Az aminosavak peptidek és fehérjék koronázatlan királyai, kémiai Nobel-díjak:

Linus Pauling

1954 Nobel-díj
fehérje szerkezet alapjai

Frederick Sanger

1958 Nobel-díj
Az inzulin szekvenálása

Sir. John Cowdery Kendrew

Ferinand Max Perutz

1962 Nobel-díj
Oxigén-transzport fehérjék szerkezetmeghatározása

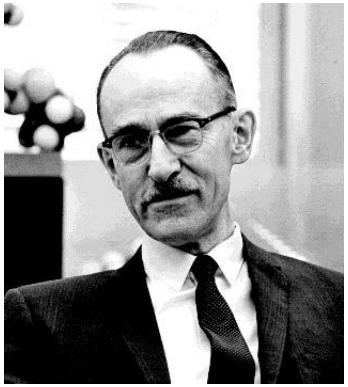
Bruce R. Merrifield

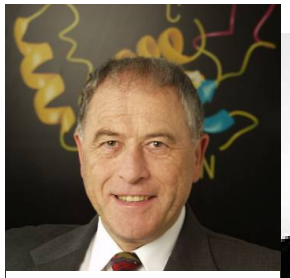
1984 Nobel-díj
A szilárdfázisú peptidszintézis felfedezése

Christian B. Anfinsen

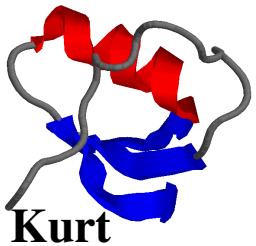
1972 Nobel-díj
Ribonukleáz feltekeredése

Robert Brainard Corey
(1897 –1971)
Az α-helix és a β-redő felfedezője





John B. Fenn



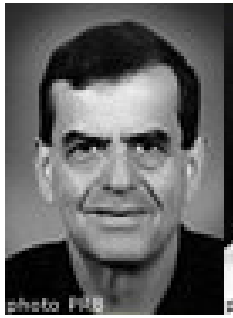
Kurt Wüthrich

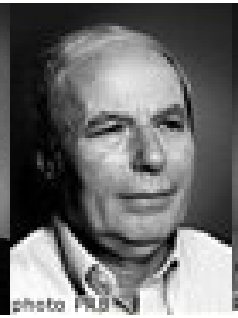
Koichi Tanaka

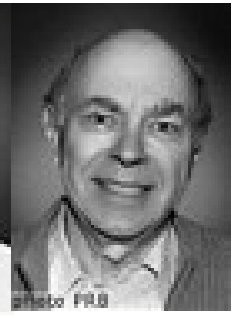
Nobel-díj **2002**
makromolekulák szerkezet-vizsgálati módszerek: NMR, MS

Peter Agre **Roderick MacKinnon**

Nobel-díj **2003**
membrán csatornák mélyebb megértése

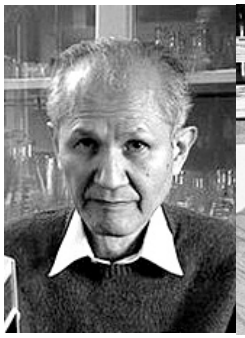


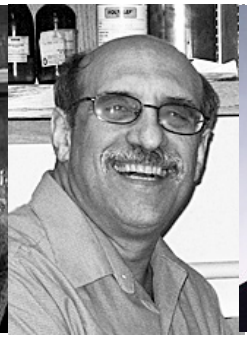




Aaron Ciechanover **Avram Hershko** **Irwin Rose**

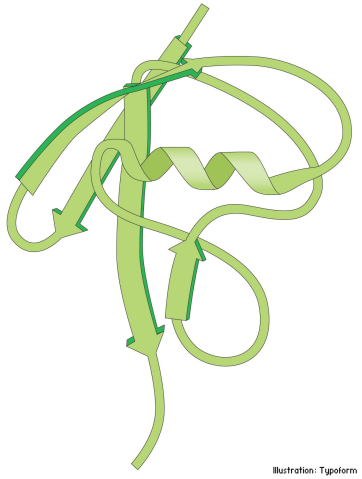
Nobel-díj **2004**
Az ubiquitin megjelöli azokat a fehérjéket, amelyeket a proteoszóma meg fog emészteni.





Osamu Shimomura **Martin Chalfie** **Roger Y. Tsien**

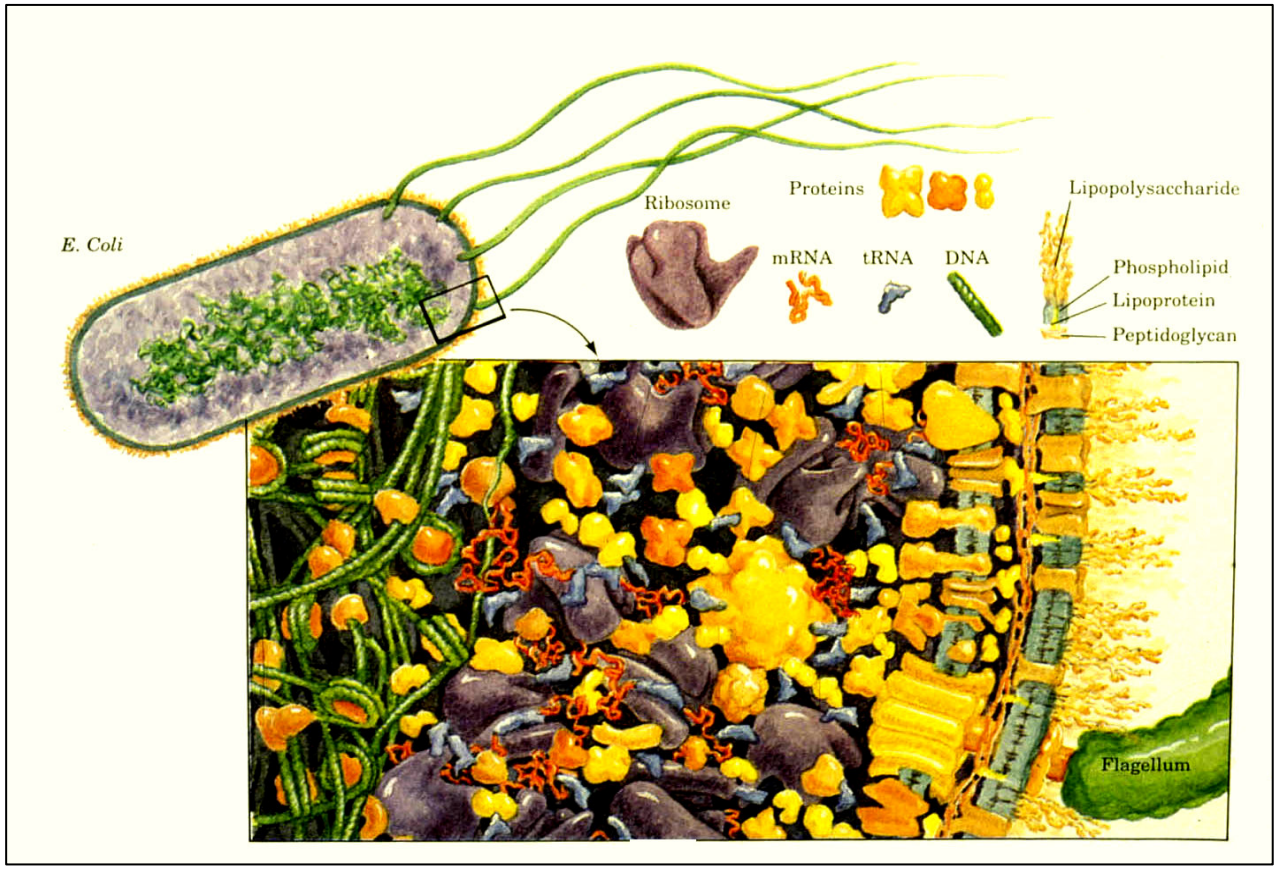
Nobel-díj **2008** GFP-fehérjék



A molekulák tényleg „láthatatlanok”, ám akár atomi felbontású képet is alkothatunk róluk!

Az atomi szintű szerkezetkutatás legfontosabb eszközei: NMR, röntgen és a számítógép

Az élő rendszerekben a víz után a fehérje a **legelterjedtebb** molekulatípus,
a **fehérjék** lokális **koncentrációja** igen **magas**,
a sejtben előforduló szinte összes **kémiai átalakítást** fehérjék végzik!

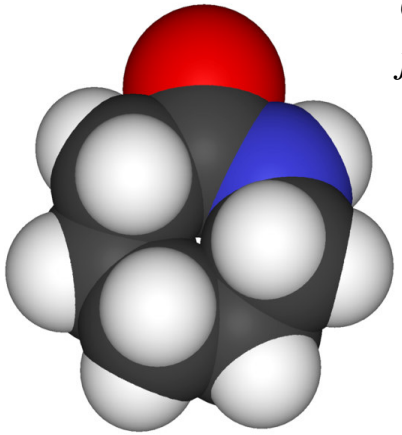


Humán: 23000- 24000 gén ~ **100 000 fehérjét** kódol

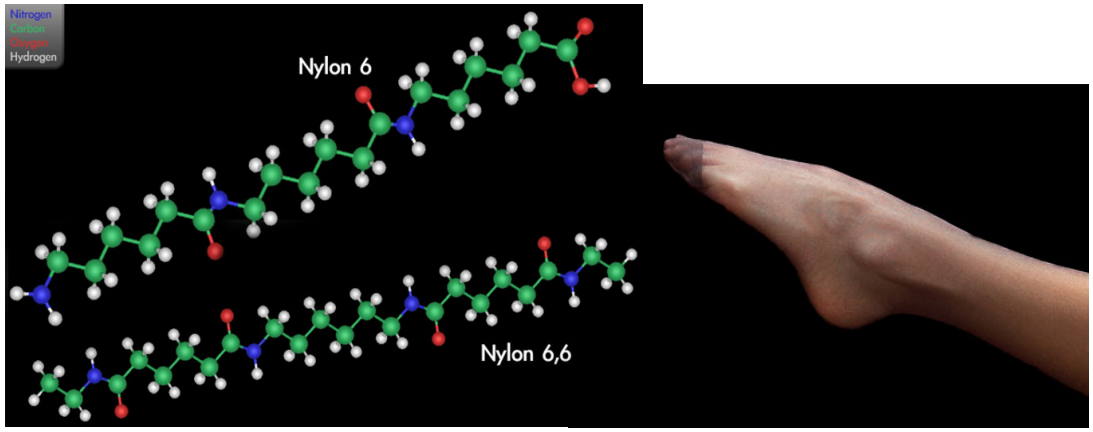
A fehérjék természetes lineáris polimerek: **poliamidok**

Természetes polimerek: a poliamidok

használjunk csupán egyfajta építőelemet (egyfajta aminosavat) :

