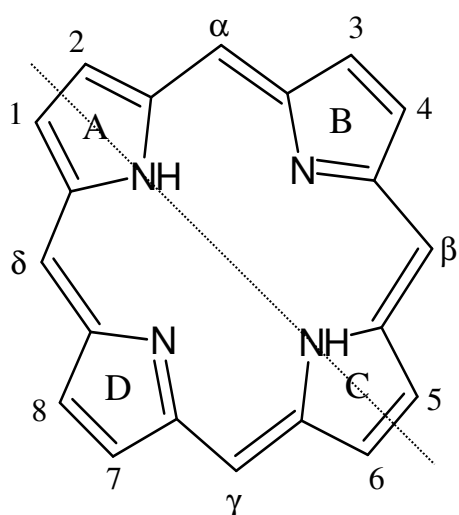


10. Előadás  
Porfinvázás vegyületek

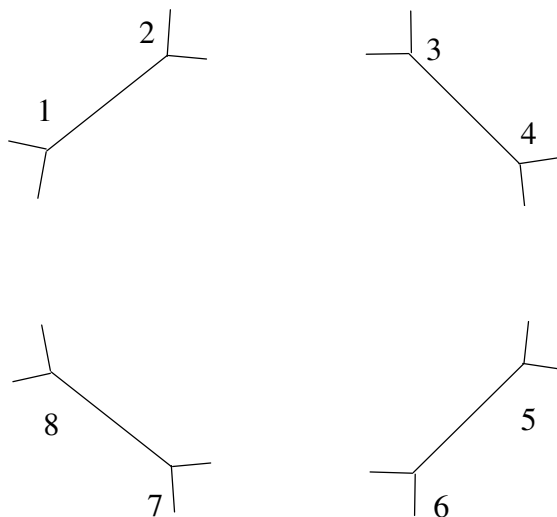
**Makrociklus:** ciklusba zárt molekula (nincs végcsoport)  
vagy molekularészlet, amely  
> 12 atomot tartalmaz

**Porfinvázis vegyületek:**

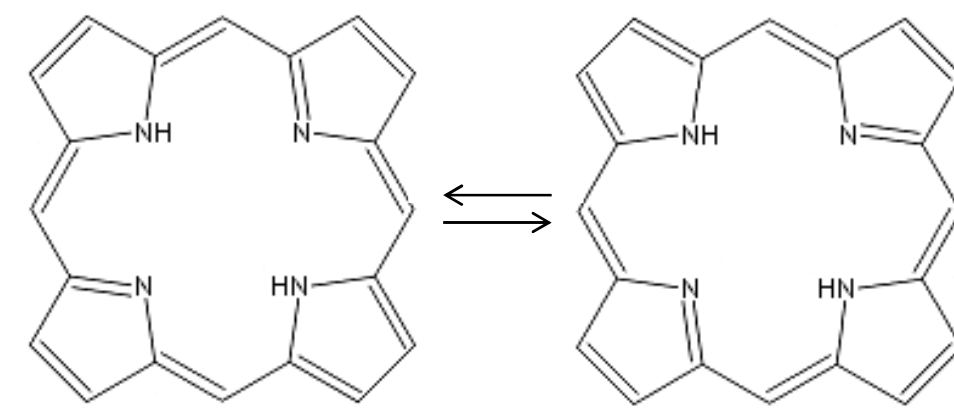
négy pirrol vagy részlegesen telített pirrolgyűrűt



porfin - váz



Egyszerűsített jelölésmód



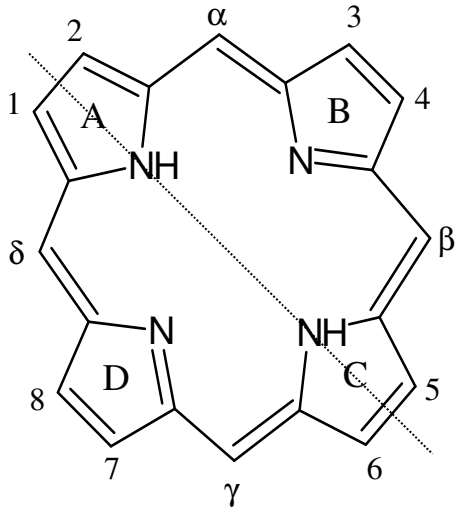
porfin

izoporfin

**Jellemzés:**

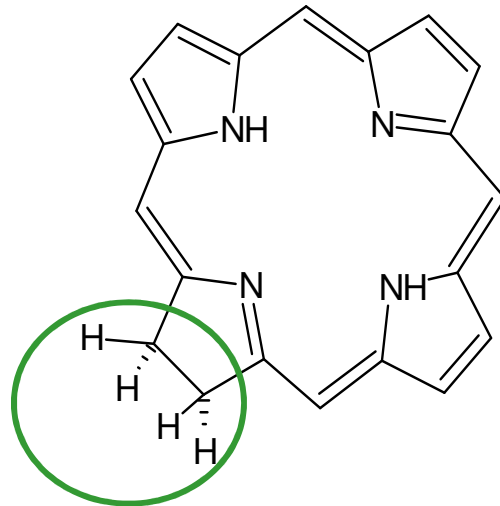
1. síkalkat,  $4n+2$  elektron (26)  $\rightarrow$  aromás makrociklus
2. amfoter jelleg
  - a) NH  $\rightarrow$  protonleadás
  - b) N:  $\leftarrow$  proton felvétel

# Porfinvázak



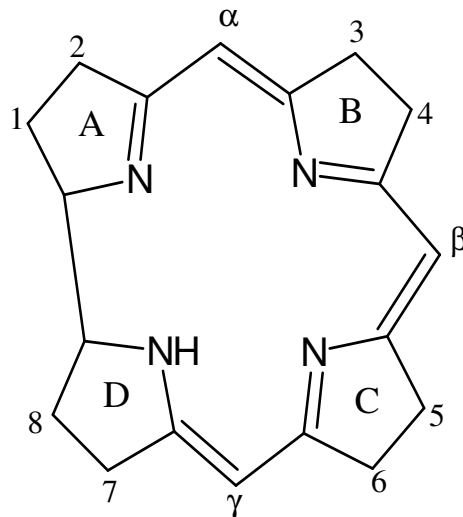
porfin - váz  
(hem-proteinek)

$Fe^{2+} / Fe^{3+}$



klorin (7,8-dihidro-porfin) - váz  
(klorofill)

$Mg^{2+}$



korrin  
( $B_{12}$  vitamin)

$Co^{3+}$

- Funkció: 1.  $\text{CO}_2$  asszimiláció (pl. klorofill)  
2. Biológiai oxidáció (pl. hemoglobin)

## Csoportosítás

1. Kromoproteidek (protein + prosztetikus csoport)
  - 1.1 Hemoglobin (gerincesek)
  - 1.2 Mioglobin (izomsejtek, gerincesek/gerinctelenek)
  - 1.3 Eritrokrorin (gerinctelenek, 150 hem)
  - 1.4 Kataláz, peroxidáz (protoporfirin,  $\text{Fe}^{3+}$ )
  - 1.5 Citokrómok (terminális oxidáció,  $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ )
2. Klorofill (zöld növények)
3. Cianokobalamin (B12 vitamin)

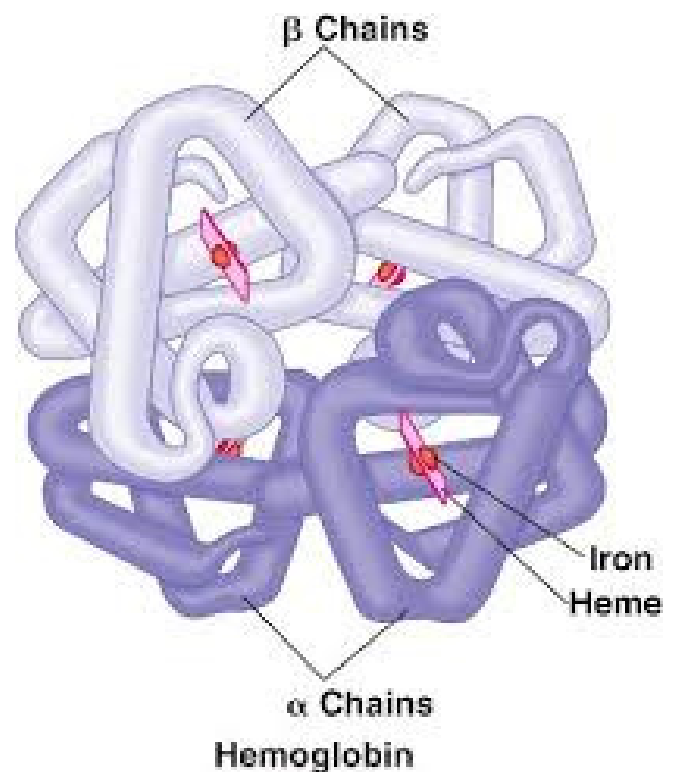
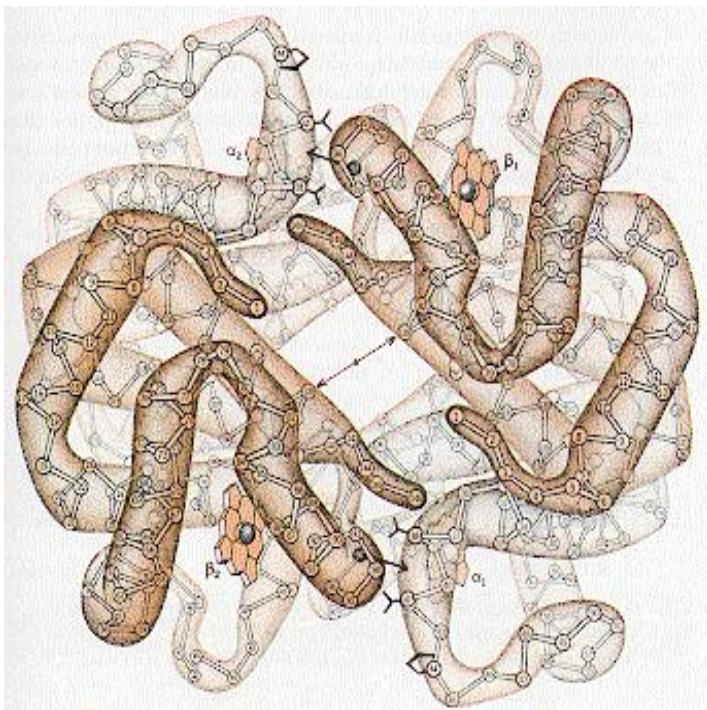
## 1.1 Hemoglobin (1862, kristályos)

Prosztetikus csoport (**vörös**) +  
globin (4 polipeptid lánc, Mt: 17 000)

