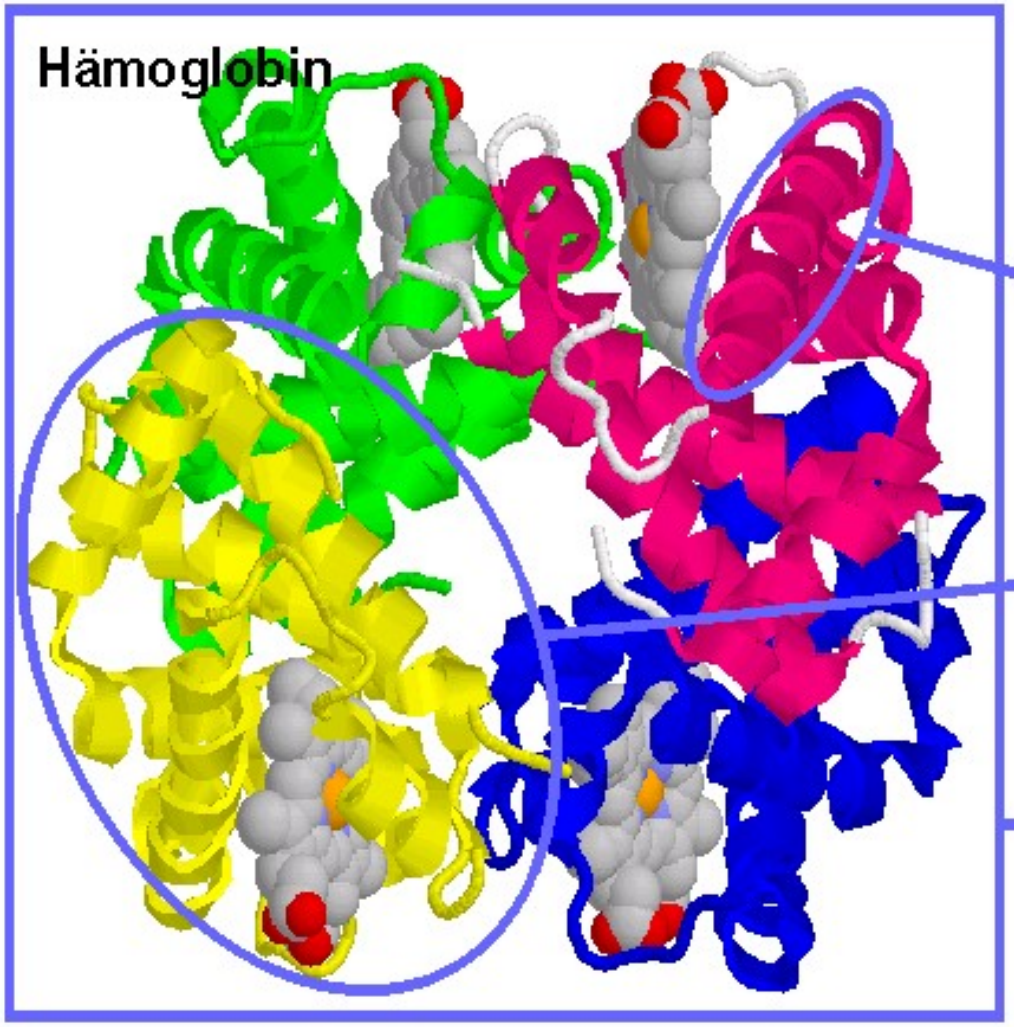
- β-Amyloid bei Alzheimerscher Krankheit
- Prionen bei Creuzfeldt-Jakobschen-Krankheit und BSE

Stabilisierung der Tertiärstruktur

Stärke der Bindung nimmt zu

- van der Waals-Kräfte
- hydrophobe Wechselwirkungen
- Wasserstoffbrücken
- elektrostatische Anziehung
- Chelat-Komplexe
- Disulfid-Brücken
- kovalente Bindungen
  (Amid- und Ester-Bindungen zwischen Seitenketten)

Struktur von Proteinen



Primärstruktur
= Aminosäuresequenz

...-Ala-Leu-Phe-Lys-...