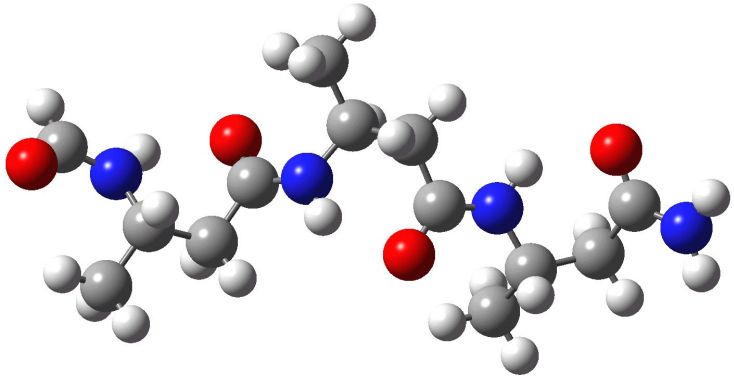


Gyűrű felnyílással járó polimerizáció

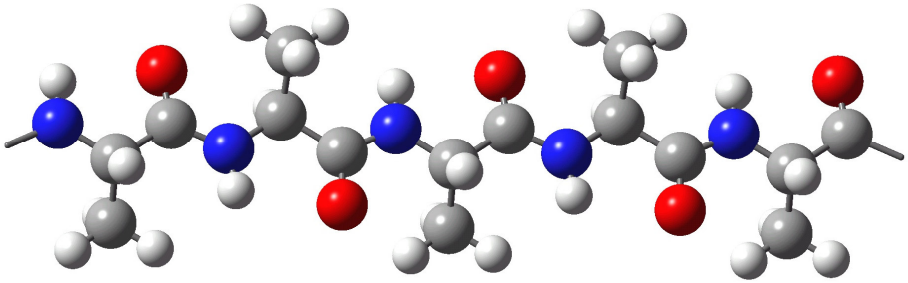


ε-peptid

β-peptid



normális vagy α-peptid

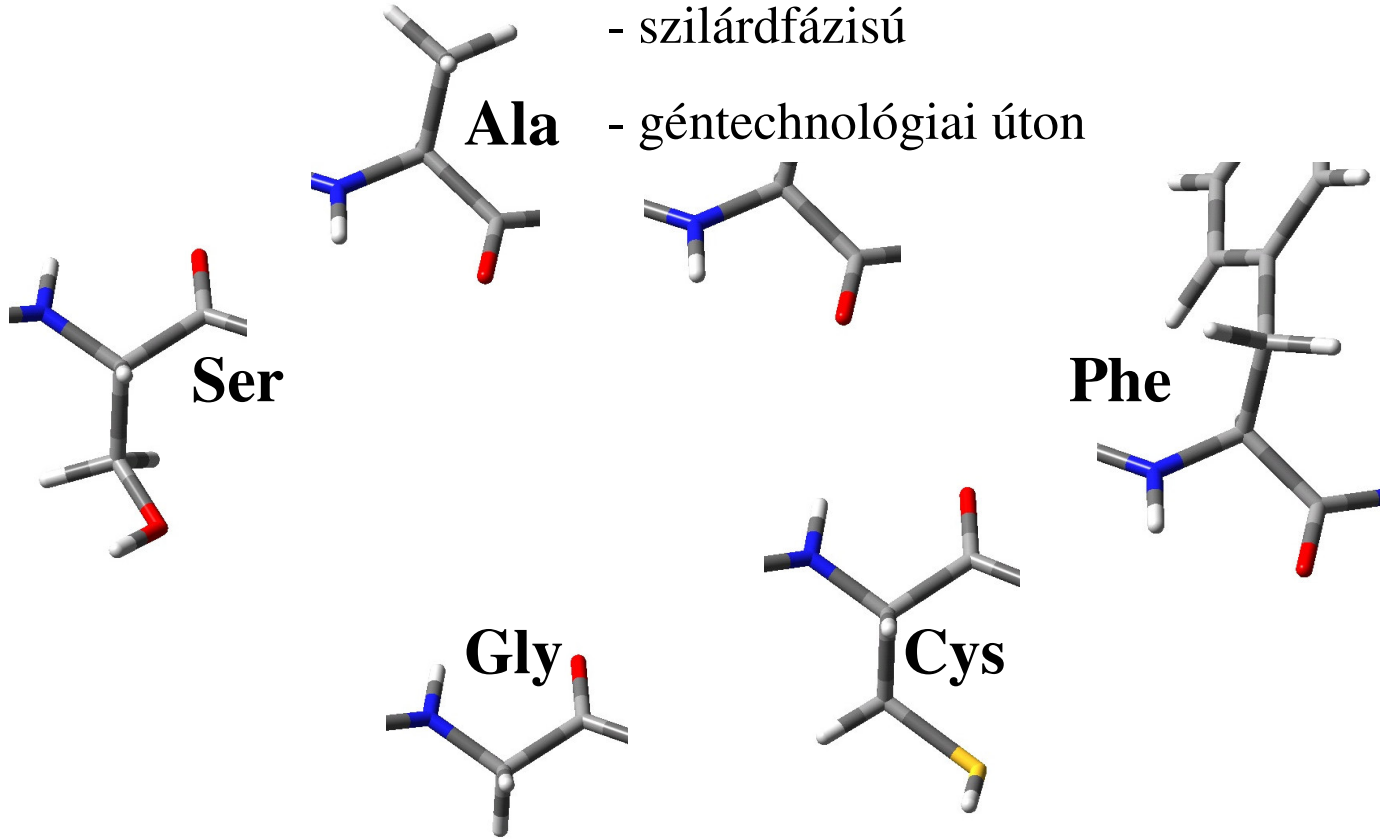


A fehérjék elsődleges szerkezete: az aminosav sorrend

20 fajta
építőelem
(aminosav)

Szintézis lehetőségek:

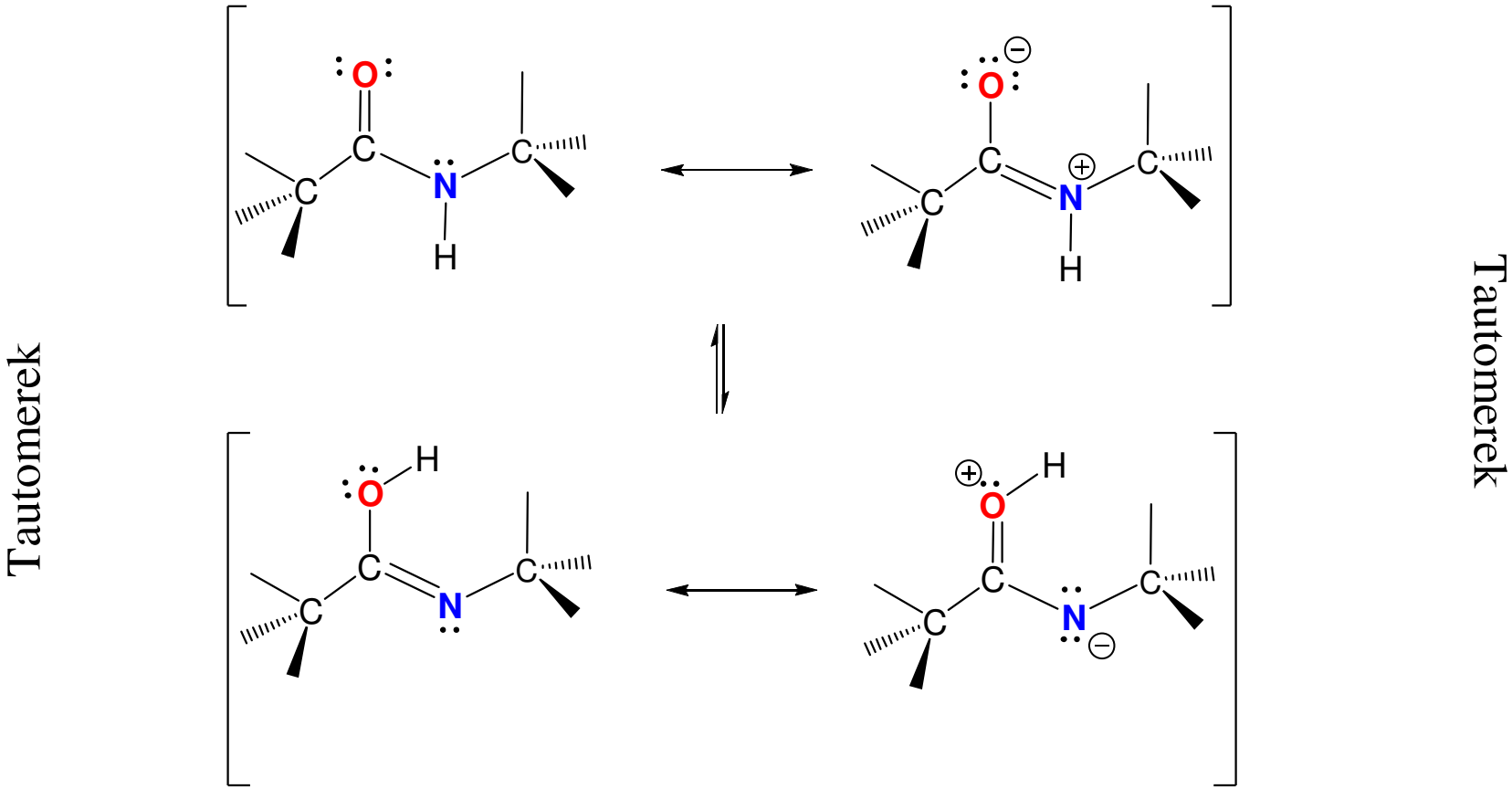
- hagyományos v. oldatfázisú
- szilárdfázisú
- géntechnológiai úton



Ala Ser Glu Gly Phe Cys

A peptidkötés kötésrendje és polaritása:

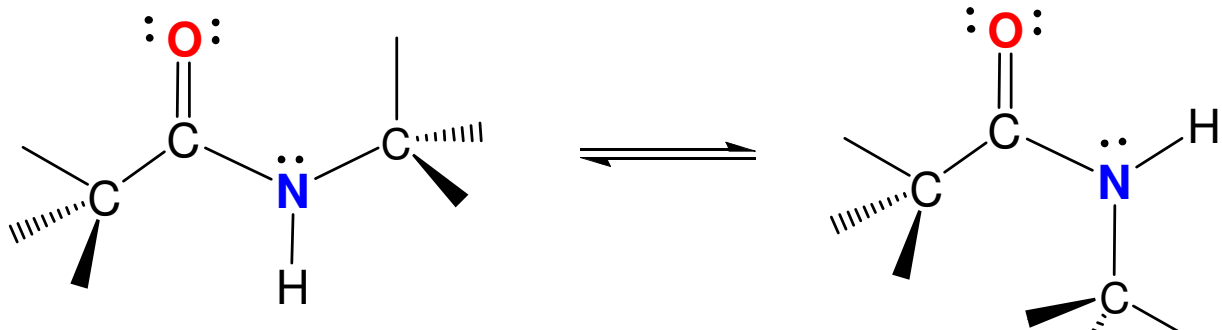
Határszerkezetek (rezonancia szerkezetek):



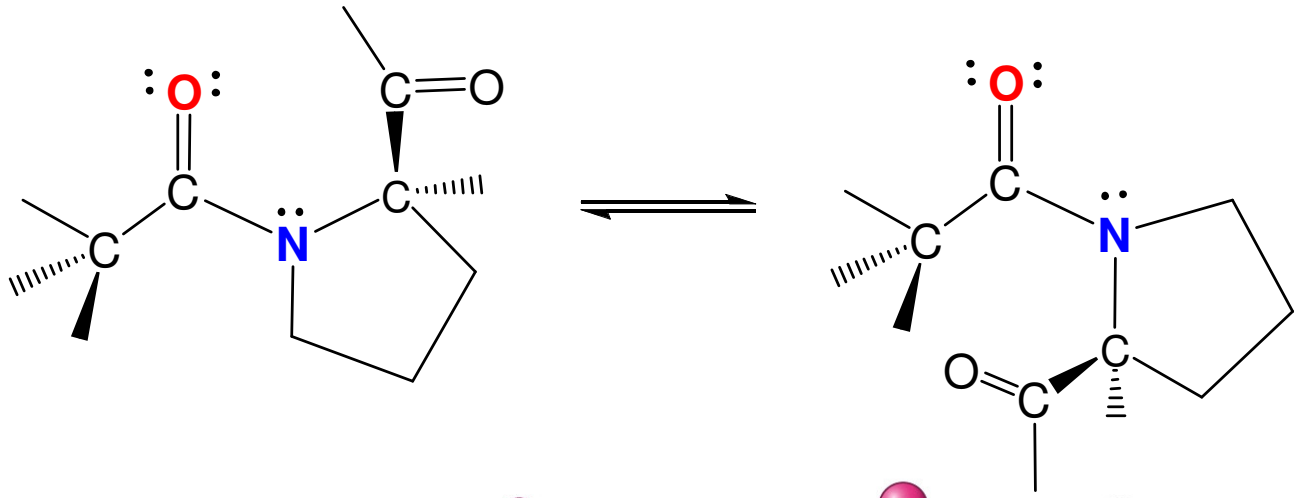
Határszerkezetek (rezonancia szerkezetek):

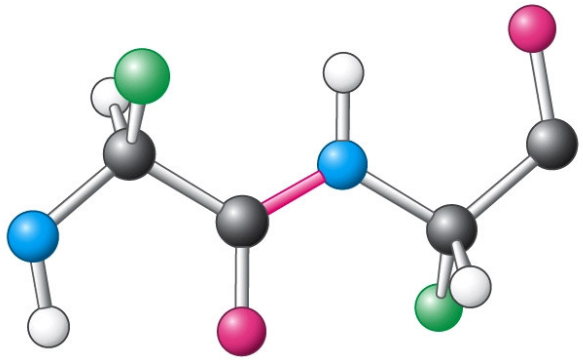
Az amidkötésnek jelentős:
- polaritása van (dipól)
- kettőskötés jellege van a C-N kötés mentén.