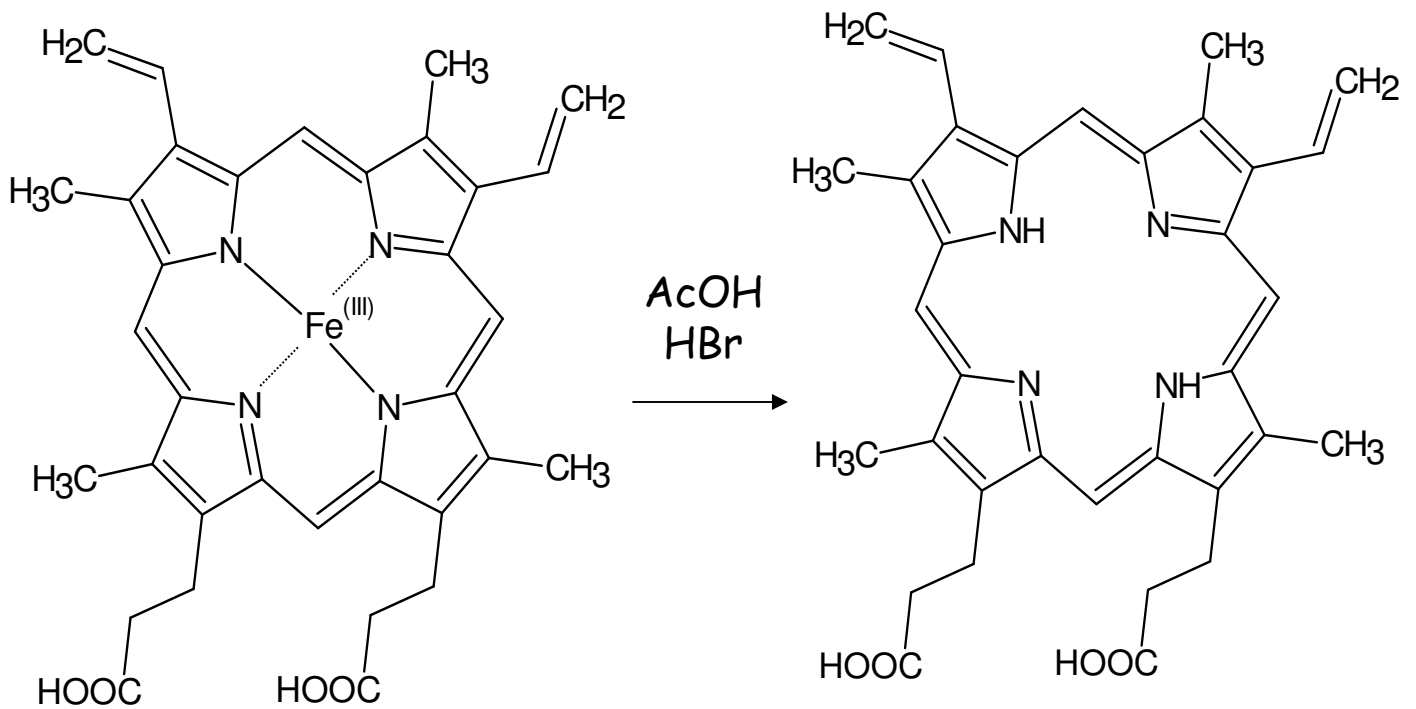


Max F. Perutz, 1960  
Nobel díj, (J. Kendrew) 1962

[www.mfpl.ac.at](http://www.mfpl.ac.at)



[phm.utoronto.ca](http://phm.utoronto.ca)

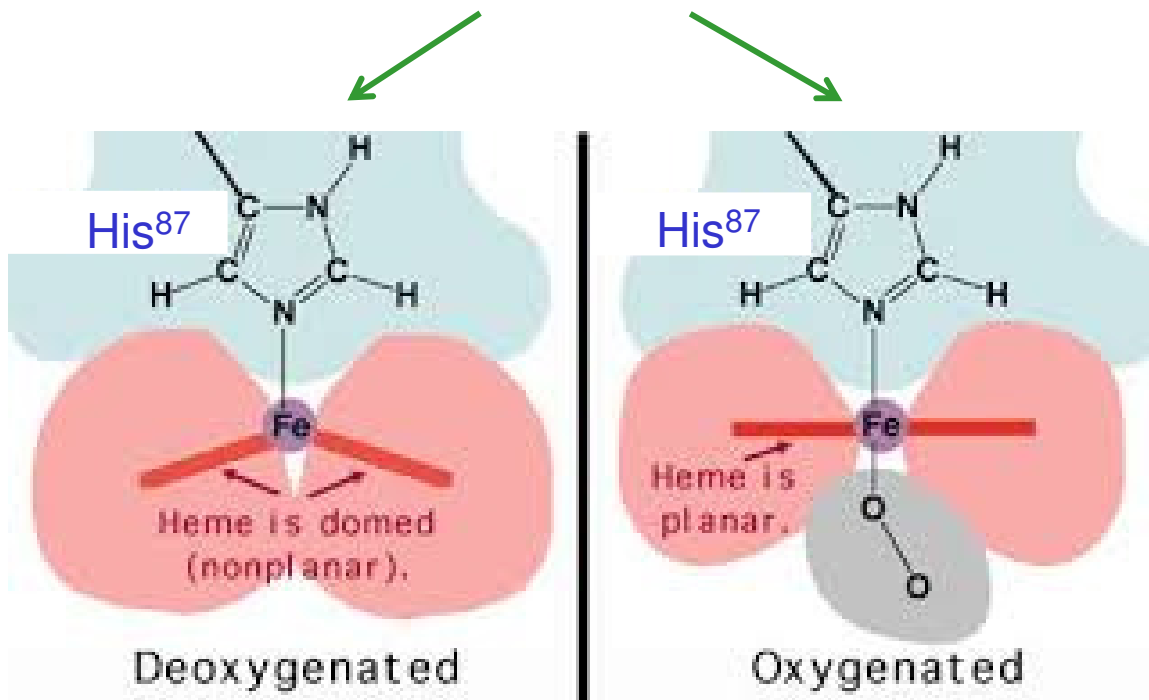


Protoporfirin  
(vas mentes)

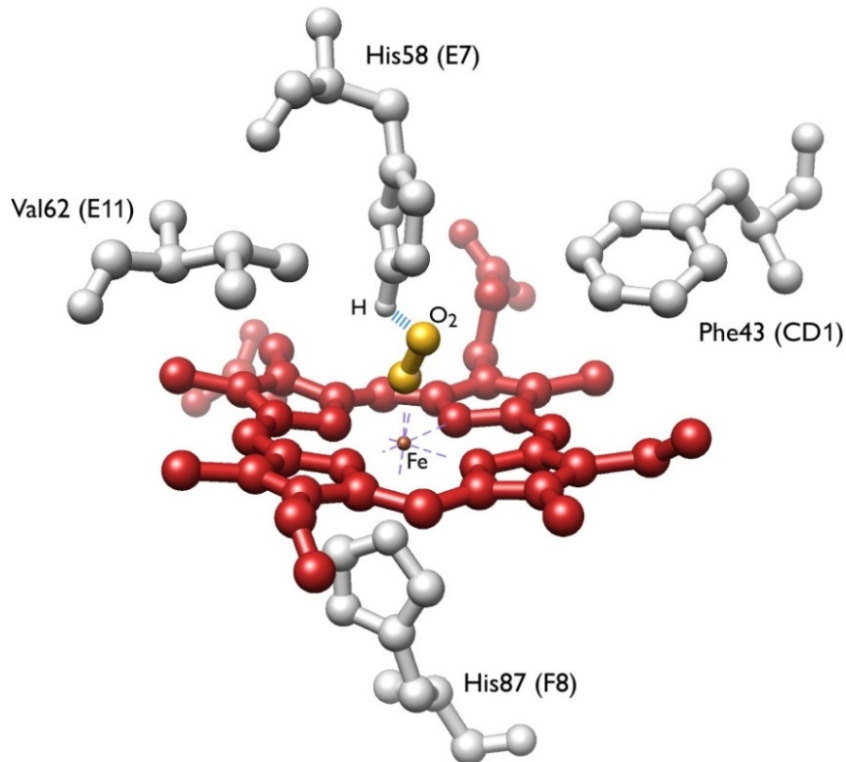
### Jellemzés:

1. porfin származékok
2. sötétvörös, kristályos
3. síkalkat,  $4n+2$  elektron  $\rightarrow$  aromás makrociklus
4. amfoter jelleg
  - a) NH  $\rightarrow$  protonleadás
  - b) N:  $\leftarrow$  proton felvétel
5. hem totálszintézise: H. Fischer, 1929

# globin



[www.chemistry.wustl.edu](http://www.chemistry.wustl.edu)



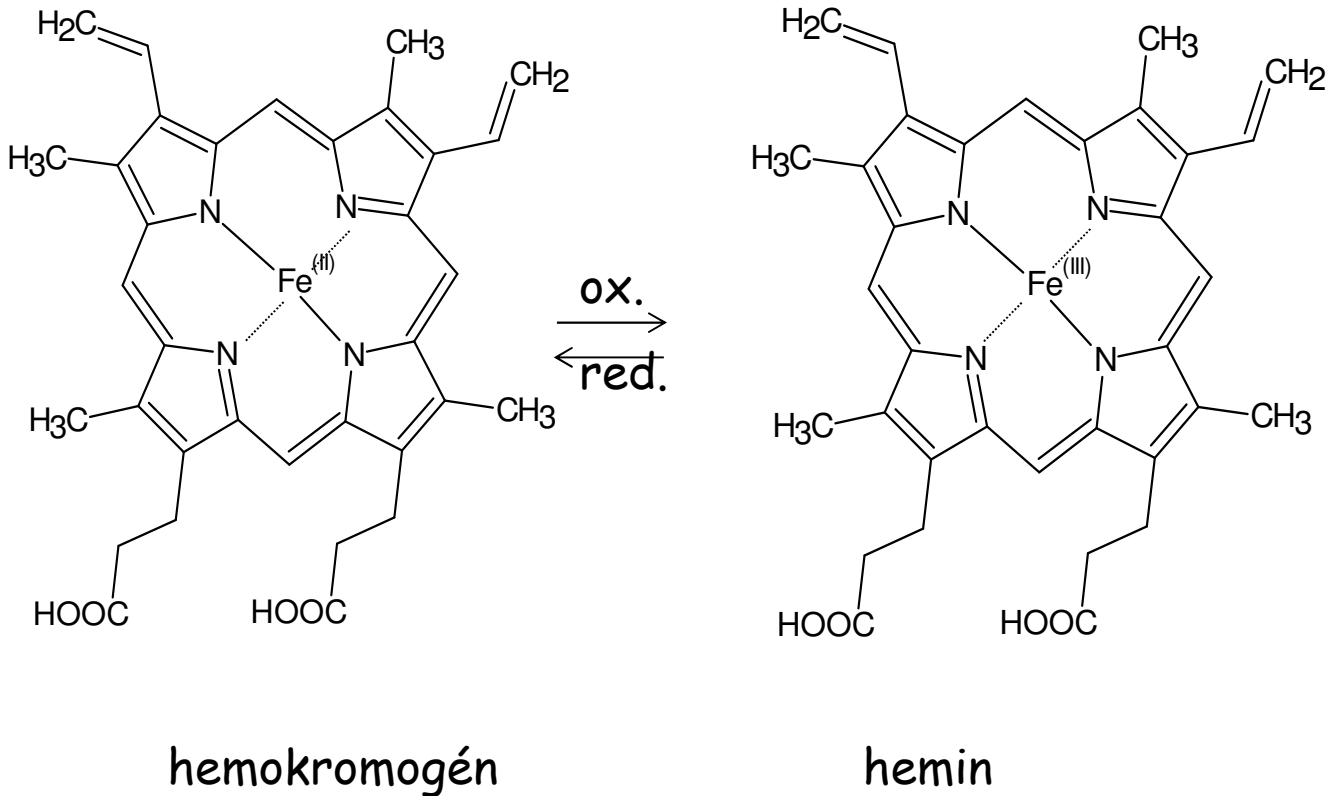
[http://ttktamop.elte.hu/online-tananyagok/a\\_biokemia\\_es\\_molekularis\\_biologiai\\_alapjai/ch07s03.html](http://ttktamop.elte.hu/online-tananyagok/a_biokemia_es_molekularis_biologiai_alapjai/ch07s03.html)