Sekundärstruktur
α-Helix oder β-Faltblatt

Tertiärstruktur
Faltung im Raum

Quartärstruktur:
Zusammenlagerung
mehrerer Proteine

Posttranslationale Modifikationen

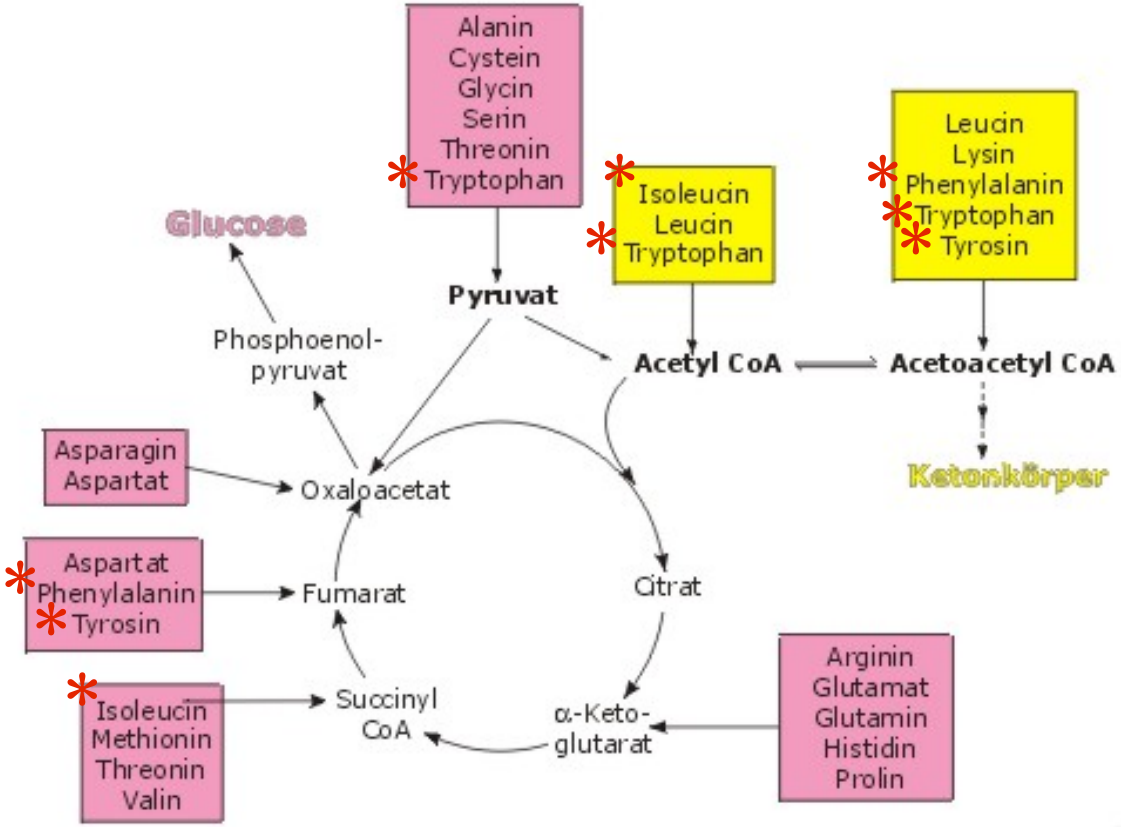
Über 20 Posttranslationale Modifikationen

Beispiele:

- Abspaltung Signalpeptid
- Limitierte Proteinolyse (Prohormone)
- Isopeptidylkopplung (Ubiquitin, SUMO)
- Glycosylierung (N- und O-Gylcosidisch) γ-Carboxylierung (z. B. Glutamylseitenketten bei Gerinnungsfaktoren abhängig von Vitamin K)