A peptidkötés körüli geometriai izoméria

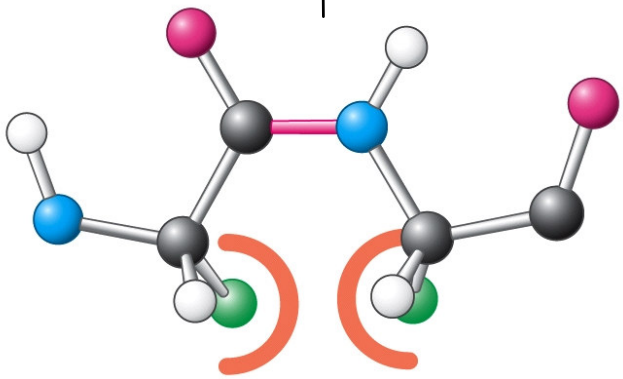


transz és *cisz* izomerek





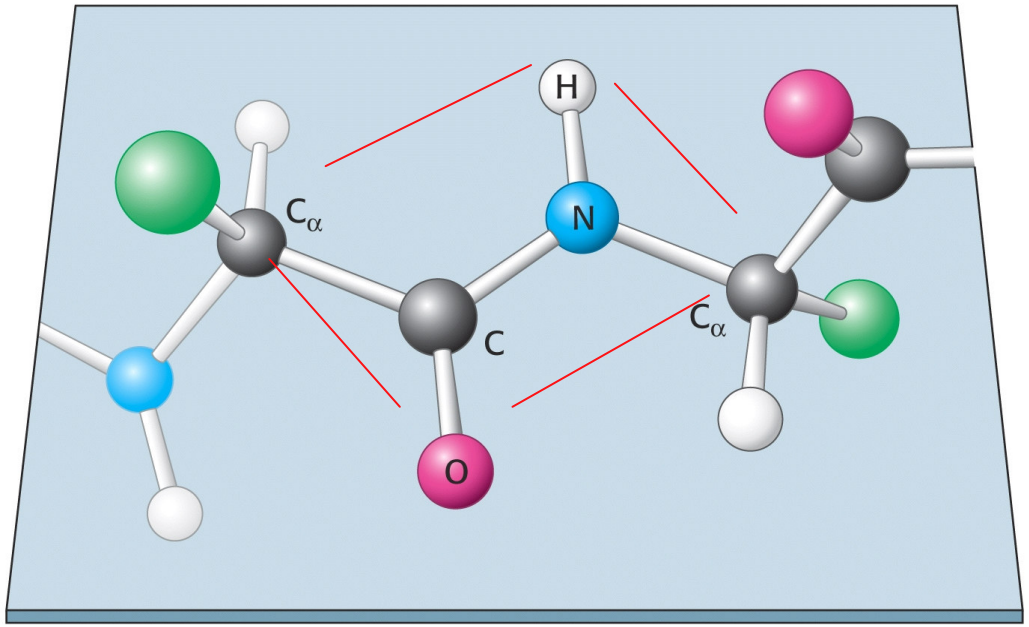
Trans



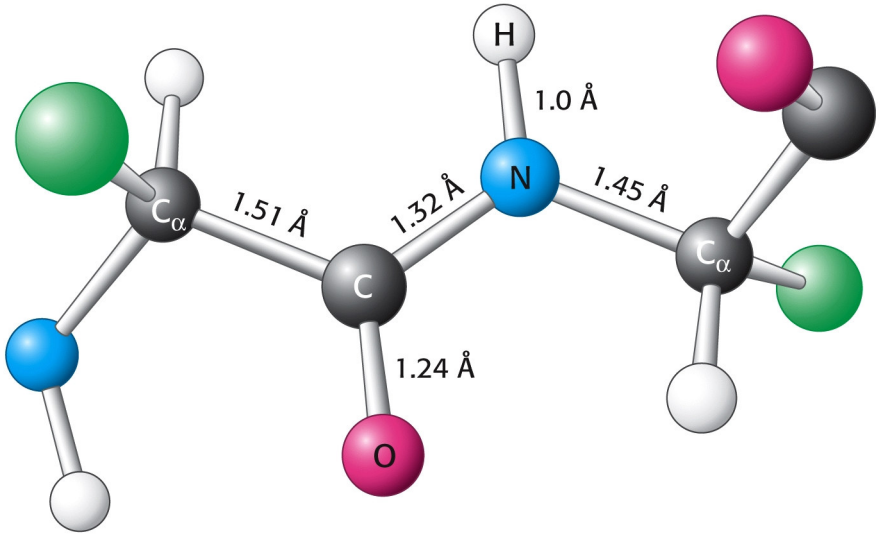
Cis

A peptidkötés planáris térszerkezet:

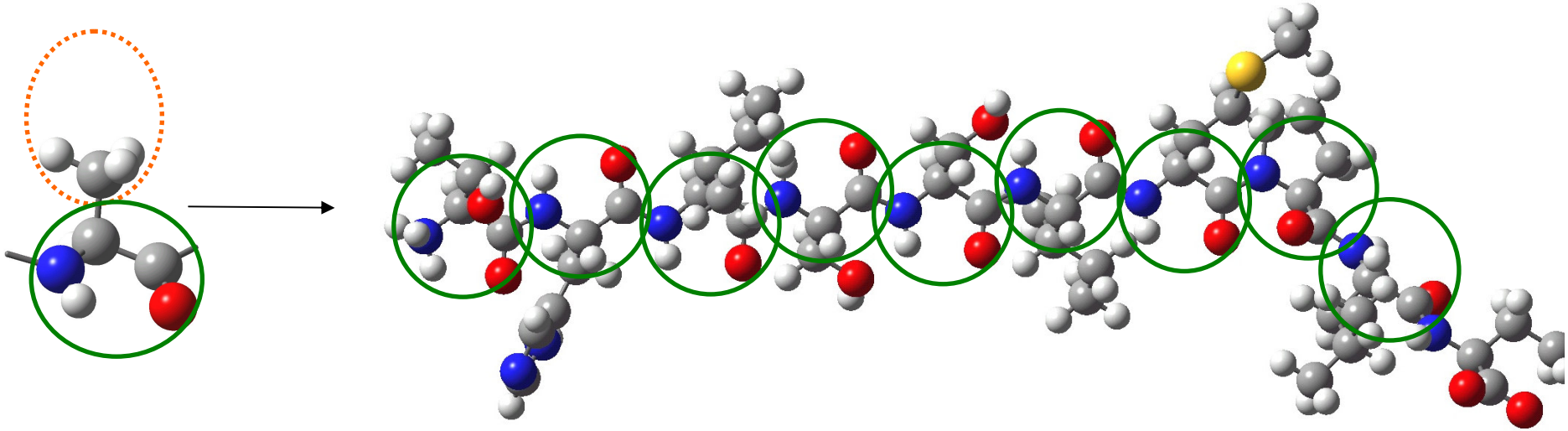
6 atom egy síkban (Cα,C,O és a Cα,N,H atomok)



tipikus kötéshosszak:

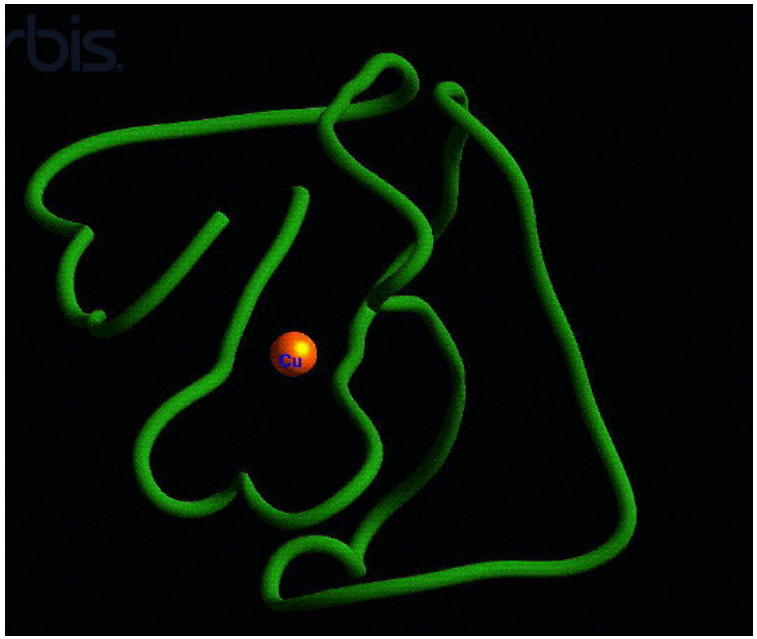


A fehérjék elsődleges szerkezetétől azok téralkatáig

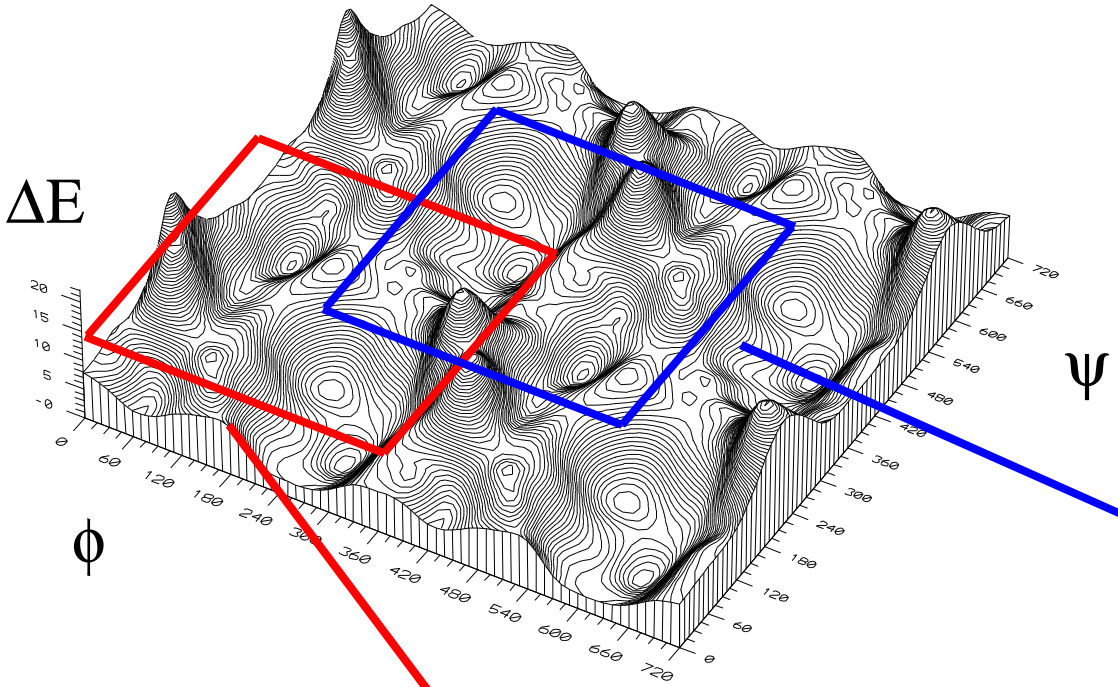


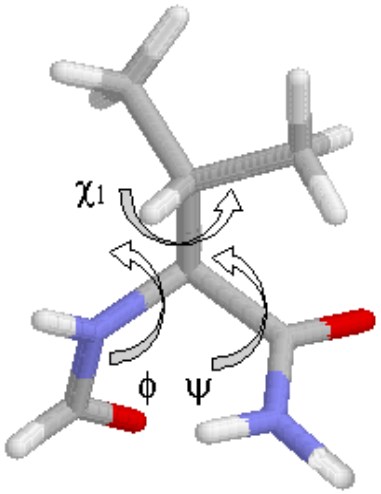
20 fajta építőelem

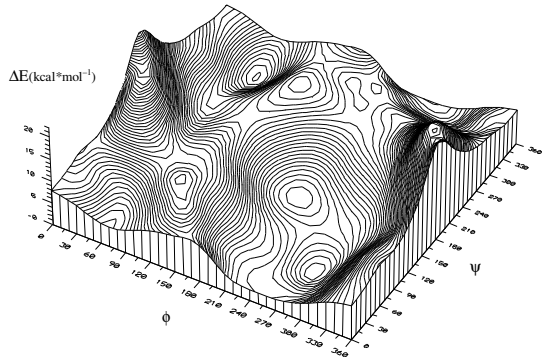
Thr--His--Ile--Ser--Ser--Ile--Met--Pro--Leu-Glu-