Paál. G. A fehérjeműködés paradigmája: mioglobin és hemoglobin

## 1.2 Mioglobin

Prosztetikus csoport (vörös) + globin (1 polipeptidlánc)

153 aminosav

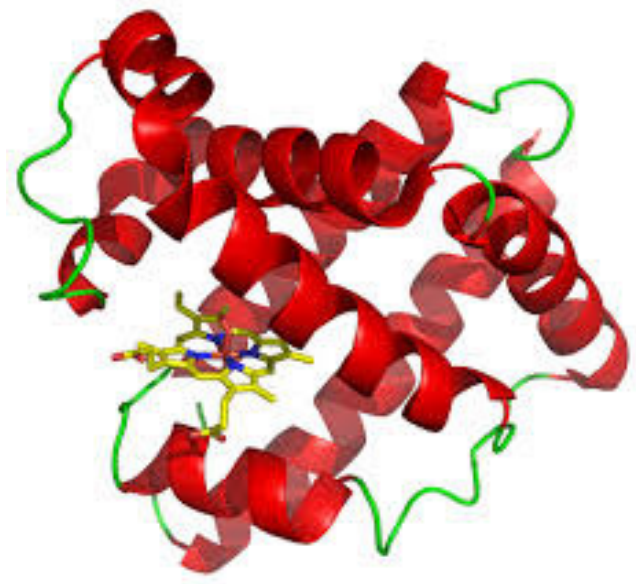
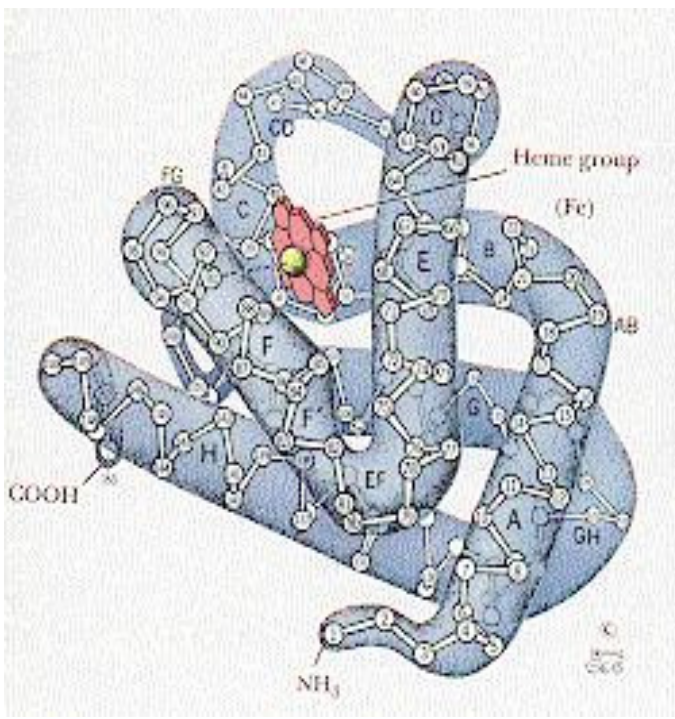


Jellemzés:

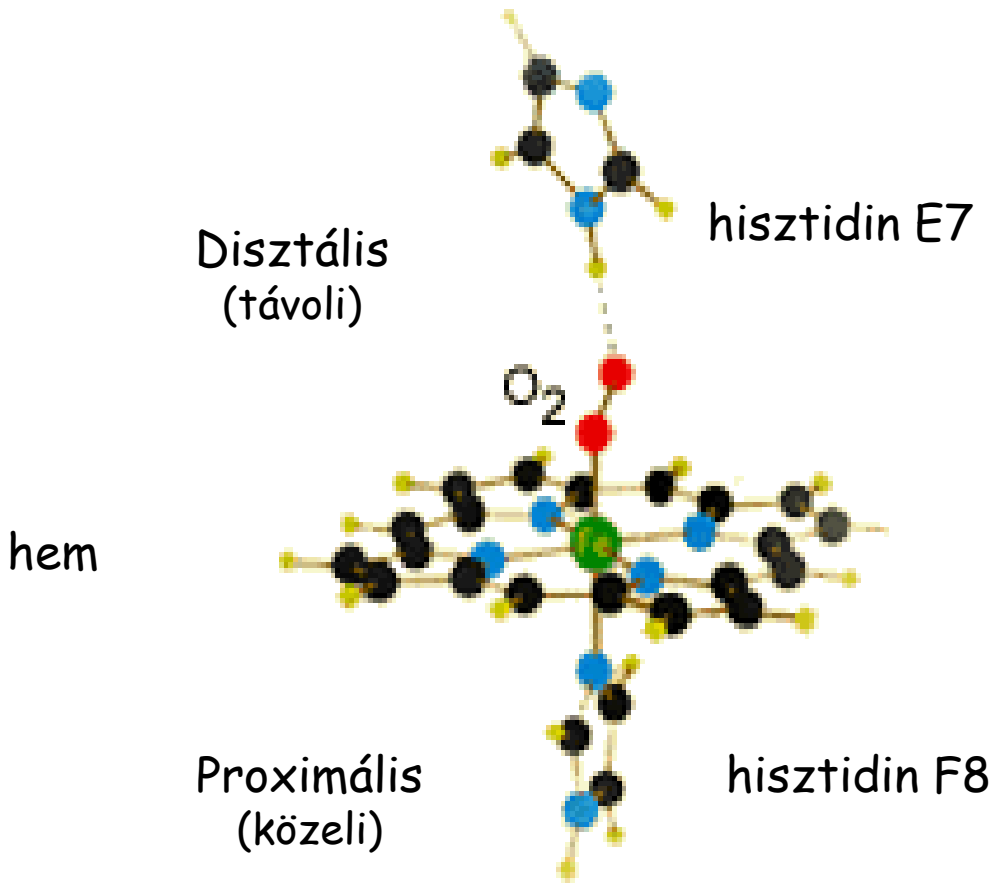
1. izomban fordul elő
  2.  $O_2$  megkötés (nagyobb, mint hemoglobin)
  3. térszerkezet (J. Kendrew, Nobel díj)  
első fehérje, 1958
1. hem - protein zseb (His szerepe)



# A mioglobin és O<sub>2</sub> kötőhelye



guweb2.gonzaga.edu



## Mioglobin, hemoglobin összehezés

váz	fémion	prosztetikus csoport	protein	funkció
Proto-porfirin	Fe <sup>2+</sup>	hem	ferrohemoglobin (hemoglobin)	O <sub>2</sub> kötés
	Fe <sup>3+</sup>	hemin	ferrihemoglobin (hemoglobin)	H <sub>2</sub> O
	Fe <sup>2+</sup>	hem	oximioglobin	O <sub>2</sub> kötés
	Fe <sup>3+</sup>	hemin	ferrimioglobin	H <sub>2</sub> O
	Fe <sup>2+</sup>	hem	dezoximioglobin	O <sub>2</sub> kötés

humán hemoglobin

F1 F2 F3 F4 F5 F6 F7 F8 F9

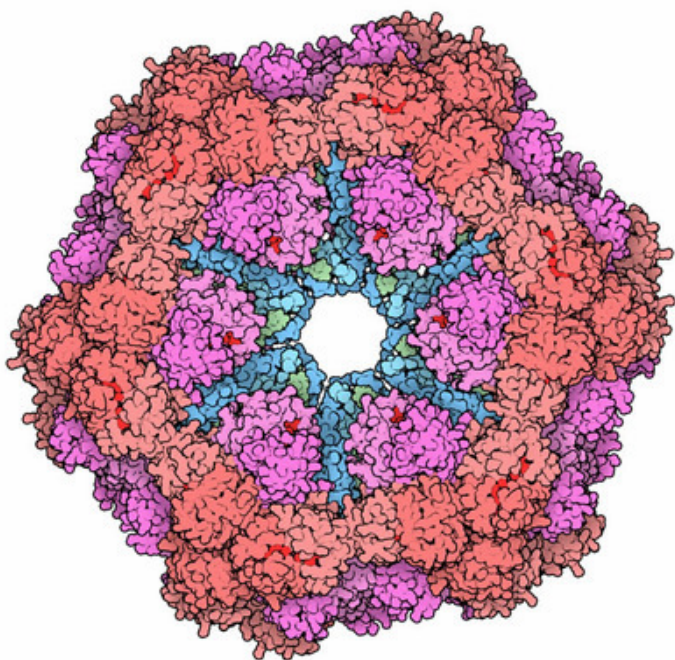
α lánc Leu Ser Ala Leu Ser Asp Leu His Ala

β lánc Phe Ala Thr Leu Ser Glu Leu His Cys

ámbráscet mioglobin Leu Lys Pro Leu Ala Gln Ser His Ala

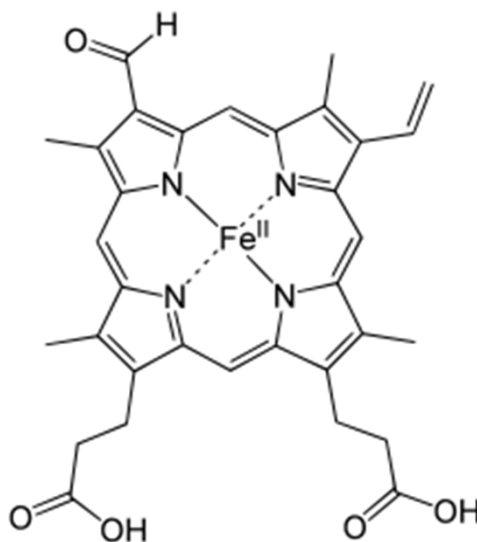
## 1.3 Eritrokruorin és klorokruorin

Oxigén szállító, hem-tartalmú fehérjék ( $M_t > 3,5$  millió Da)  
Gyűrűsférgek, soksertéjűek (Polychaeta)



Eritrokruorin (4 x 36 globin)