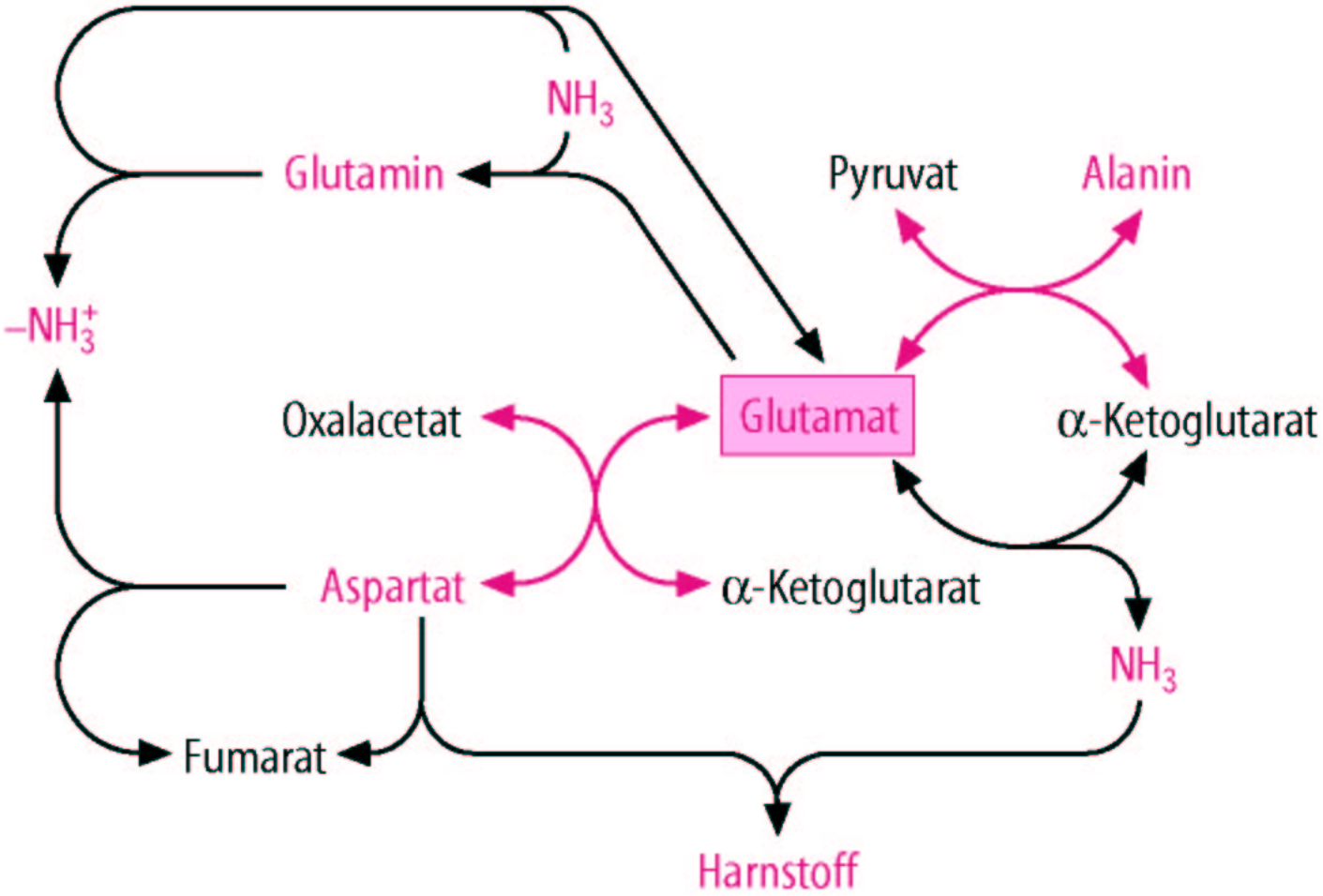
Abbau der Aminosäuren

Glucogene und ketogene Aminosäuren

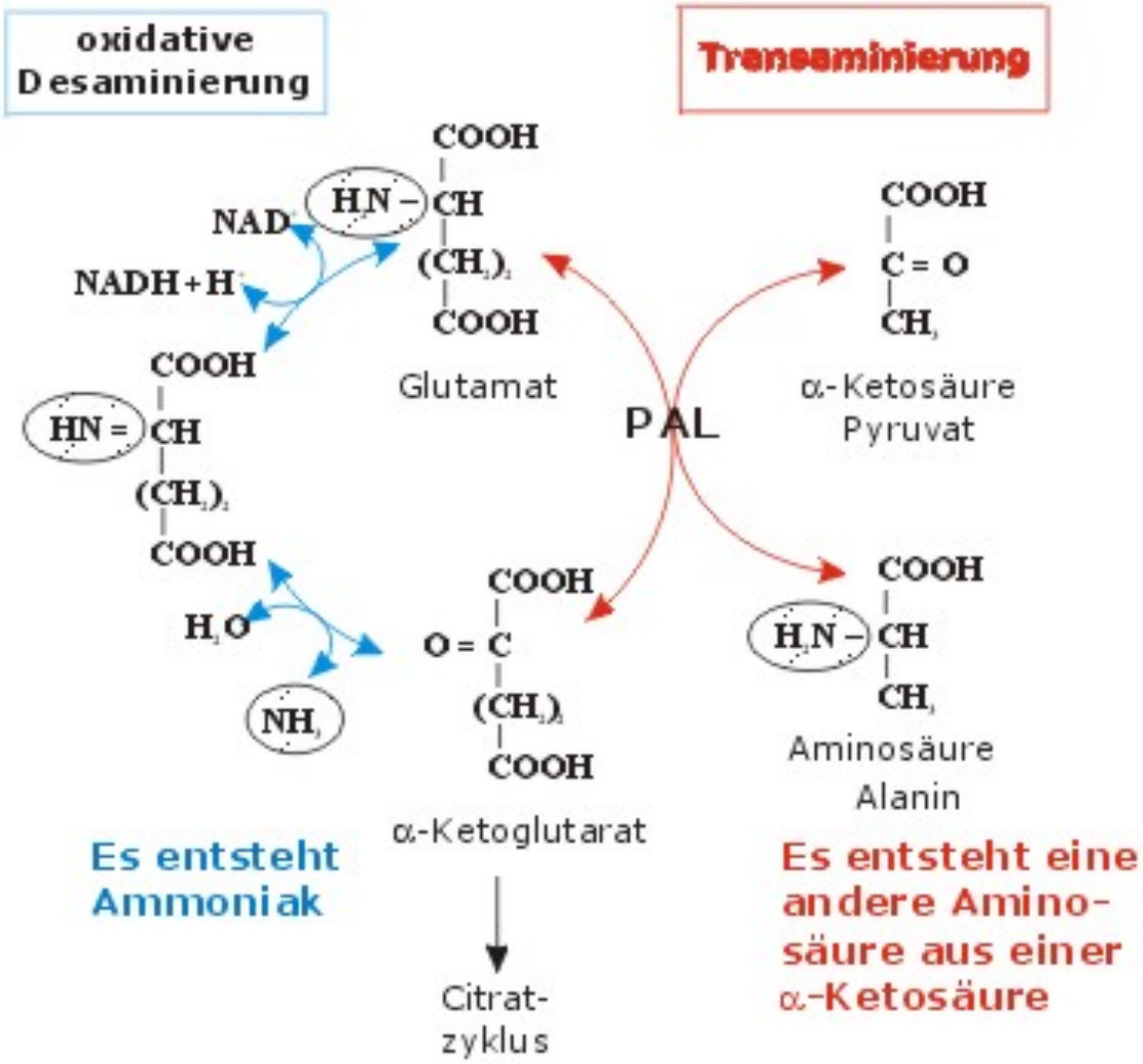


Folie 6.3

Zur Schlüssel-stellung von Glutamat im AS-Stoff-wechsel



Aminosäure-Stoffwechsel (Desaminierung und Transaminierung)