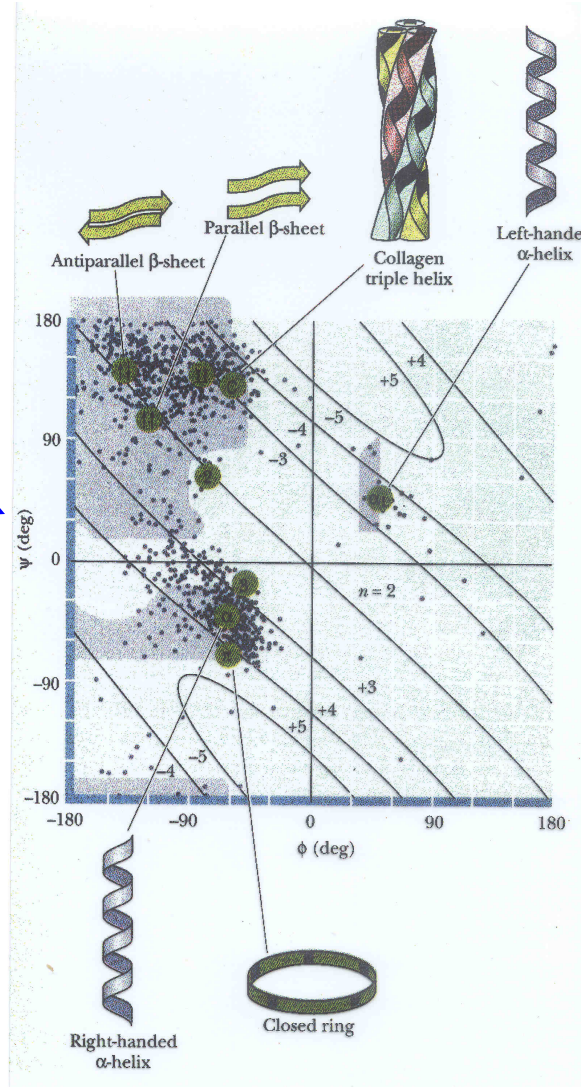


A konformációs alapelemek lokalizálása a *Ramachandran* felületen





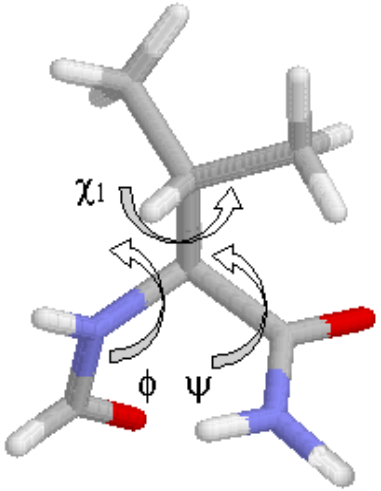


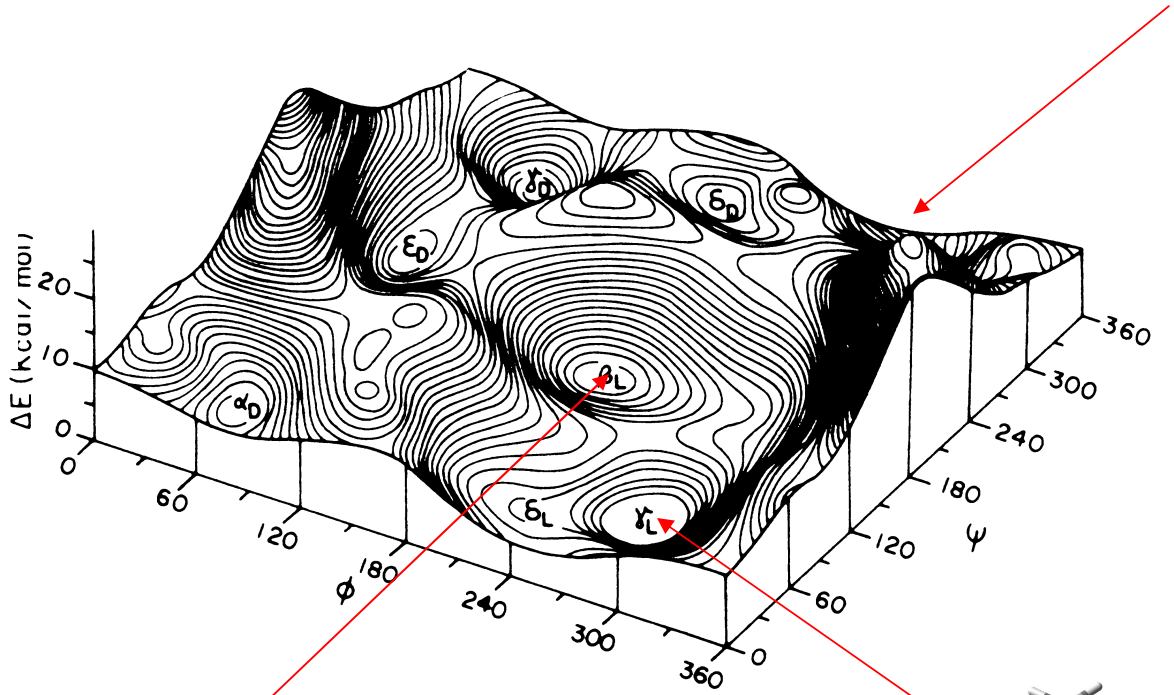


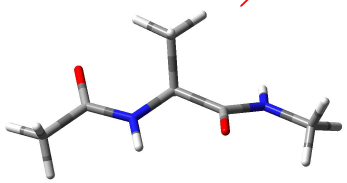
Tipikus peptidkonformerek elhelyezkedése a Ramachandran felületen:

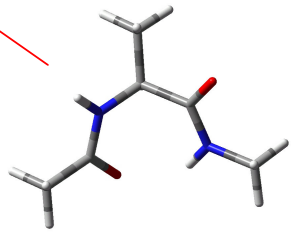
$0^o \leq \varphi, \psi \leq 360^o$ intervallum esetén a $E=E(\varphi, \psi)$ térképen

α-hélix









β-redő

γ-kanyar

Polipeptidek térszerkezete

Tipikus (rendezett) konformerek

Nem tipikus (rendezetlen) konformerek

Periodikus vagy homokonformerek

Aperiodikus vagy heterokonformerek

3^{10}-hélix,
α-hélix,
(Π-hélix),
β redőzött réteg,
poliprolin-II (kollagén hélix),
III (és III') típusú β-kanyarok

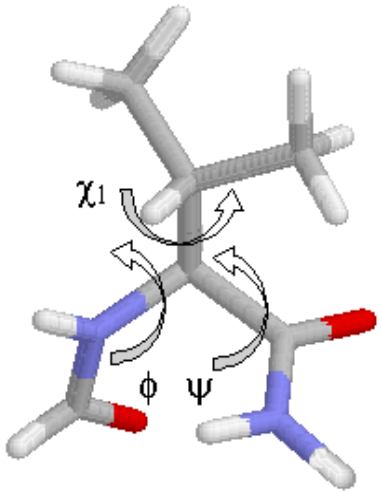
$\phi(i) = \phi(i-1)$ és

$\psi(i) = \psi(i-1)$

I (és I') típusú β-kanyarok,
II (és II') típusú β-kanyarok,
VIa (és VIb) típusú β-kanyarok
VIII típusú β-kanyarok

$\phi(i) \neq \phi(i-1)$ és

$\psi(i) \neq \psi(i-1)$

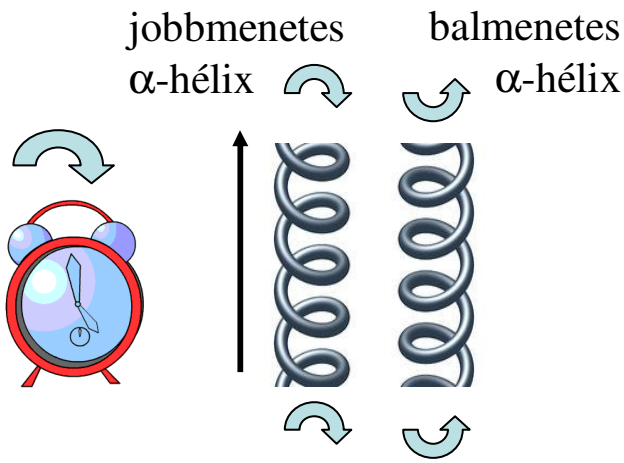


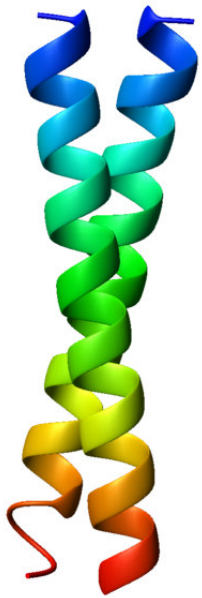
Peptidek és fehérje másodlagos térszerkezeti elemei:

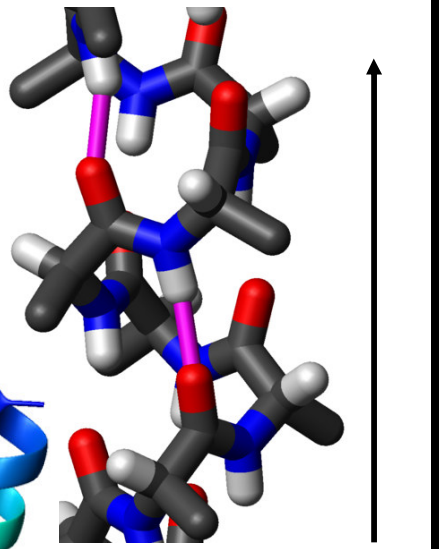
- alfa hélix (α-hélix):

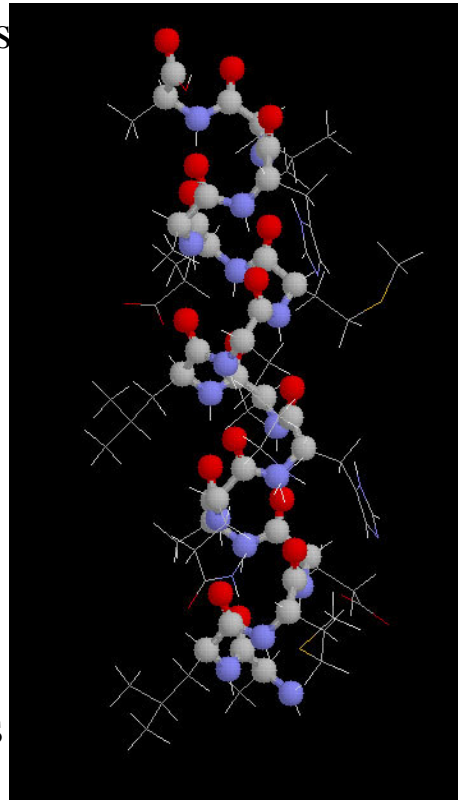
a természetes L-aminosavak esetében a jobb csavarmenet téralkat a szokásos (rugó). Itt minden (*i+4*). amidcsoport H-donor az *i.* amid C=O felé.

alfa hélix: **Pauling-Corey-Branson**









$\phi(i) = \phi(i-1) \sim -54^o$ és

$\psi(i) = \psi(i-1) \sim -45^o$

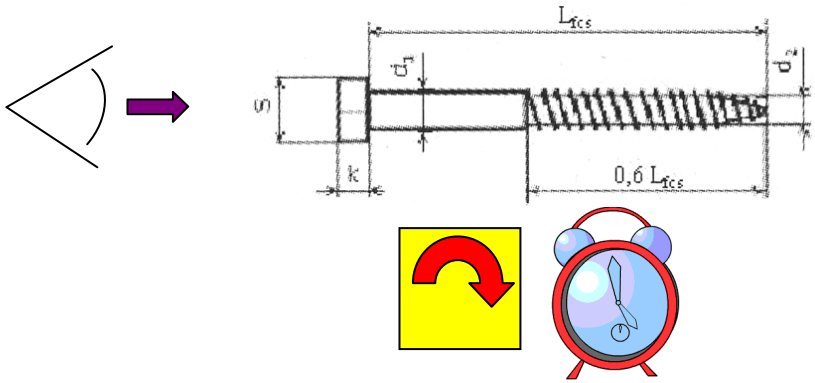
memo: a 2 db. α-hélixből feltekeredő coiled-coil szerkezet, balmenetes szupramolekuláris komplexet eredményez.

Helikális vagy spirális téralkat:

lehet jobbmenets vagy balmenetes

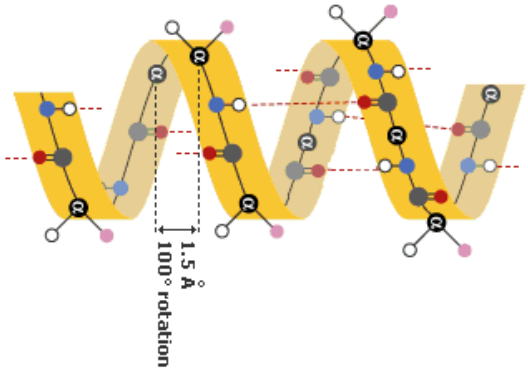
1) ha a spirális szerkezeti elemnek nincs kitüntetett vége (vagy eleje) (pl. rugó) akkor is meglehet a tükörképi pár.

2) ha a spirális szerkezeti elemnek van kitüntetett vége (vagy eleje): pl. oszlop (töve és teteje), csavarhúzó (feje), peptid hélix (N- és C-term.)



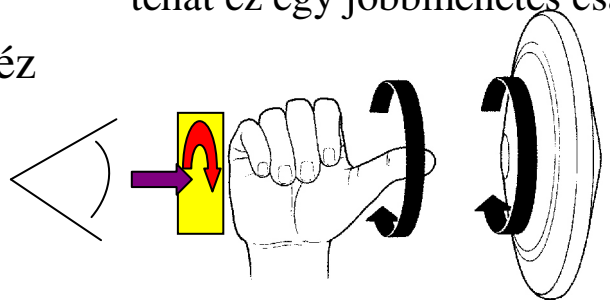
tehát ez egy jobbmenetes csavar

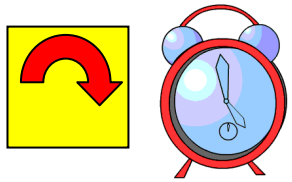
N-term. ⟶ C-term.



memo: Jobbkezesek a fehérjékben található α-hélixek,a DNS A és B- formái, stb.