<http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=159>

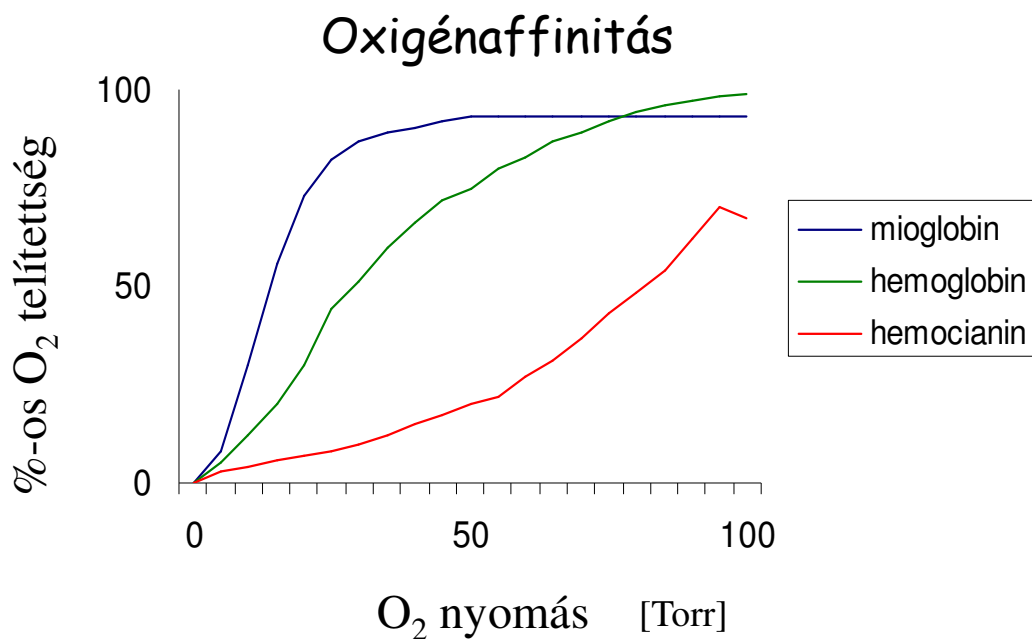


Prosztetikus csoport  
klorokruorin

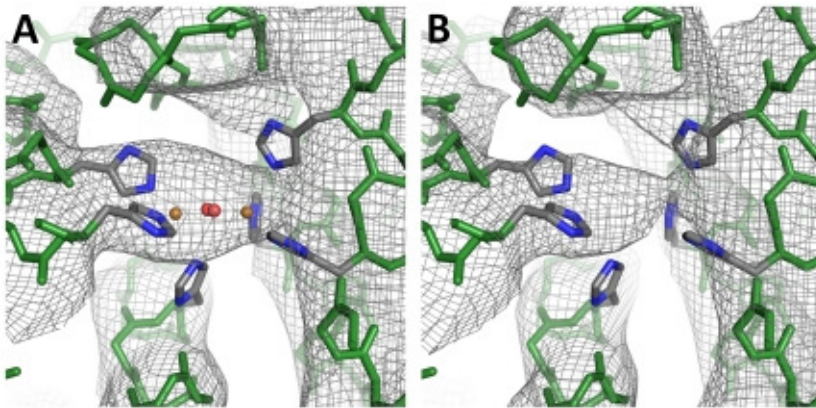
## Légzési színezékek (kiegészítés)

O<sub>2</sub> diffúzió: 2 mm mélység ⇒ „szállítófolyadék”

	szín	fémion	molekula tömeg	példa
hemoglobin	világospiros	Fe <sup>3+</sup>	70.000	gerinces
	↓	↕	20.000	körszájúak
	sötétvörös	Fe <sup>2+</sup>	400.000	rákok, férgek
mioglobin	világospiros	Fe <sup>3+</sup>	20.000	gerinces
	↓	↕	3.000.000	gyűrűs férgek
	sötétpiros	Fe <sup>2+</sup>		
klorokruorin	zöld	Fe <sup>3+</sup>	3.000.000	soksertéjű
	↓	↕		f férgek
	zöld	Fe <sup>2+</sup>		
hemocianin	kék	Cu <sup>2+</sup>	400.000	rákok
	↓	↓		(languszták)
	színtelen	Cu <sup>+</sup>	7.000.000	tőrfarkúak



# Hemocianin (metalloprotein)

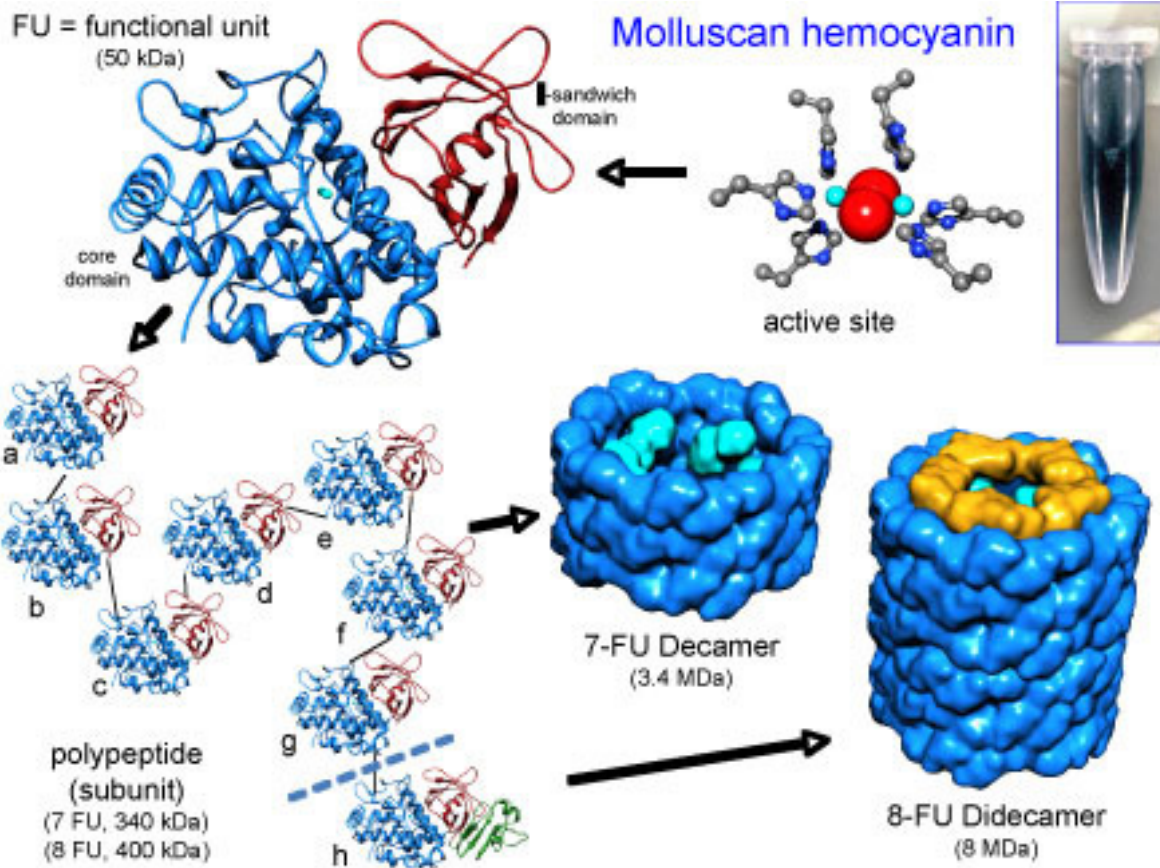


Cu = narancs, O = vörös

*Megathura crenulata*  
(keyhole limpet)



Hemocianin from *Pandinus imperator*  
E. Jaenicke et al. PLoS One 2012, 7(3) e 32548



# Epefestékek

hemoglobin hem részének bomlástermékei

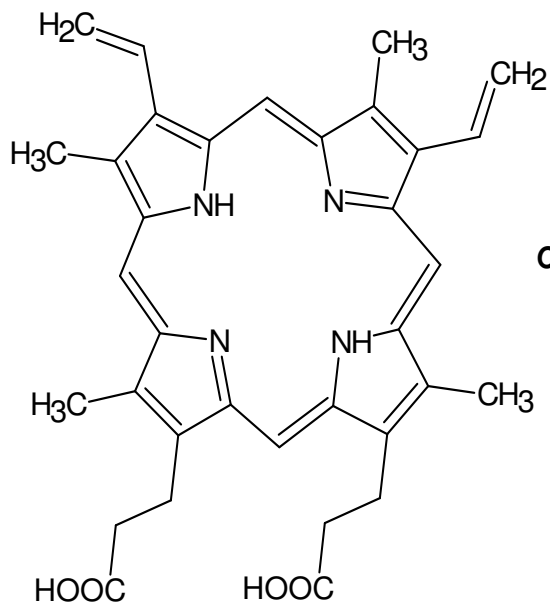
A. biliverdin, zöld (máj)

B. bilirubin, sárga (máj).

Legrégebben ismert; biliverdin oxidációja

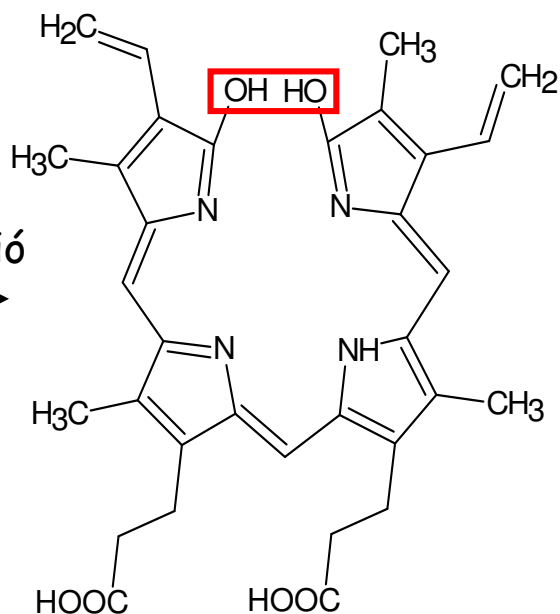
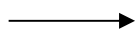
vér c = 0,5 mg/100 ml → sárgaság,