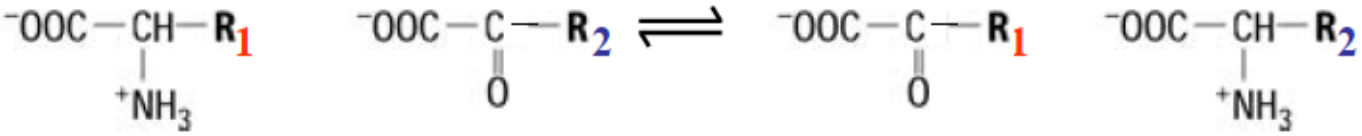


Transaminierung

Herstellung / Abbau (nicht essentieller) Aminosäuren

Transaminierung

Aminosäure 1 + **α-Ketosäure 2** ⇌ **α-Ketosäure 1** + **Aminosäure 2**

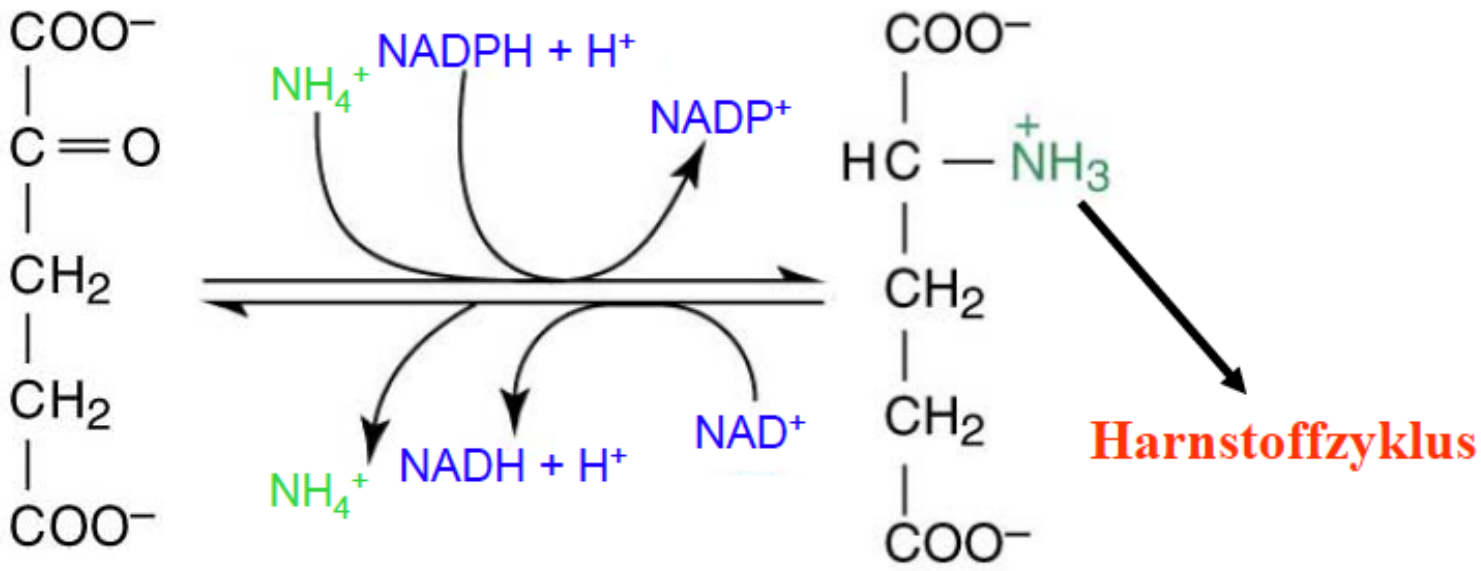


Akzeptoren: α-Ketoglutarat → (Glutamat)
Oxalacetat → (Aspartat)
Pyruvat → (Alanin)

Katalyse durch Aminotransferasen (= Transaminasen)