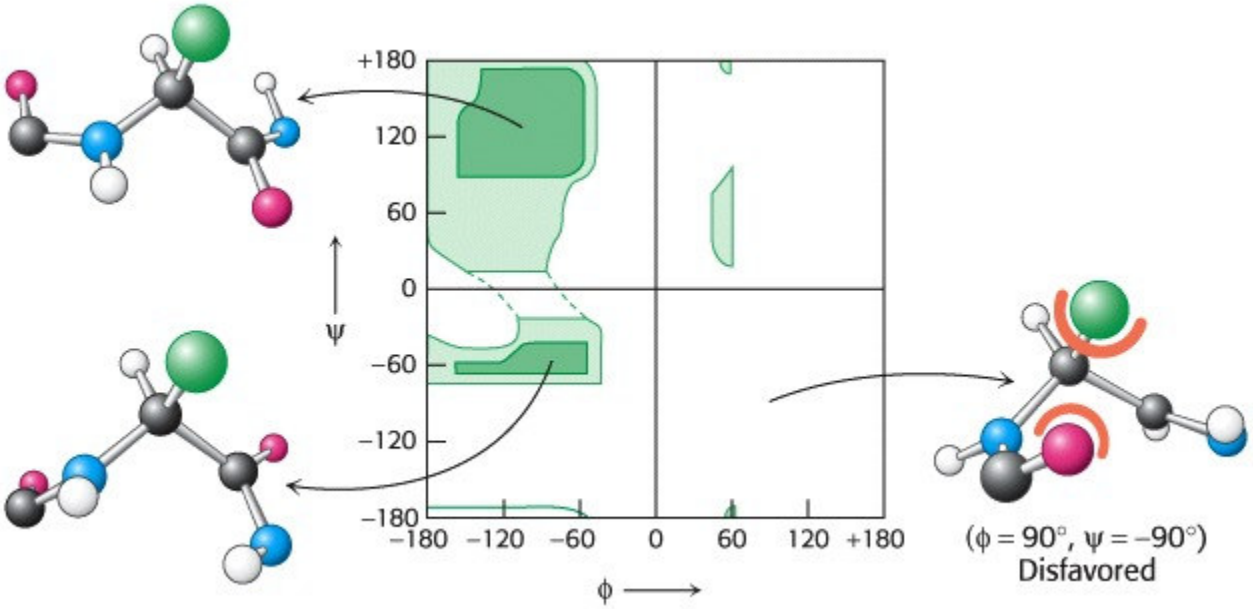
A jobbkéz szabály:





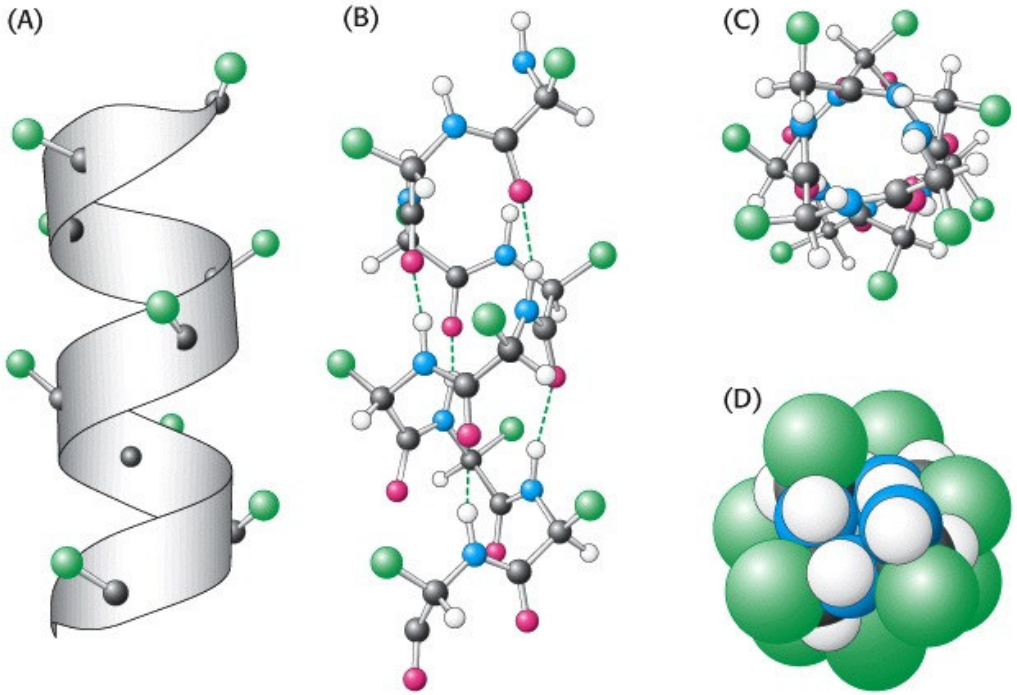
tehát ez egy jobbmenetes α-hélix

def.: Nézzük a hélixet a hossztengelye mentén. Ha a helikális elmozdulás, amely a nézőtől távolodik az óramutató járásával megegyező irányú, akkor az a hélix jobbmenetes. (Ezt a hélix típust szokás P-helixnek (plusz) nevezni.



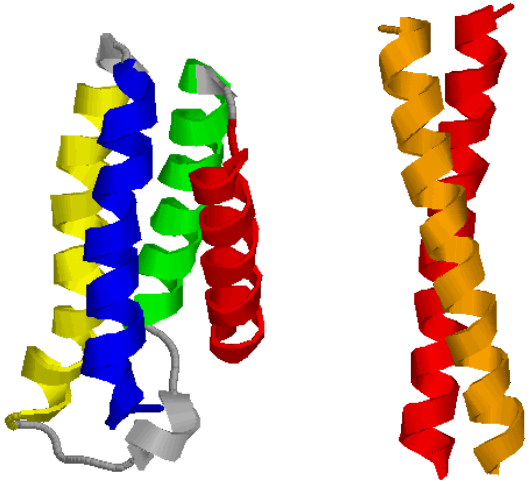
Az α-hélix ismérvei:

- jobbmenetes
- 3,6 aminosav menetenként
- 0,54 nm menetmagasság
- 0,15 nm emelkedés/aminosav
- periodikus: 5 csavar/18 aminosavrész után
- d = 1,05 nm
- R-csoportok a palástra merőlegesen kifelé
- H-kötések hélixtengellyel párhuzamosak



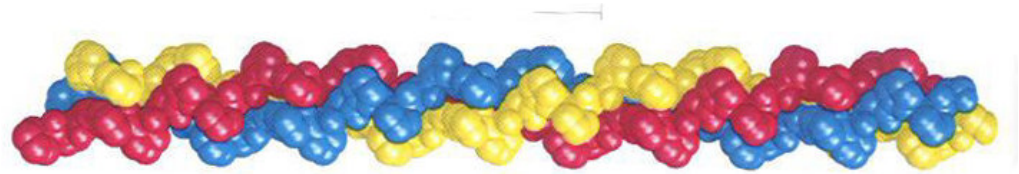
α-domén szerkezetek:

négyes hélixköteg (four-helix bundle)
citokróm b_{562} (a légzési elektron-transzportlánc része)

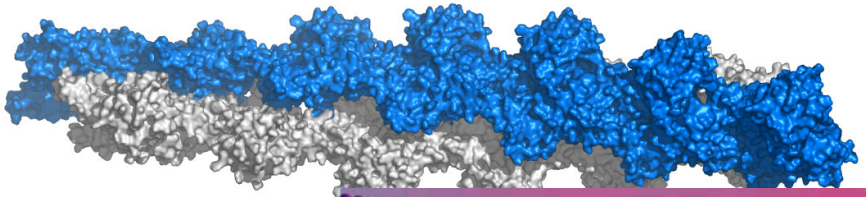


coiled-coil
GCN4
transzkripciós
faktor

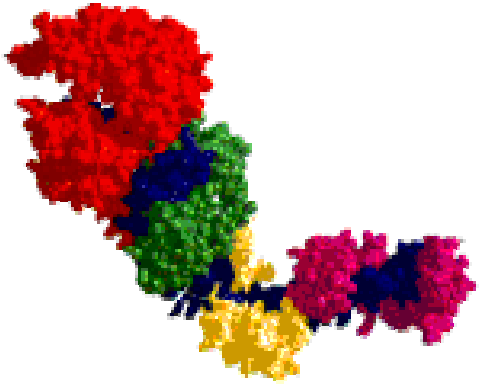
Keratin fibriláris szerkezeti fehérje
α-keratins (haj, gyapjú, köröm) és
β-keratin (köröm, kagylóhéj, teknőspáncél)

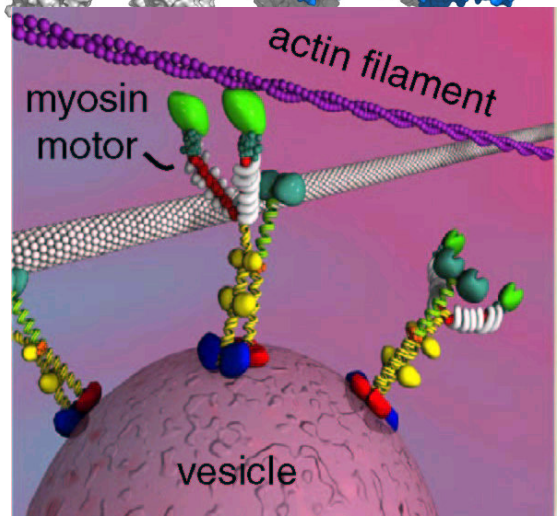


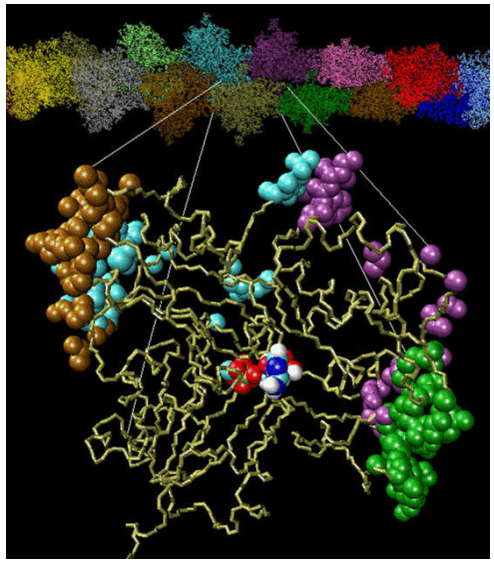
Aktin:
mikrofilament
monomer egysége



Miozin





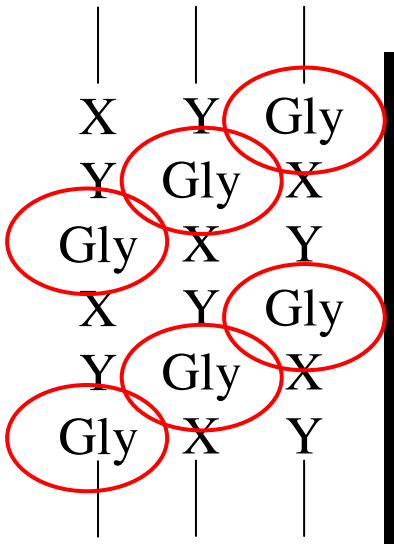


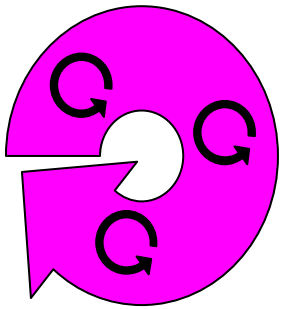
- kollagén szál:

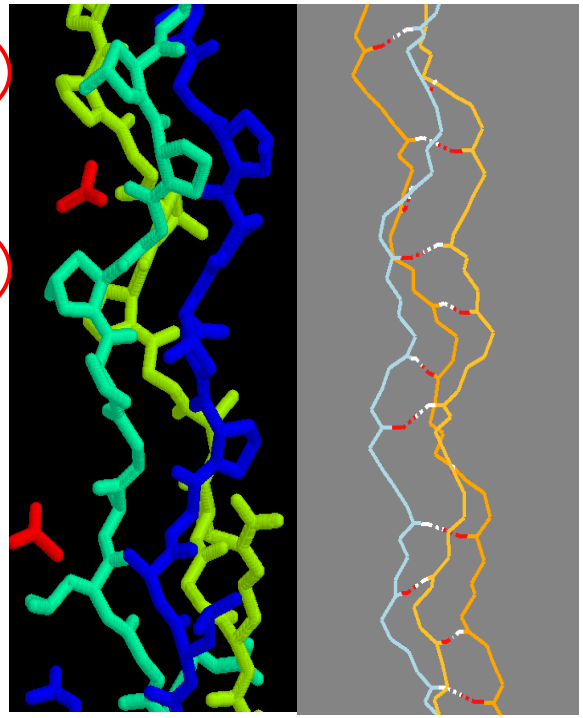
a természetes L-aminosavak esetében az egyes szálak balcsavarmenetűek. Ideális aminosav összetétel: -POG-.

-tropokollagén:

a három kollagén szál együttese, amely jobbmetes hélixet eredményez!