máj → epe → bélrendszer                      250 mg/nap



protoporfinin

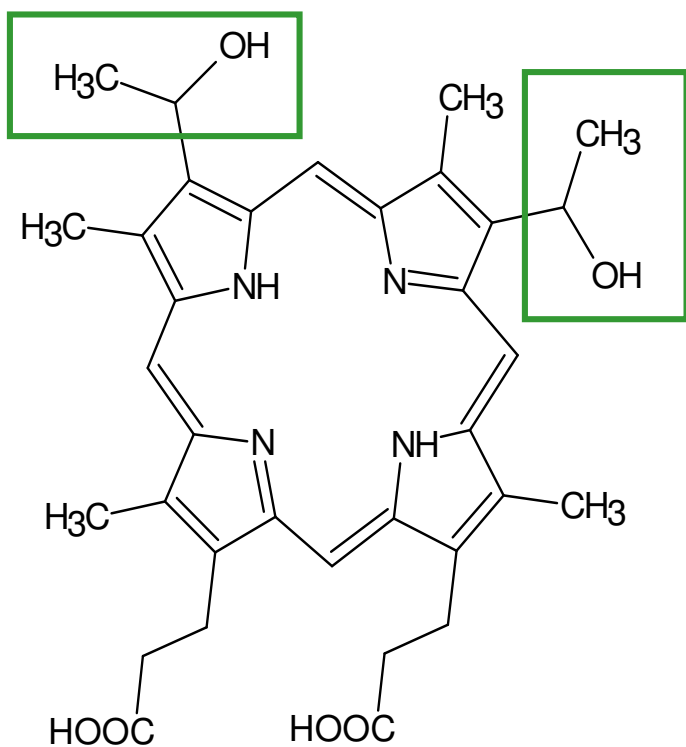
oxidáció



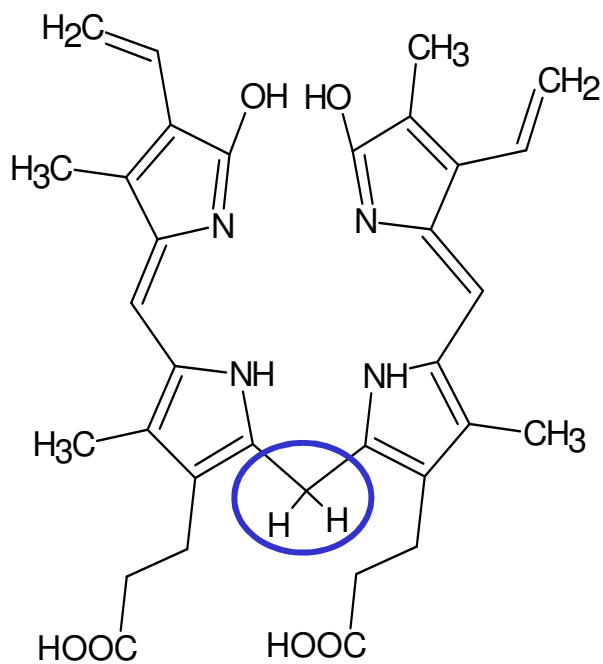
biliverdin

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH  
lúg / Δ

redukció



hematoporfinin



bilirubin

## 2. Klorofill

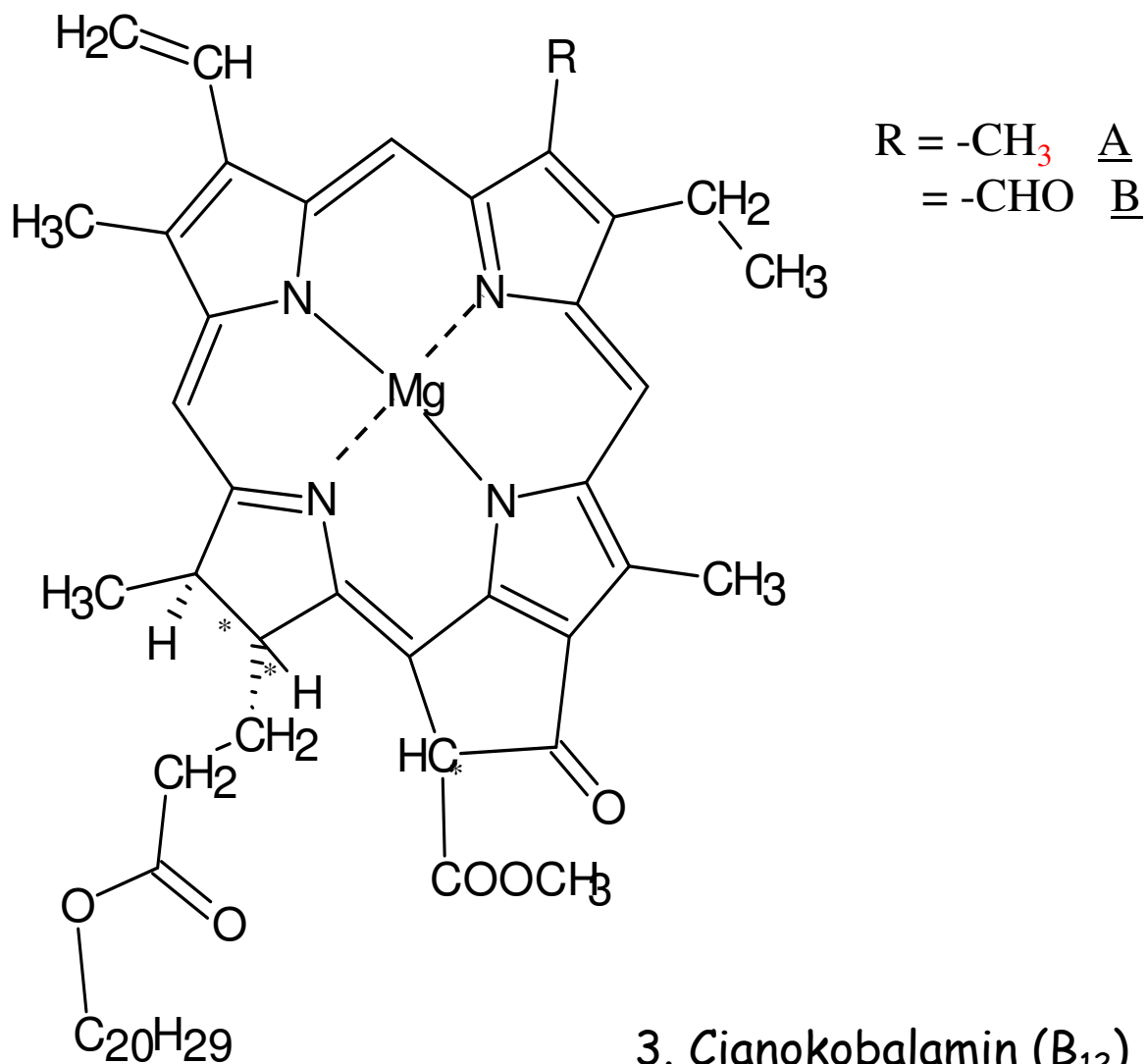
zöld szemcsék (kloroplasztok) pigmentje

izolálás: Willstätter (1904-13)

szerkezet: Fischer (1940)

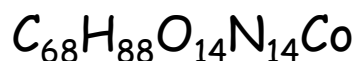
szintézis: Woodward (1960)

Összetétel: klorofill A + klorofill B = 3:1 + Mg



## 3. Cianokobalamin (B<sub>12</sub>)

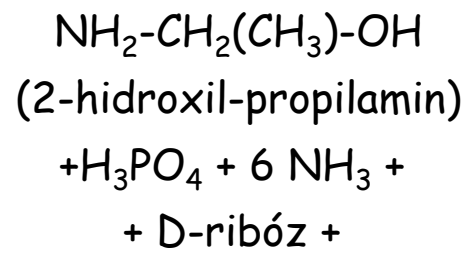
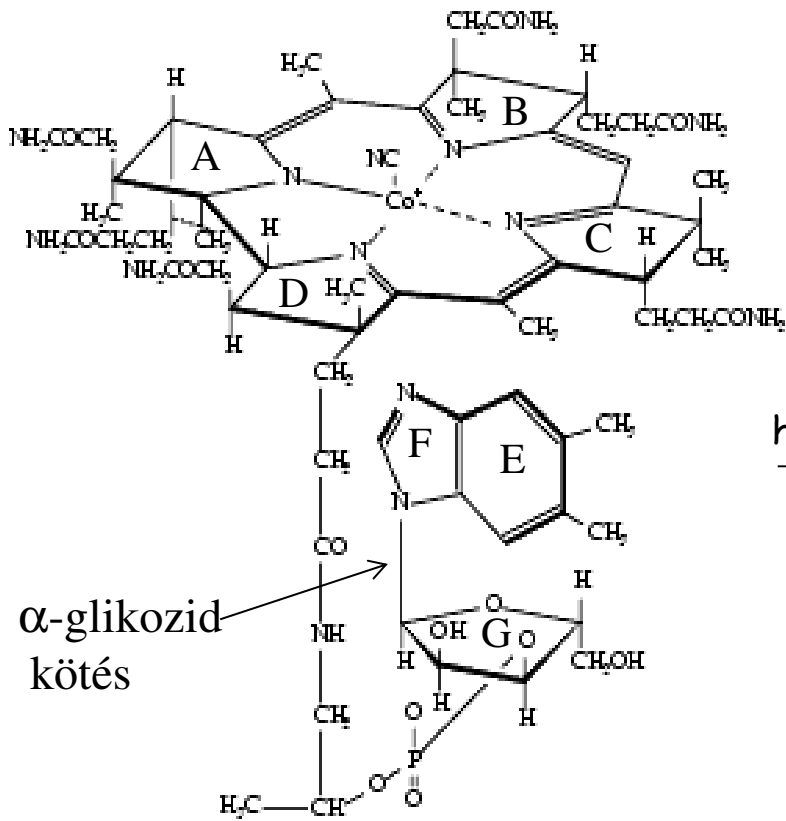
Co<sup>3+</sup>, 4,3% kobalt



(C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>) fitol észter

Cisz-7(R)-11(R)-3,7,11,15-tetrametil-2-hexadecén-1-ol

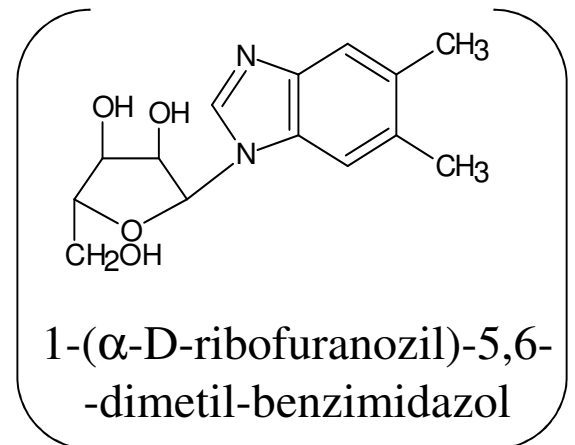
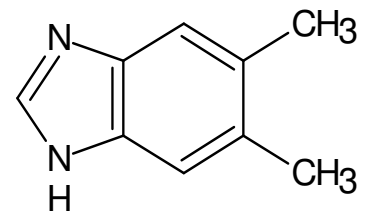




α-glikozid  
kötés

korrin-váz  
(nem aromás!)

hidrolízis  
 $\xrightarrow{\text{H}^+}$



Variációk: - CN     $\text{B}_{12}$   
               - OH     $\text{B}_{12a}$   
               -  $\text{NO}_2$   $\text{B}_{12c}$

1926: májkivonat - vészes vérszegénység (Minot, Murphy)

1947: mikrobák növekedési faktora (Shoriz)

1948: izolálás tengeri algákból (Folkers, Smith)

1954-56: térszerkezet (Hodgkin)

# 11. Előadás

## Lipidek

# Membránok

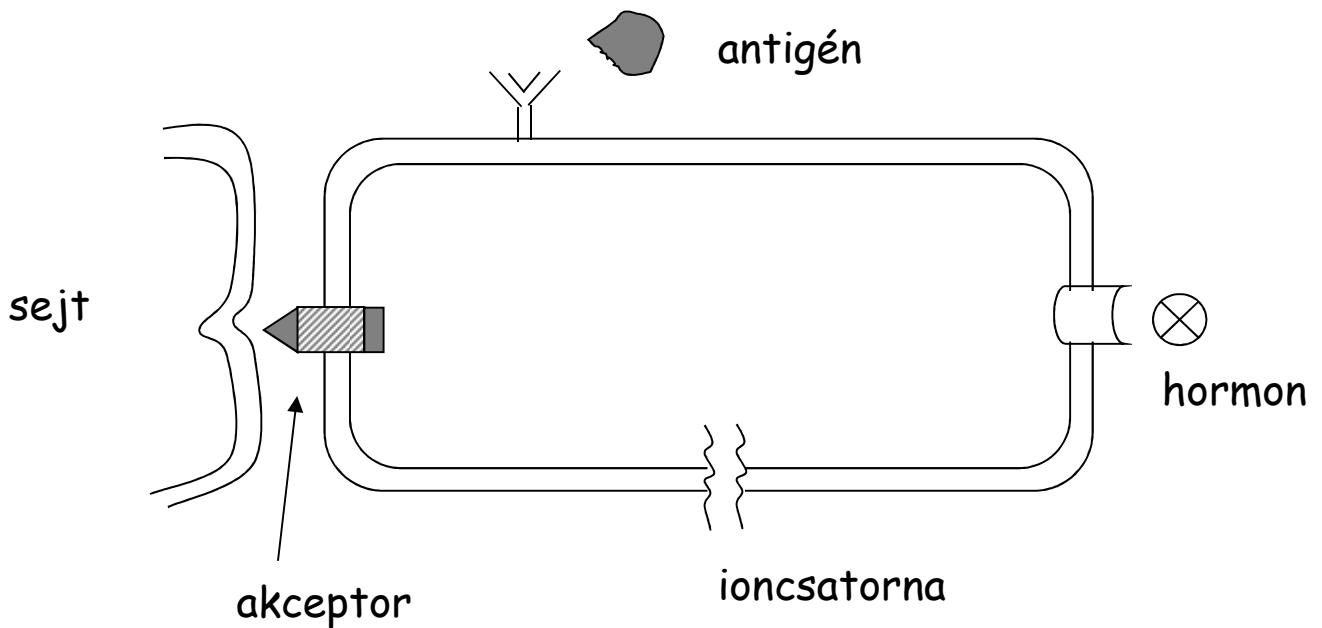
## Funkció:

1. Elhatárolás → átjárhatatlan  
(NAD, CoA stb.)
2. Összekapcsolás → átjárható

„Aktív” transzport  
• ioncsatornák  
• endocitózis

„Passzív” transzport  
diffúzió  
(víz, urea, glicerol)

## Szerkezet: aszimmetrikus, külső/belső eltér

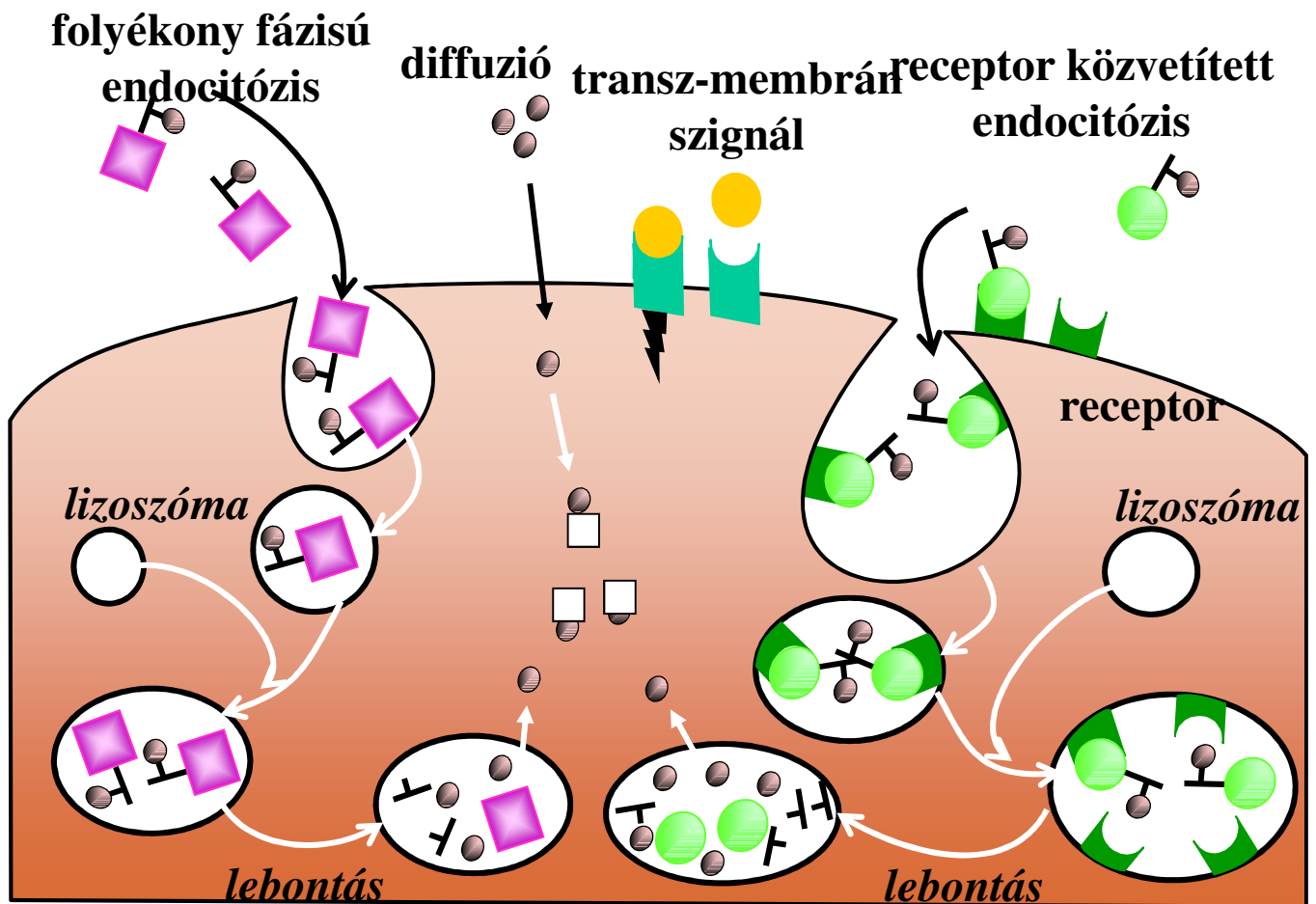


## Alkotórészek: fluiditás - stabilitás

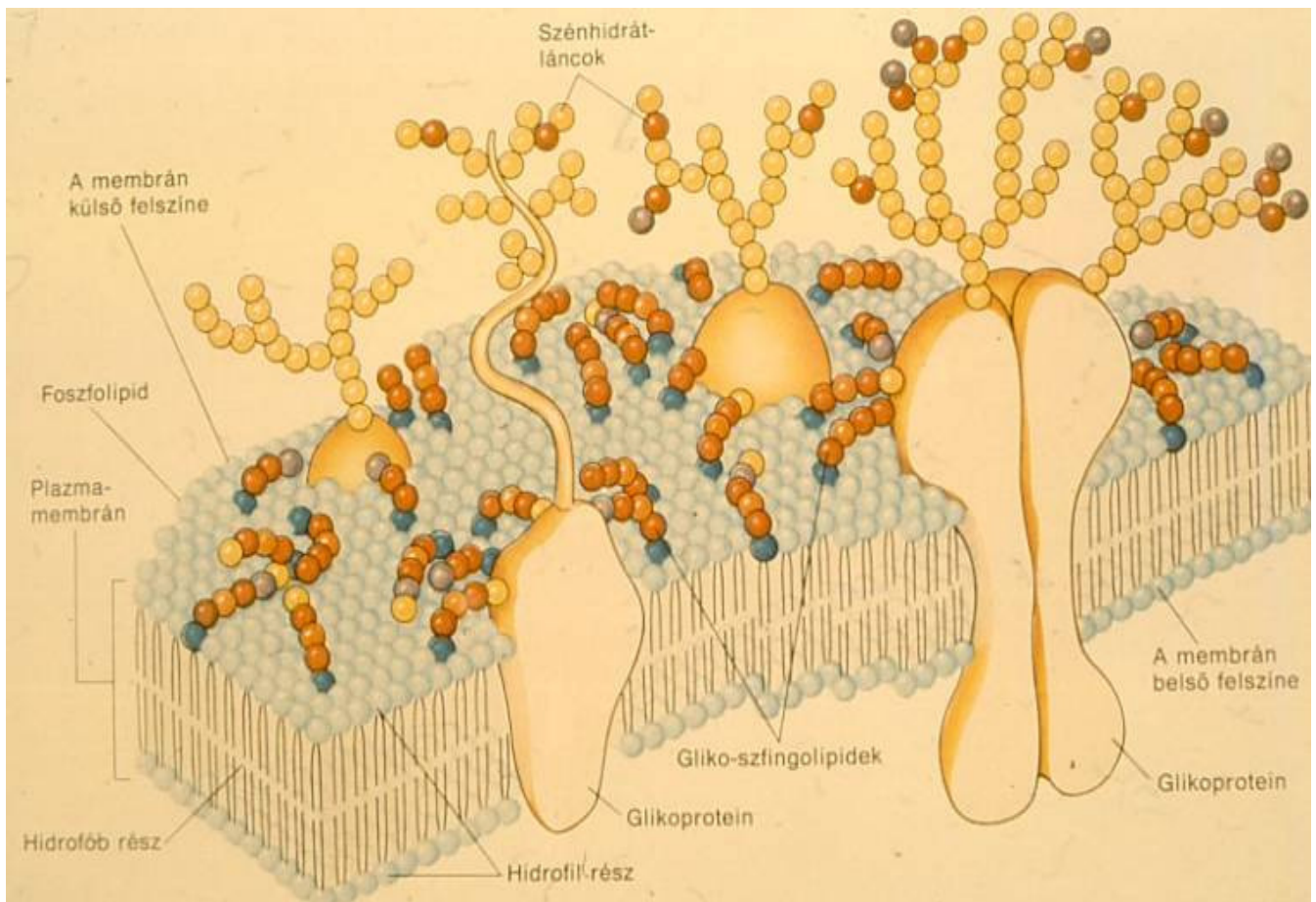
- zsírsavak
- koleszterin
- lipidek/glikolipidek
- fehérjék/glikoproteinek
- poliszacharid (növényi)