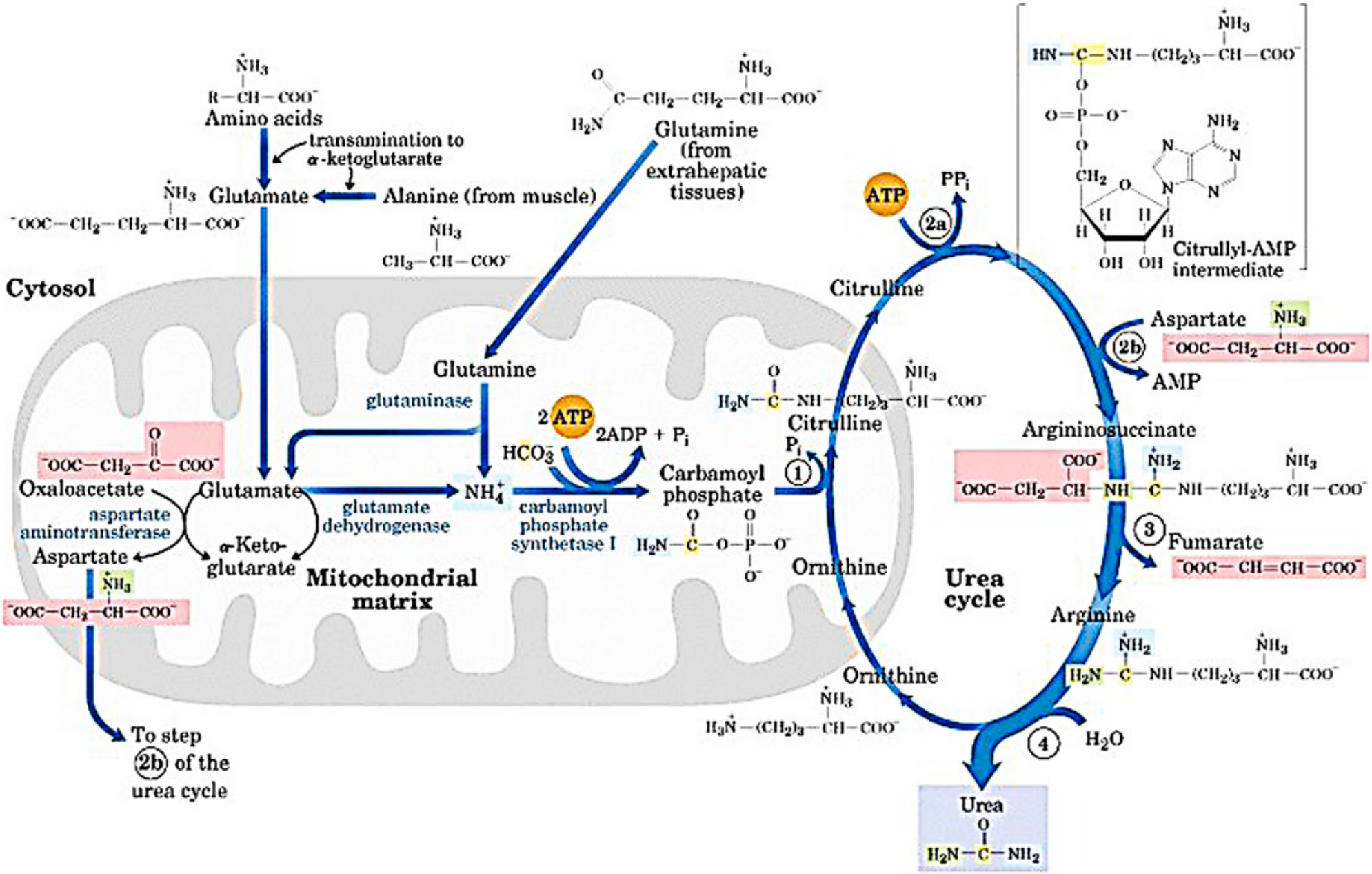
Coenzym: Pyridoxalphosphat (P[A]LP, Vit. B6 Derivat)