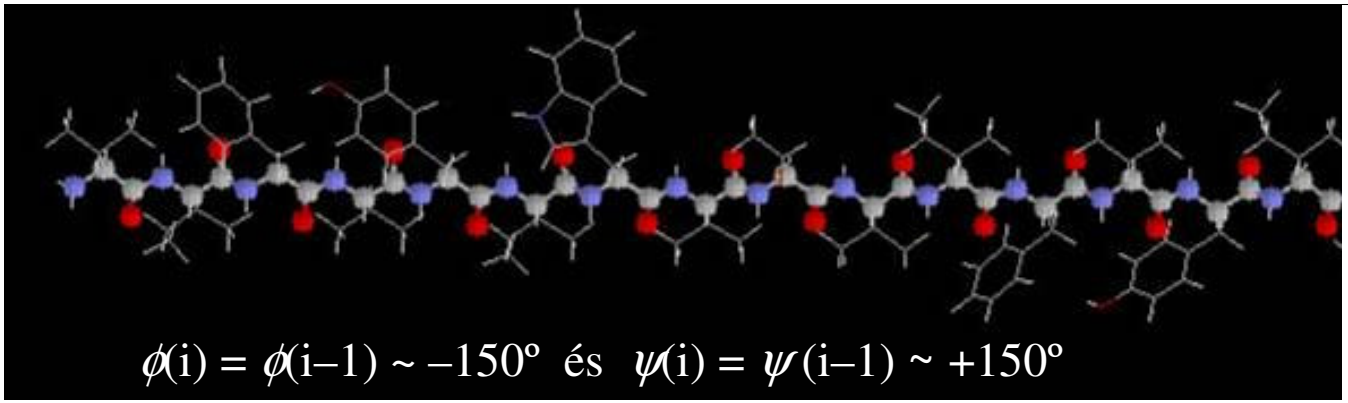


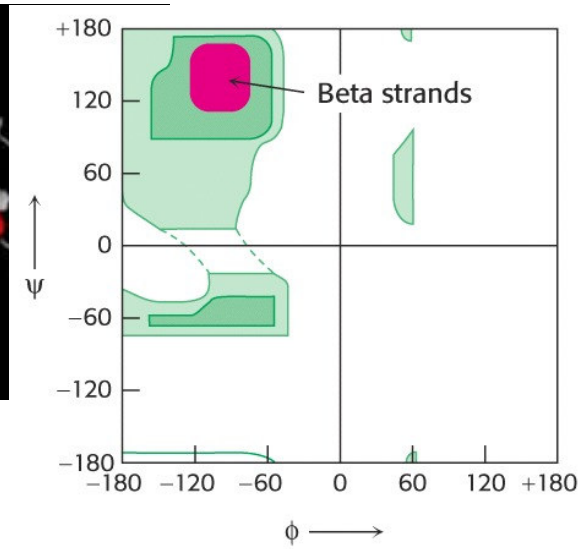




$\phi(i) = \phi(i-1) \sim -60^\circ$ és

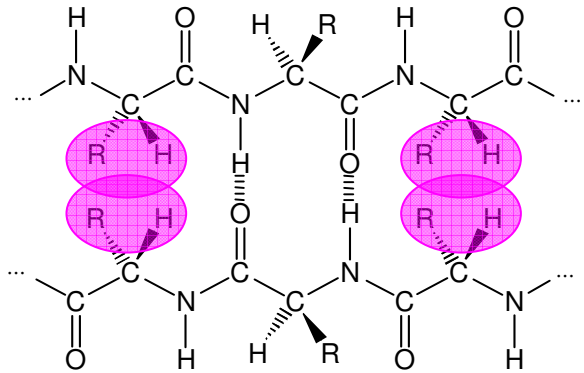
$\psi(i) = \psi(i-1) \sim +135^\circ$



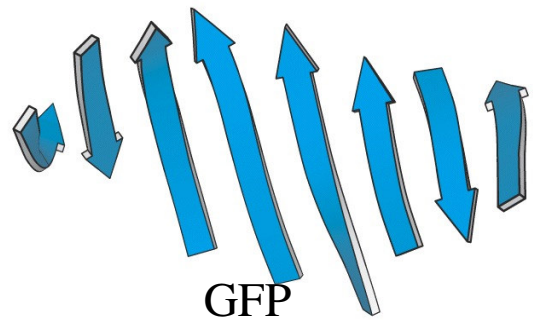


- béta redőzött réteg

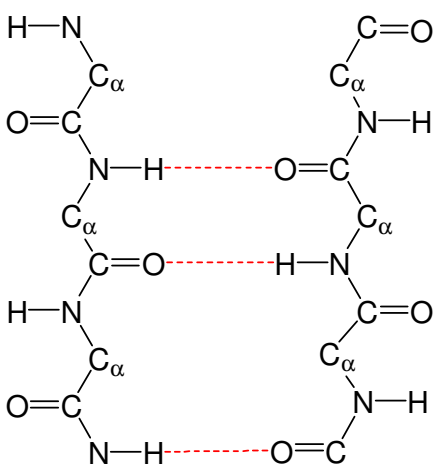
(β-redő) a természetes L-aminosavak esetében parallel és **antiparallel redőket** különböztetünk meg.

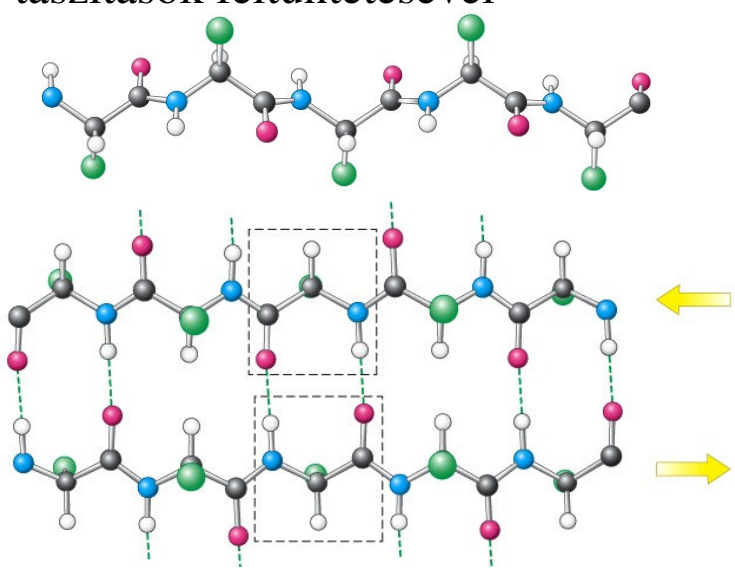


Hipotetikus síkalkat a térbeli taszítások feltüntetésével

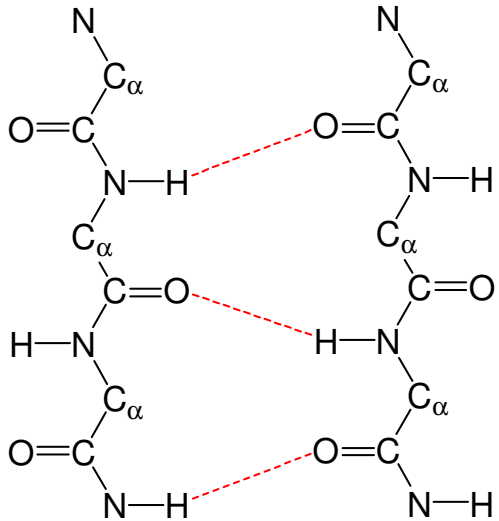


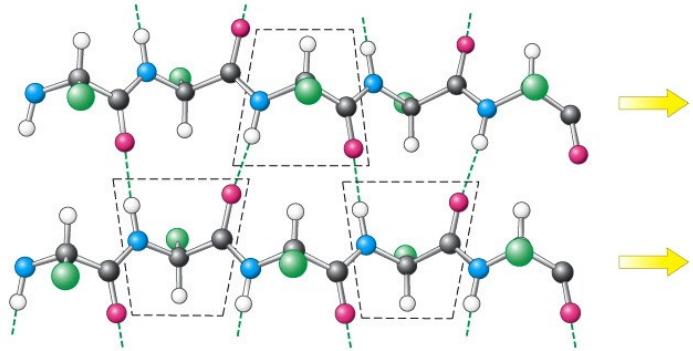
GFP

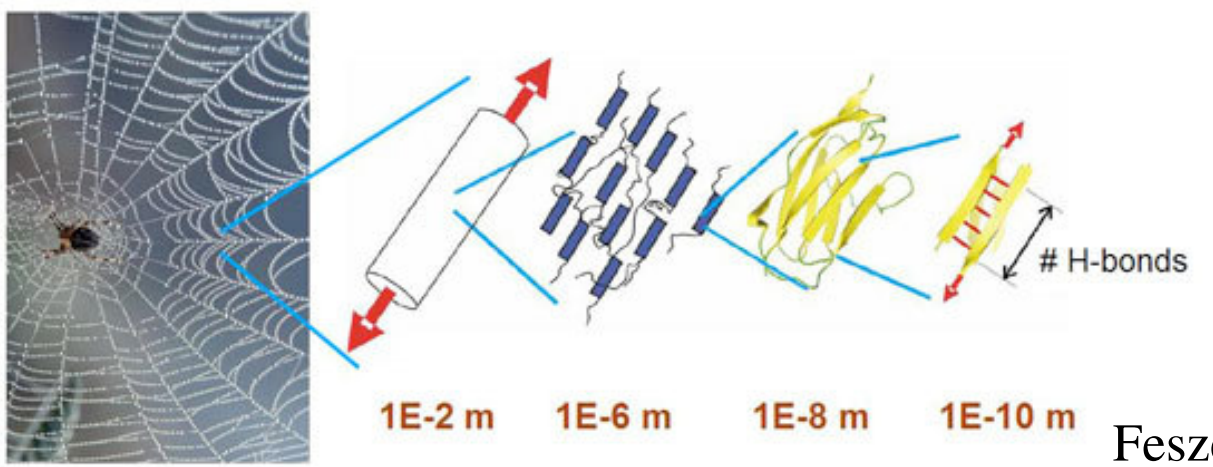




A parallel redőzött réteg térszerkezet:







Selyemfibroin

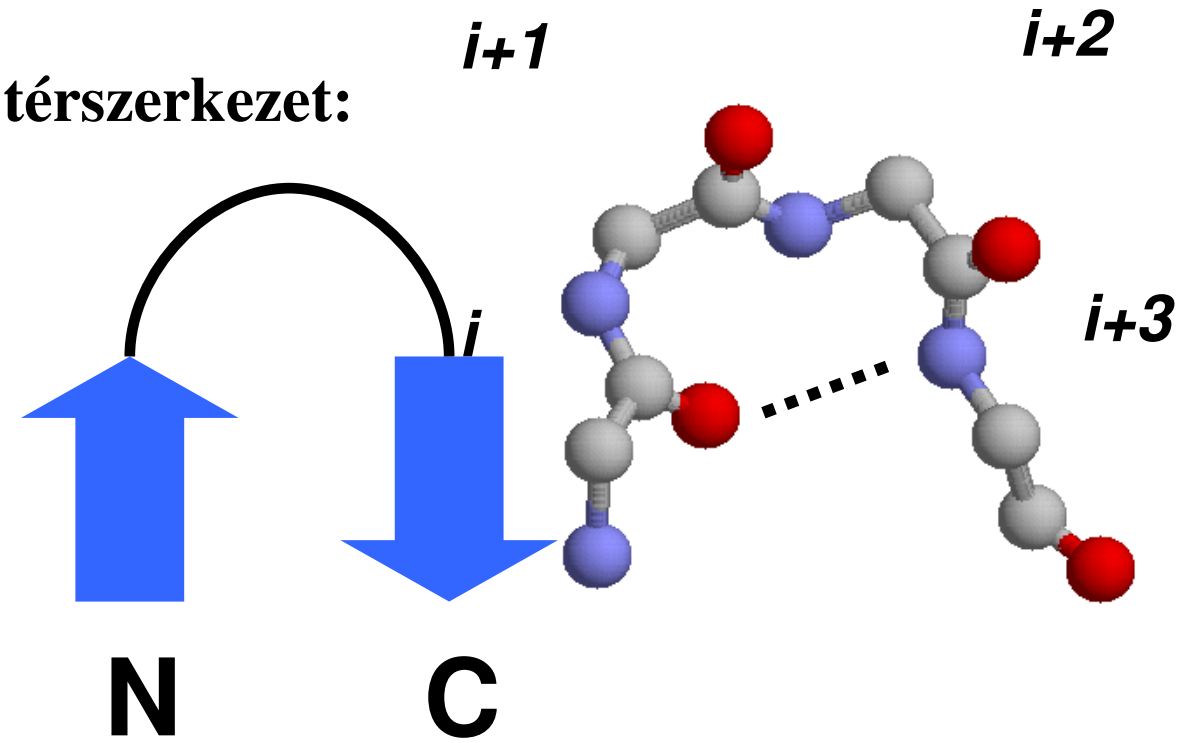
béta-redőzött réteg

–Gly–Ala–Gly–Ala–Gly–Ser–

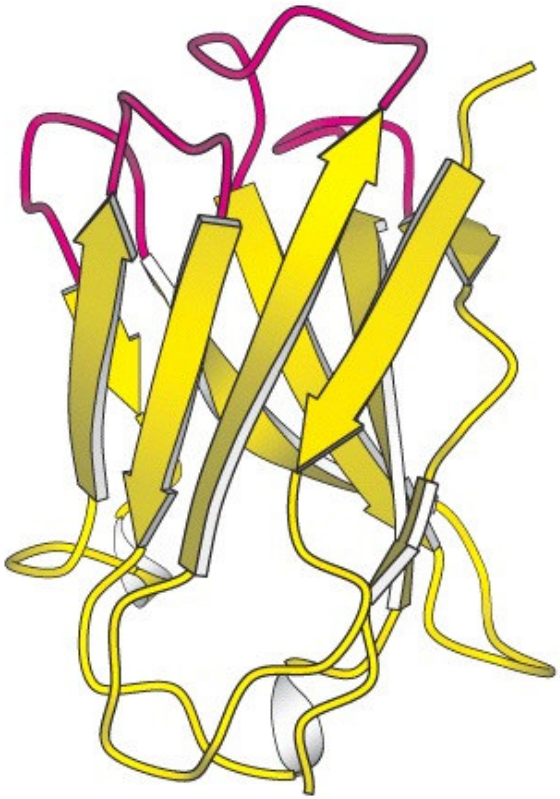
Gly:Ala:Ser = 3:2:1

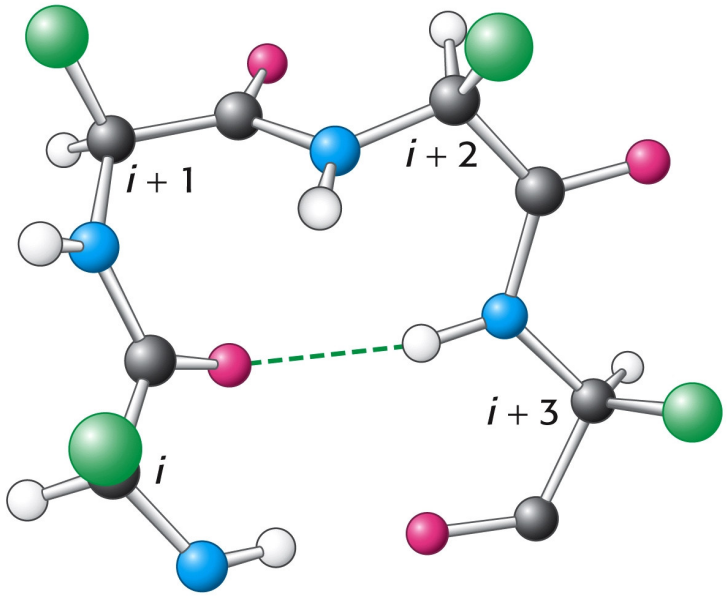
Feszes lánc — nem nyújtható
Hajlékony — rétegek elcsúszhatnak
Selyemfény — rétegek fénytörése