Vastagság: 60-100Å

Lipid - fehérje:  
20-80% mitokondrium  
75-25% idegsejt



Takakura Y., Hashida M. Crit.Rev.Oncol.Hematol. 18: 207 (1994) nyomán



# Lipidek

**Definíció:** növényi vagy állati szövetből **apoláros oldószerrel** (éter, kloroform, benzol stb.) kioldható anyag

## Egyszerű lipidek

Néhány biológiai membrán lipid összetétele<sup>a</sup>

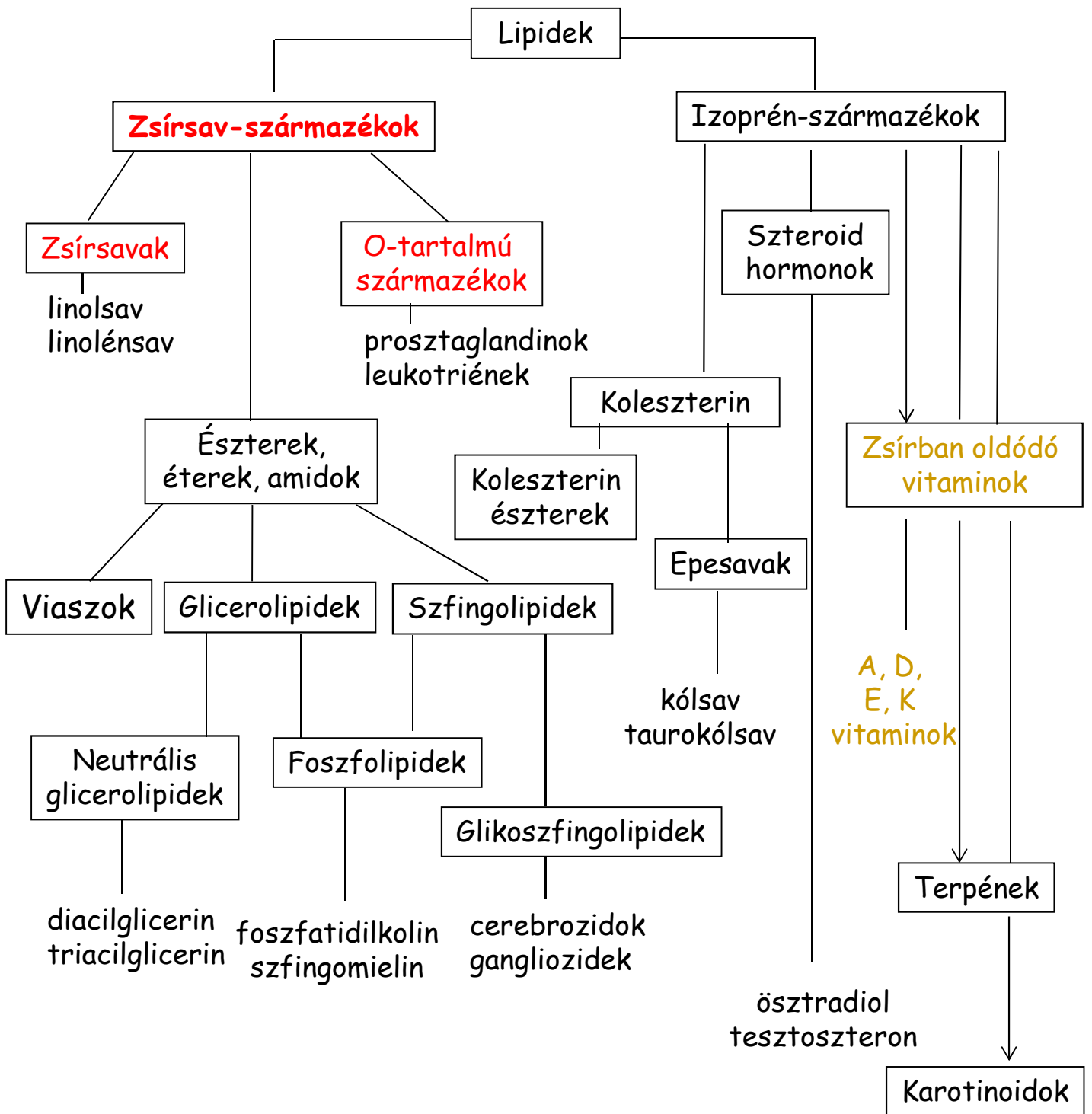
lipid	Százalékos összetétel			
	humán vvt plazma membrán	humán mielin	marhaszív mitokondrium	<i>E. coli</i> sejtmembrán
foszfatidsav	1,5	0,5	0	0
foszfatidilkolin	19	10	<b>39</b>	0
foszfatidiletanolamin	18	20	27	<b>65</b>
foszfatidilglicerin	0	0	0	<b>18</b>
foszfatidilinozitol	1	1	7	0
foszfatidilszerin	8,0	8,0	0,5	0
szfingomielin	<b>17,5</b>	8,5	0	0
glikolipidek	10	26	0	0
koleszterin	25	26	3	0
egyéb	0	0	23,5	17

<sup>a</sup>Adatok forrása: C. Tanford, *The Hydrophobic Effect* (New York: Wiley, 1973)

## Összetett lipidek

- lipoproteinek
- proteolipidek
- foszfatido/foszfolipopeptidek
- lipoaminosavak, lipopeptidek
- lipopoliszacharidok

# Egyszerű lipidek

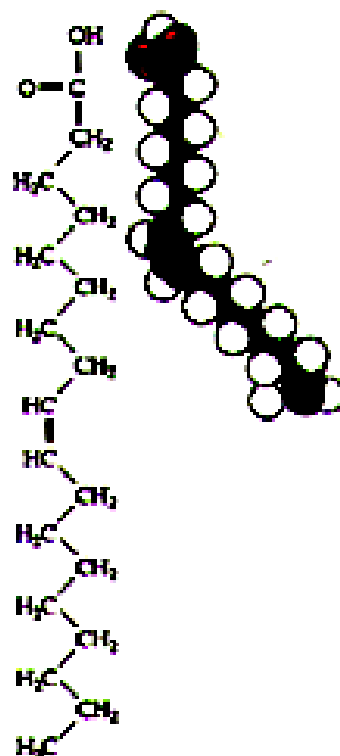
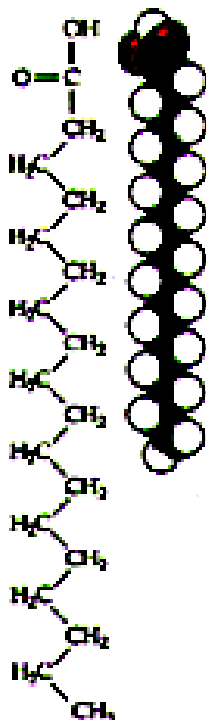
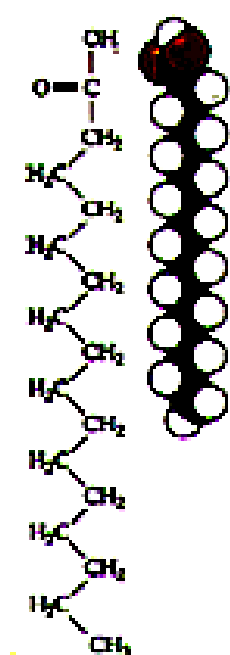


# Zsírsavak

palmitinsav ( $C_{16}$ )

sztearinsav ( $C_{18}$ )

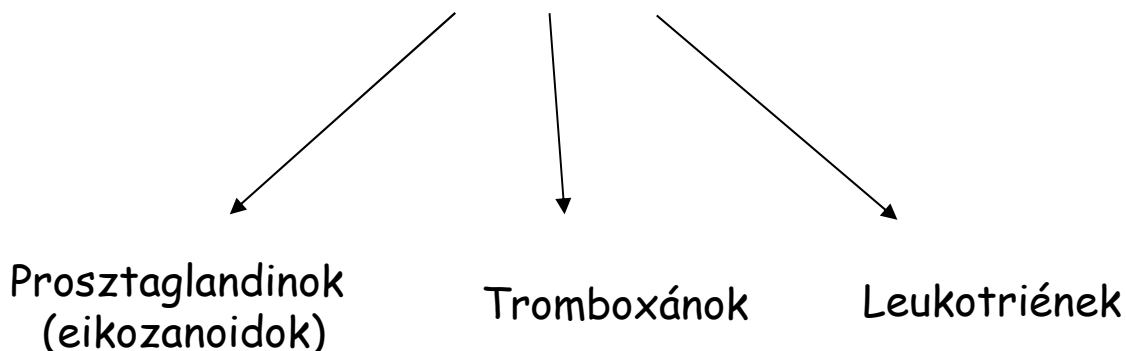
olajsav ( $C_{18}$ )



Some fatty acids in natural fats

<i>Number of carbon atoms</i>	<i>Condensed structure</i>	<i>Name</i>	<i>Source</i>
4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	Butyric acid	Butter
6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	Caproic acid	Butter
8	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	Caprylic acid	Coconut oil
10	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	Capric acid	Coconut oil
12	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	lauric acid	Palm kernel oil
14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	Myristic acid	Oil of nutmeg
16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	palmitic acid	Palm oil
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	Stearic acid	Beef tallow
16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Palmitoleic acid	Butter
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Oleic acid	Olive oil
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Linoleic acid	Soybean oil
18	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	Linolenic acid	Linseed oil

## O-tartalmú zsírsavak származékok



### 1. Prostaglandinok (eikozanoidok)

Izolálás: ondóból, U. von Euler, Svédország, 1930-as évek



hidroxi-karbonsav

Szerkezet: Sune Bergström, Jon Sjövall, Svédország (~1960)  
(MS, GC)

Bioszintézis: Bengt Samuelson, D.A. van Dorp (~1965)

Új tagok: tromboxán, prostaciklin, leukotriének (~1970)

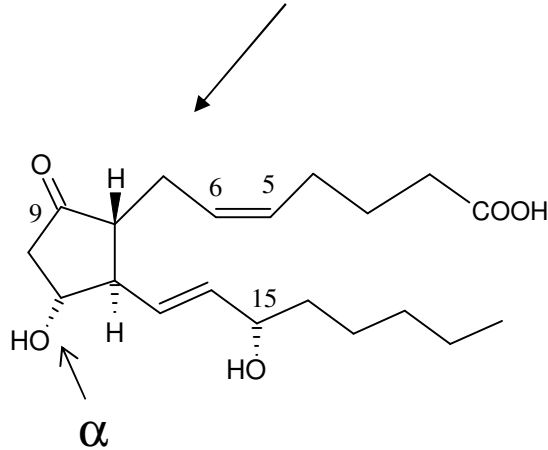
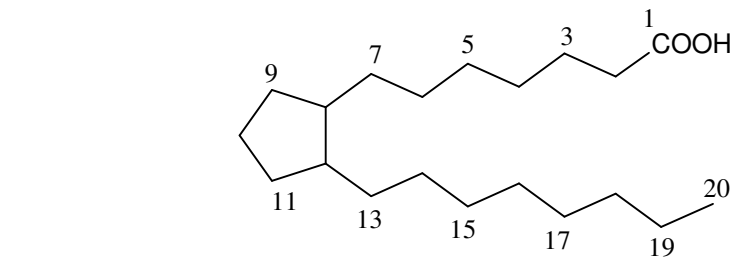
Nobel-díj S. Bergström, B. Samuelson, J.R. Vane (1983)

Elnevezés: „prosztatából származó” (de: here, más szervek)



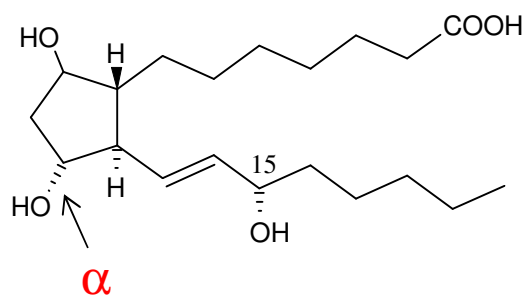
## Felosztás, szerkezet

- 20 szénatom  
karbonsav
- 5-ös gyűrű
- OH a C15 pozícióban



PGE<sub>2</sub>

E: 9-oxo, 11-hidroxi

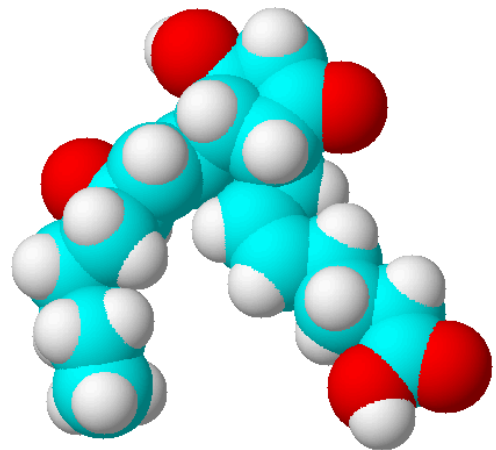
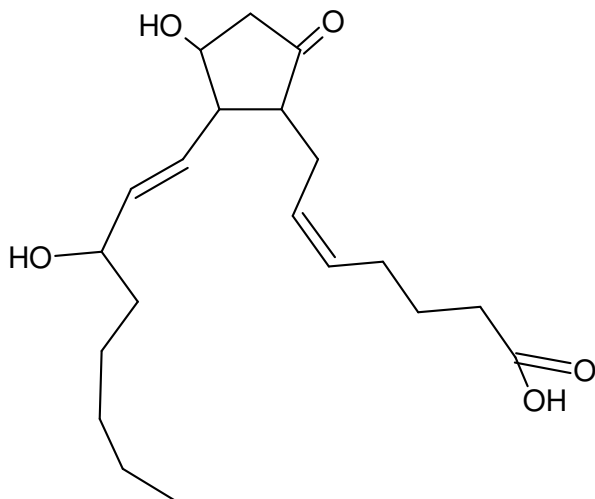