Oxidative Desaminierung



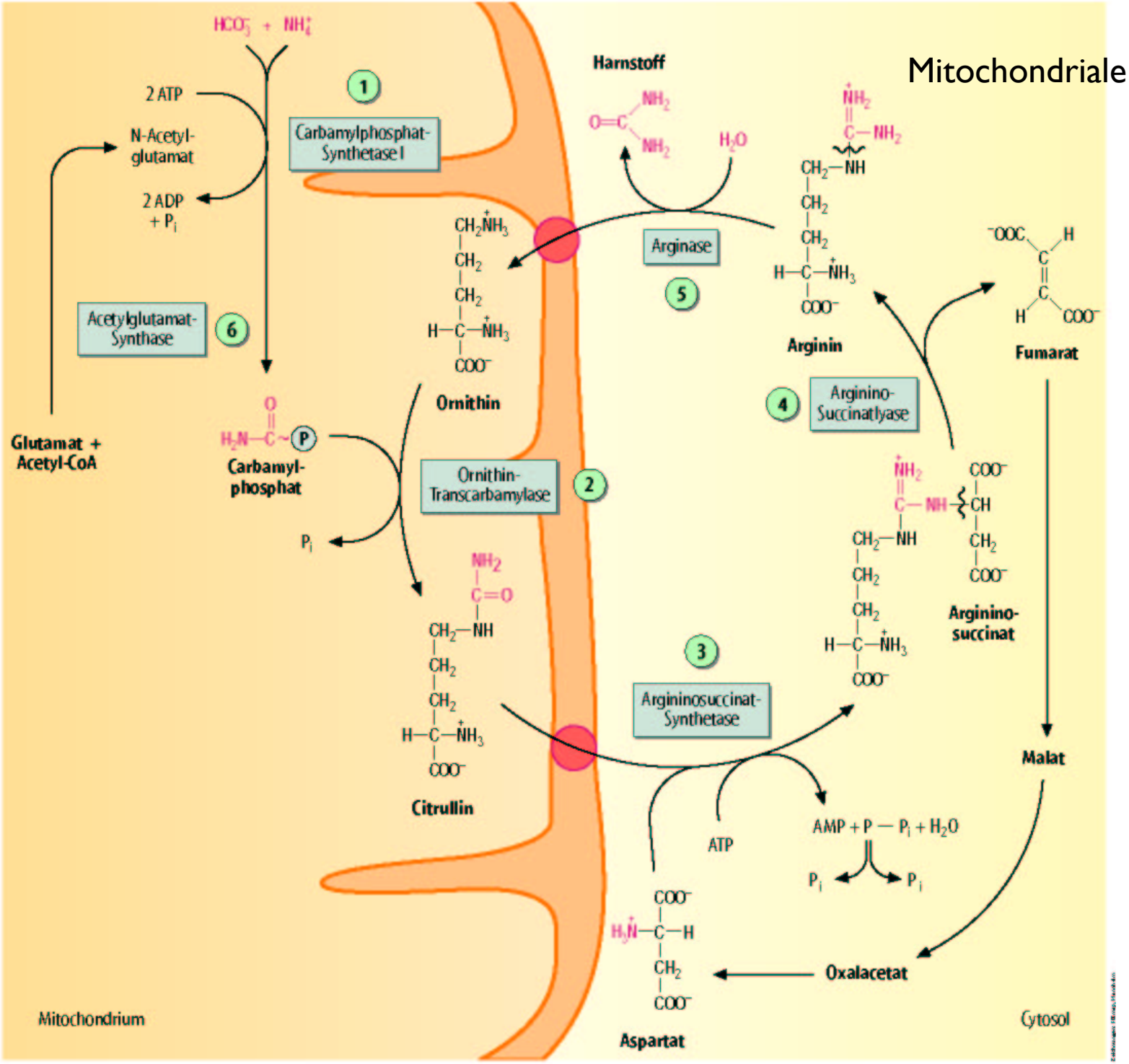
Betrifft nur Glutamat
Enzym: Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)
Produkte: NH_4^+, NADH + H^+, α-Ketoglutarat

Harnstoffzyklus



$HCO_3^- + NH_4^+ + 3\ ATP + Aspartat + 2\ H_2O \rightarrow Harnstoff + 2\ ADP + AMP + 4P_i + Fumarat$

Harnstoffzyklus

- Sinn: Umwandlung stickstoffhaltiger Abbauprodukte zu Harnstoff
  - Ammoniak schon in geringen Konzentrationen giftig, insbesondere ZNS!
  - Harnstoff ist ungeladen, nicht toxisch, diffundiert leicht durch Membranen
- Bildung von Harnstoff in Hepatozyten, wenig in Niere
- Zelluläre Lokalisation: Mitochondrien / Cytoplasma
- Regulation über AS-Angebot
- Enge Verknüpfung mit Gluconeogenese

Mitochondriale und cytoplasmatische Reaktionen