A β-kanyar térszerkezet:

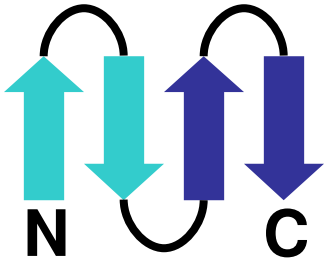


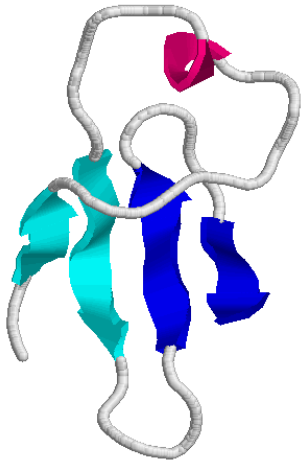
Hurkok:



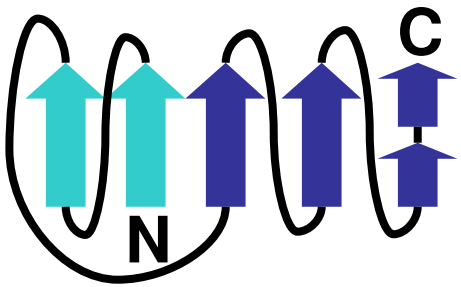


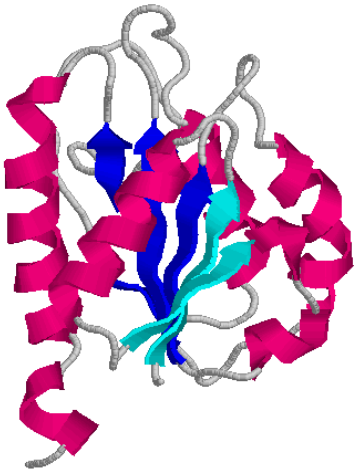
β-redő topológiák



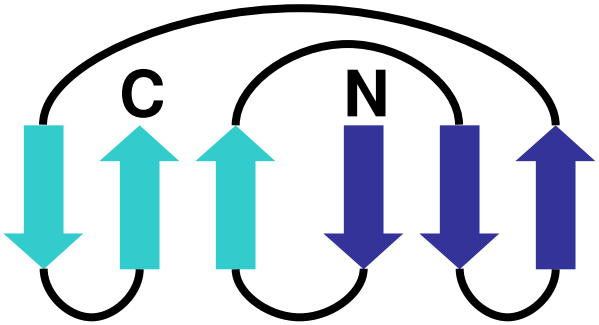


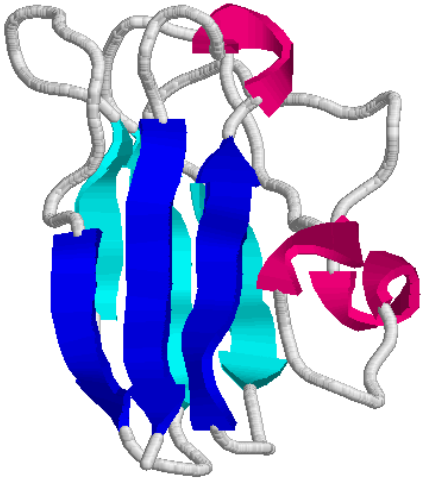
aszpartát transzkarbamoiláz enzim





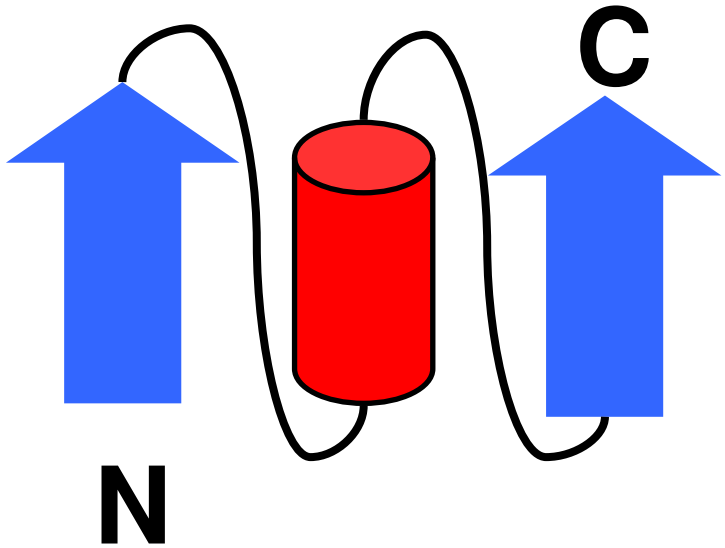
flavodoxin (redox fehérje)

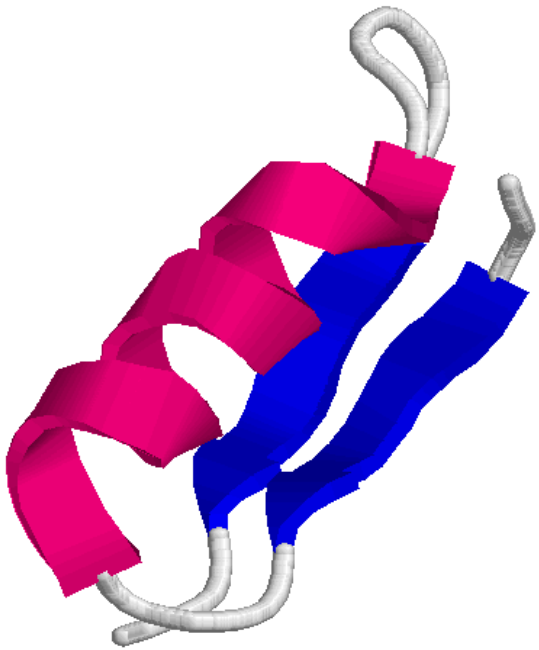




plasztocianin (elektrontranszporter)

A βαβ-motívum:





részlet az alkohol dehidrogenáz enzim szerkezetéből (szalagmodell)

Milyen erők tartják össze a fehérjéket?

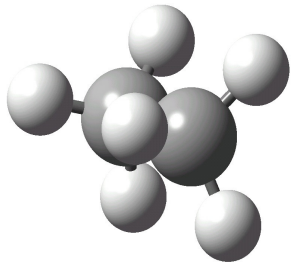
Covalent	Hydrogen	Ionic	Van der Waals	Hydrophobic forces
~100 kcal/mole	**~3 kcal/mole**	**~ 5 kcal/mole**	**~1 kcal/mole**	**~3 kcal/mole**
electrons shared	water-water	full charge transfer	fluctuating	not a bond per se
	organic-water	can attract H-bond	induced dipole	entropy driven
	organic-organic	strong in dry crystal	at close range only	only works in water
strong	weak, orientation sensitive	weak in water	weak	weak

A gyenge kötések (kölcsönhatások) jelentősége a biomolekulák téralkatának kialakítása során igen jelentős

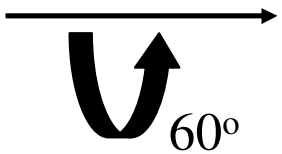
Az etán konformációanalízise

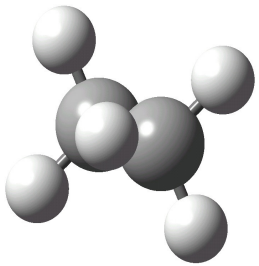
(Solomons 4.8)

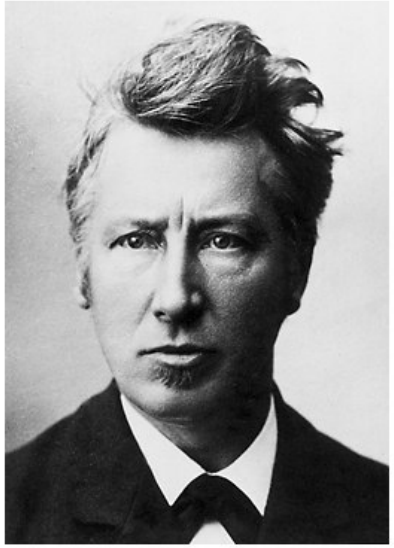
fedő térállás, etán nyitott térállás



≈3 kcal/mol



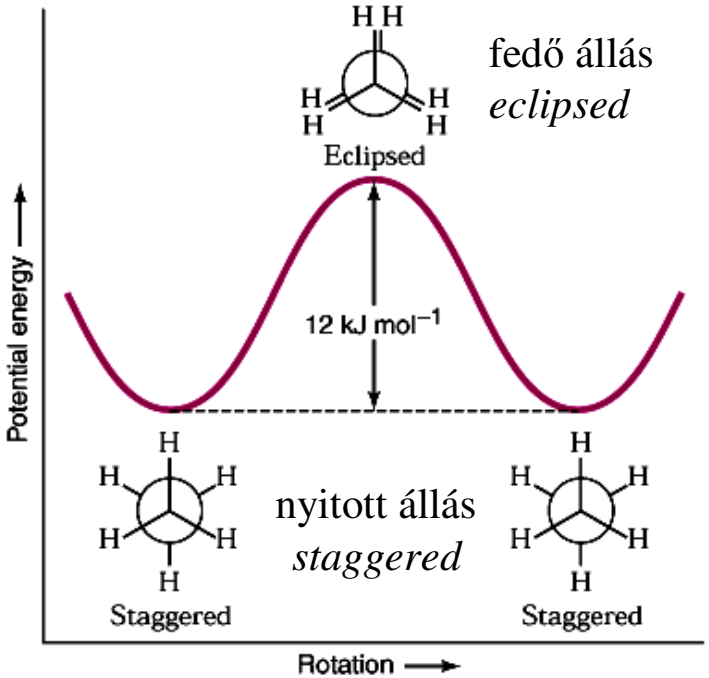




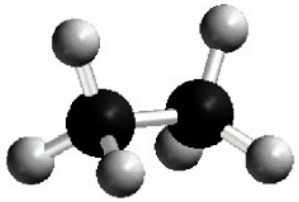
© The Nobel Foundation

J.H.van't Hoff
(Nobel díj 1901)

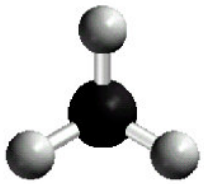
memo: egyetlen konformer, végtelen számú konformáció



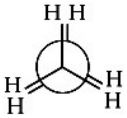
fedő állás



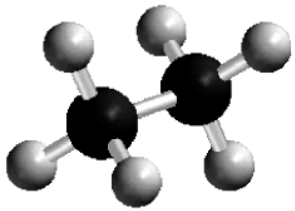
(*a*)

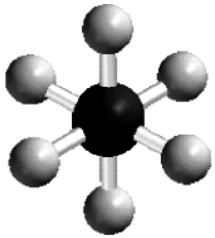


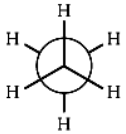
(*b*)



nyitott állás





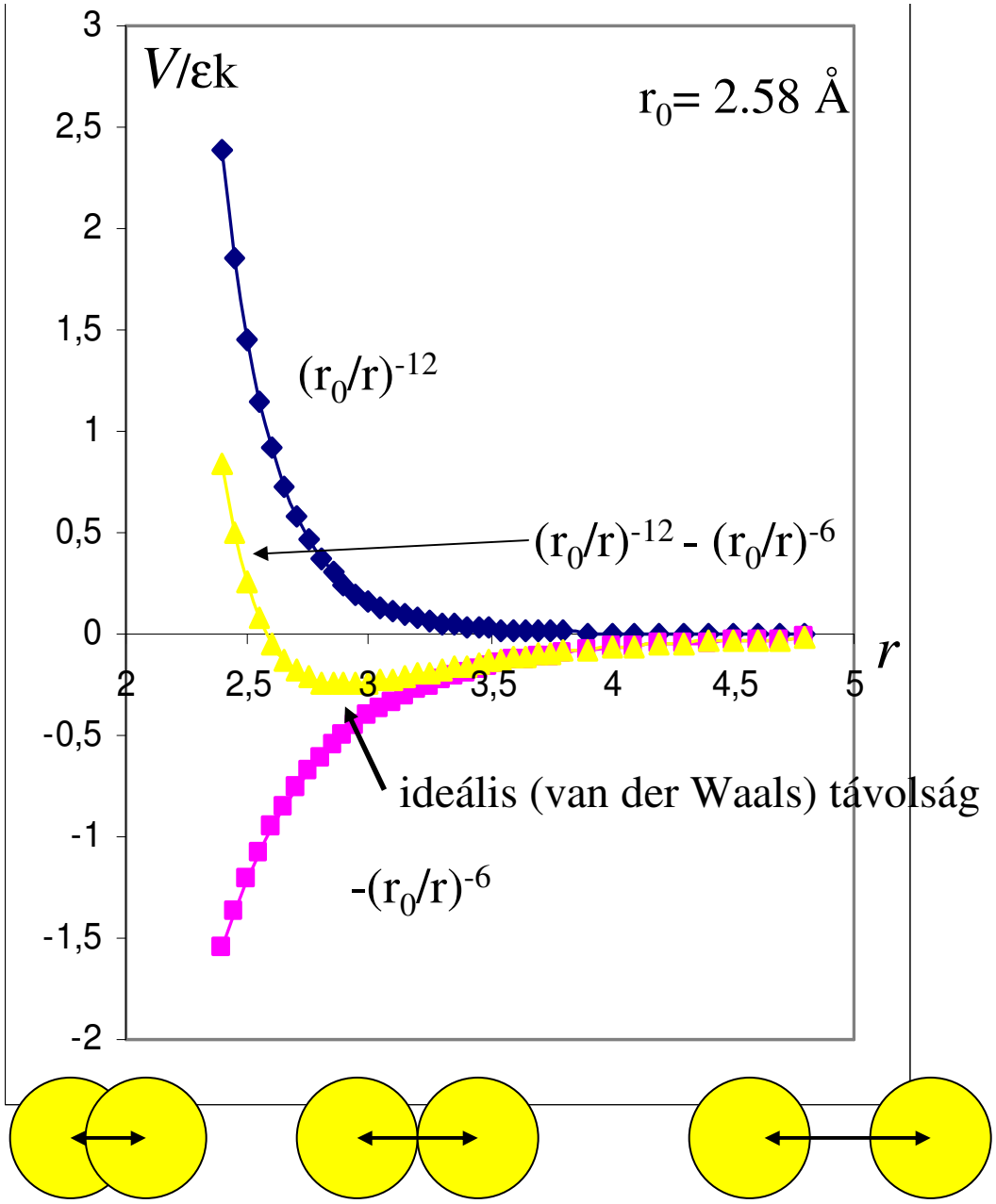


Van der Waals (hidrofób) potenciál

- „túl távol” aszimmetrikusan polarizált elektronfelhők vonzása

- „túl közel” elektronfelhők egymásba hatolása taszítást okoz

Johannes Diderik van der Waals (1837 - 1923)



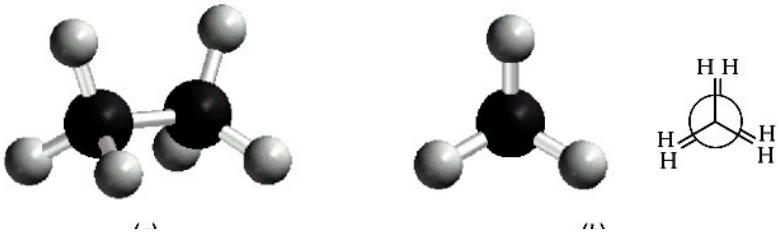
túl közel taszítás

ideális egyensúly

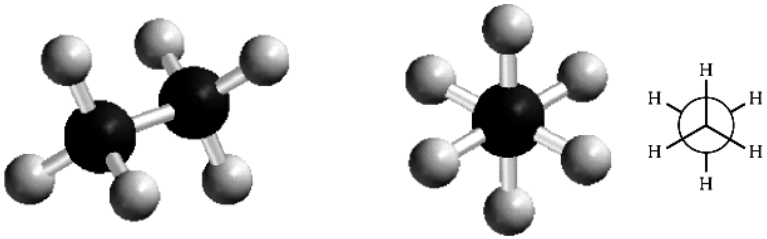
túl távol vonzás

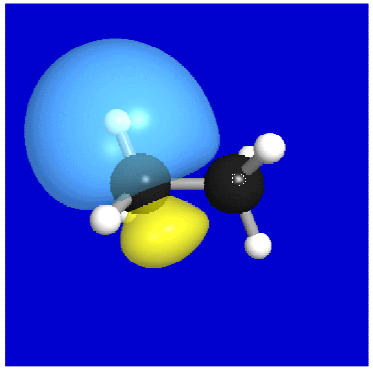
MO alapú magyarázat: a hiperkonjugáció

fedő állás

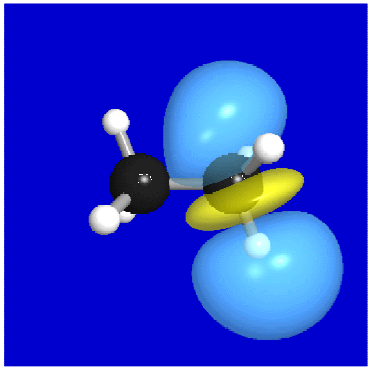


nyitott állás

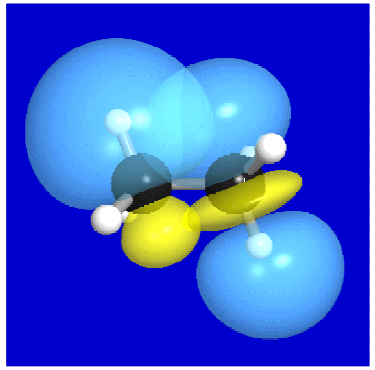




+



=



az egyik C-H kötő MO-ja (betöltött **σ** pálya)

a szomszédos C-H lazító MO-ja (üres **σ*** pálya)

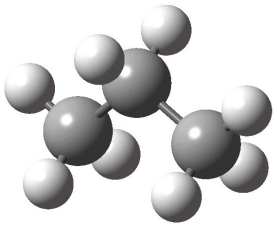
A **nyitott** térállás esetén e két MO-között az átfedés nagyobb→ nagyobb a **hiperkonjugáció** mértéke → stabilabb a konformáció!

memo: fedő állás esetén a két MO átfedése (kék a kékkel) kisebb

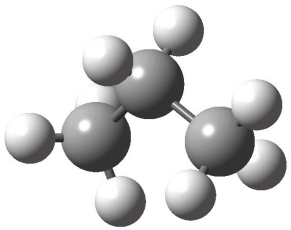
(nem könnyű így látni: átfedés a kék és a sárga térrész között megnő és az kedvezőtlen.)

A propán konformációanalízise:

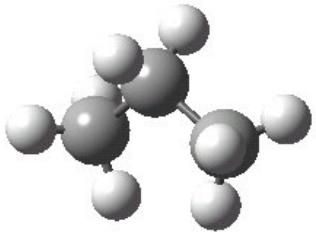
egyszeresen fedő és többszörösen fedő térállások (*Solomons 4.8)*



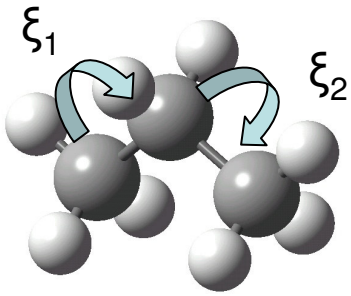
nyitott, nyitott
0,0 (kcal.mol^{-1})
minimum

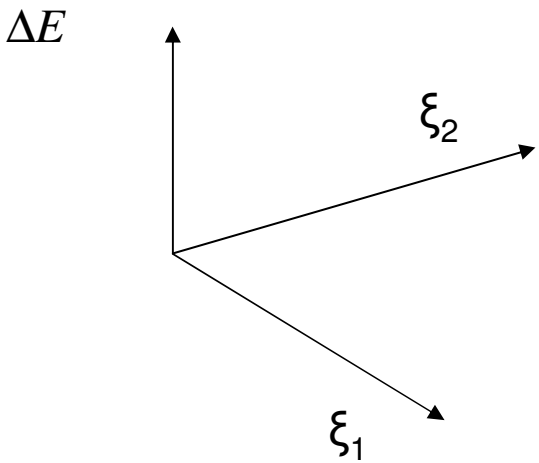


fedő, nyitott
3,3 (kcal.mol^{-1})
nyeregpont
(átmeneti állapot)



fedő, fedő
7,8 (kcal.mol^{-1})
maximum



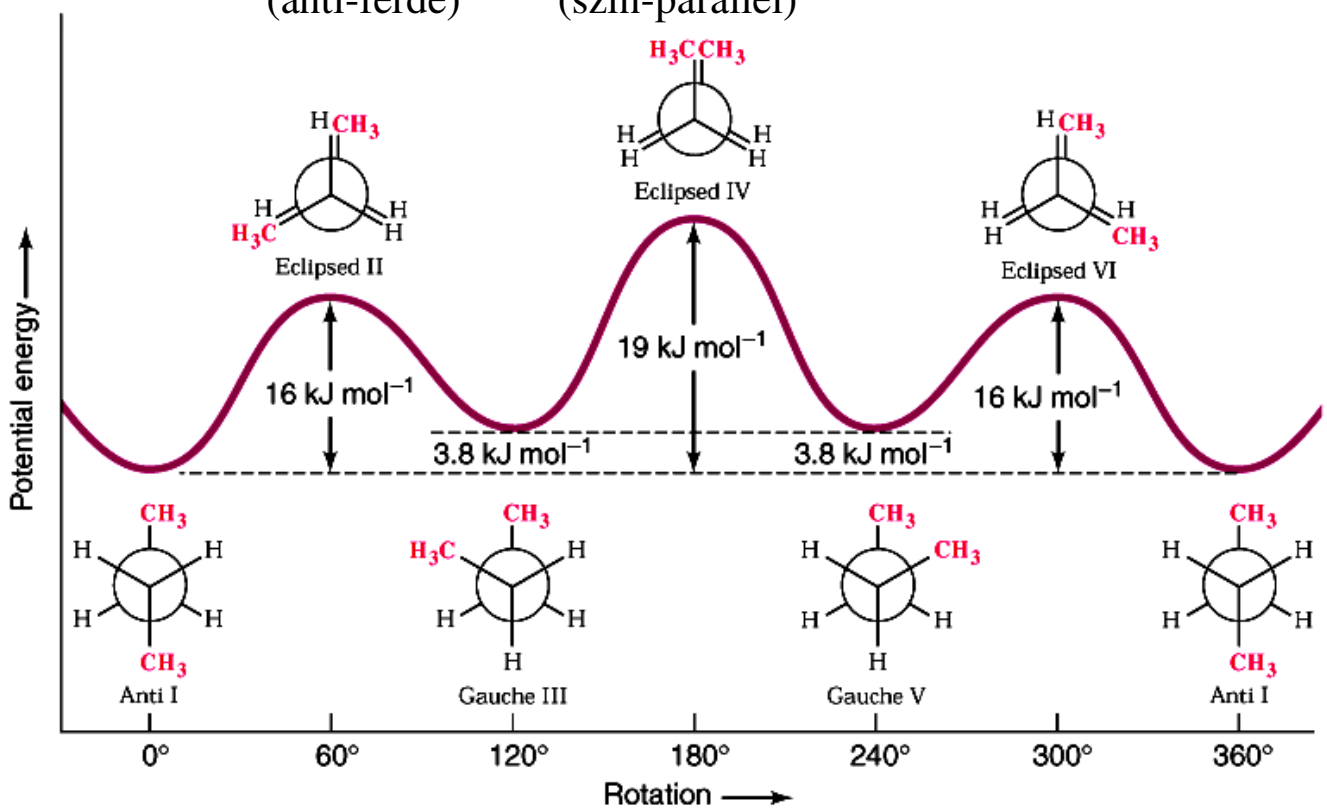


A bután konformációanalízise:

általában egy nagyobb molekulában C_4-es egységek konformációját nézzük
egyszeresen fedő és többszörösen fedő térállások analízise (*Solomons 4.8)*

C_1-C_2-C_3-C_4 := ω
anti := távolabbi
szin := közelebbi

anti-klinális (anti-ferde) szin-periplanáris (szin-parallel) anti-klinális



anti-periplanáris (anti-parallel) szin-klinális (szin-ferde) szin-klinális anti-periplanáris

1) periplanáris vagy síkalkatú elrendeződésből két lehetőség van:

- a közelebbi (szin) (ω=0°) és
- a távolabbi (anti) (ω=180°)

2) „szöget” bezáró vagy klinális, tehát nem síkalkatú elrendeződésből is két lehetőség van:

- a közelebbi (szin) (ω=60°) és
- a távolabbi (anti) (ω=120°)