PGF<sub>1a</sub>

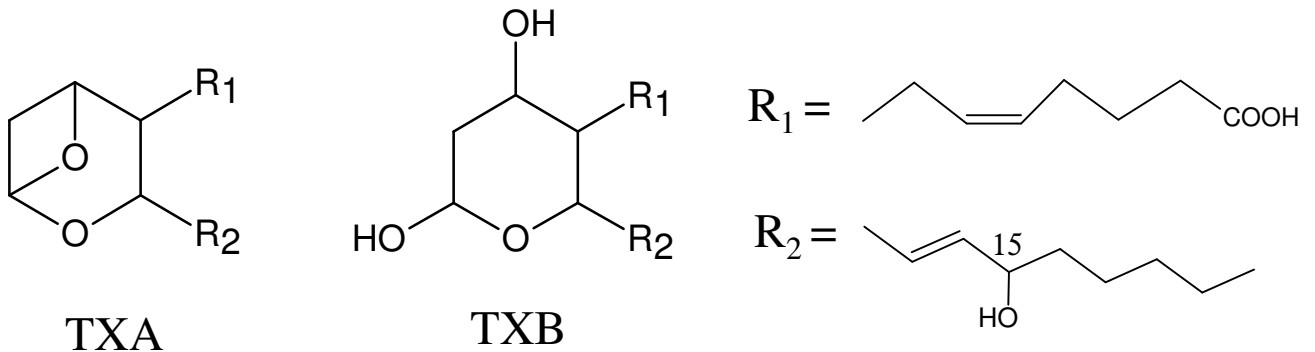
F: 9,11-dihidroxi

PG1: transz  $\Delta^{13}$ ; PG2: transz  $\Delta^{13}$ , cisz  $\Delta^5$ ; PG3: t  $\Delta^{13}$ , c  $\Delta^5$ , c  $\Delta^{17}$

## Térszerkezet PGE<sub>2</sub>



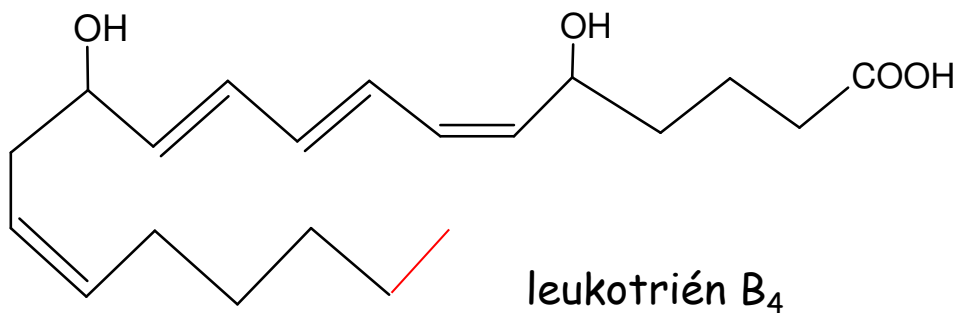
## 2. Tromboxánok (thrombocytaból izoláltak)



oxángyűrű

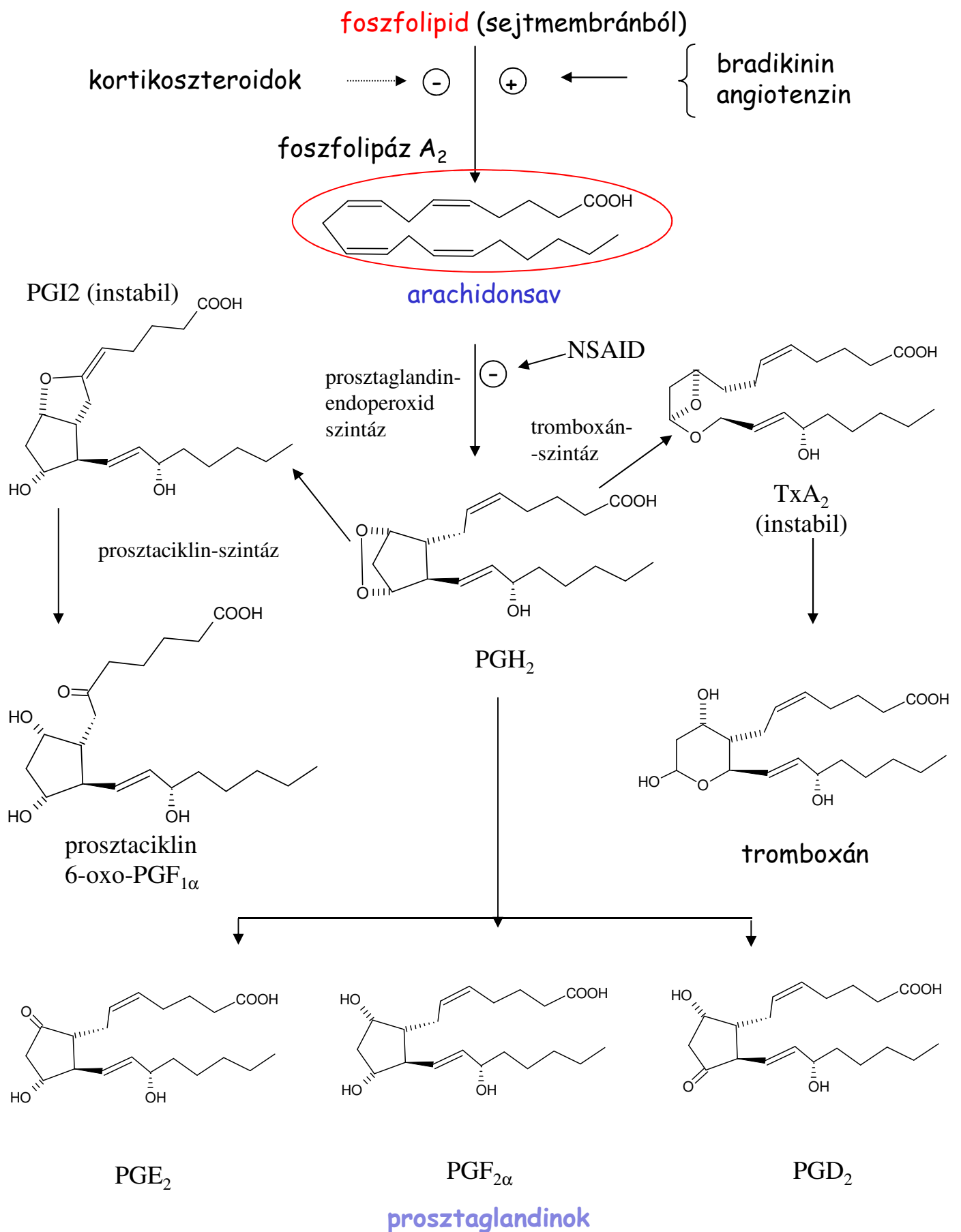
Funkció: thrombocytta aggregációt serkent  
koszorúér összehúzódás,  
vérnyomás növekedés

## 3. Leukotriének

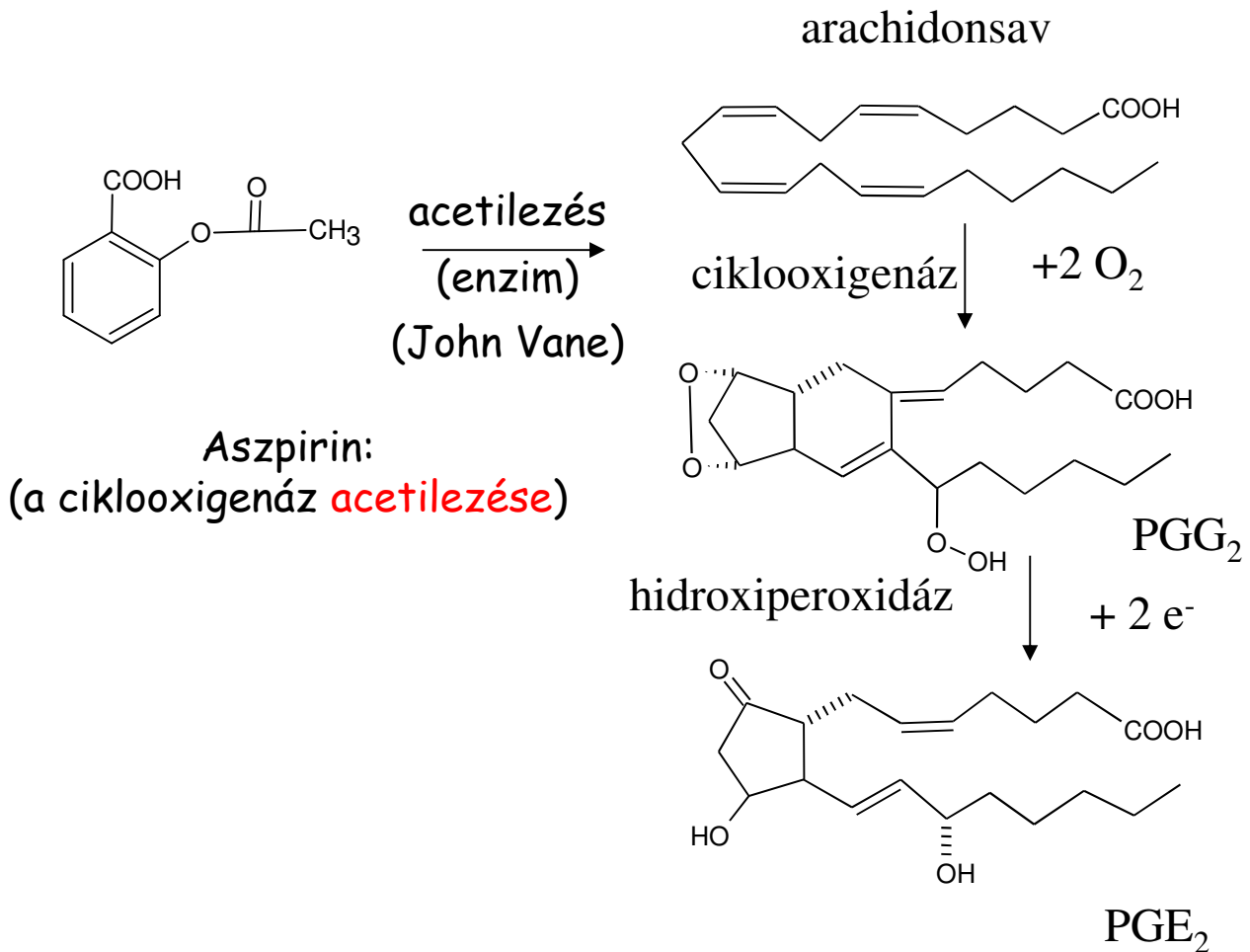


Stabilitás:  $t_{1/2}$  PGG<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O, 37°C) = 5 min  
 $t_{1/2}$  TXA<sub>2</sub> = 30-40 sec

# Prostaglandin biosynthesis



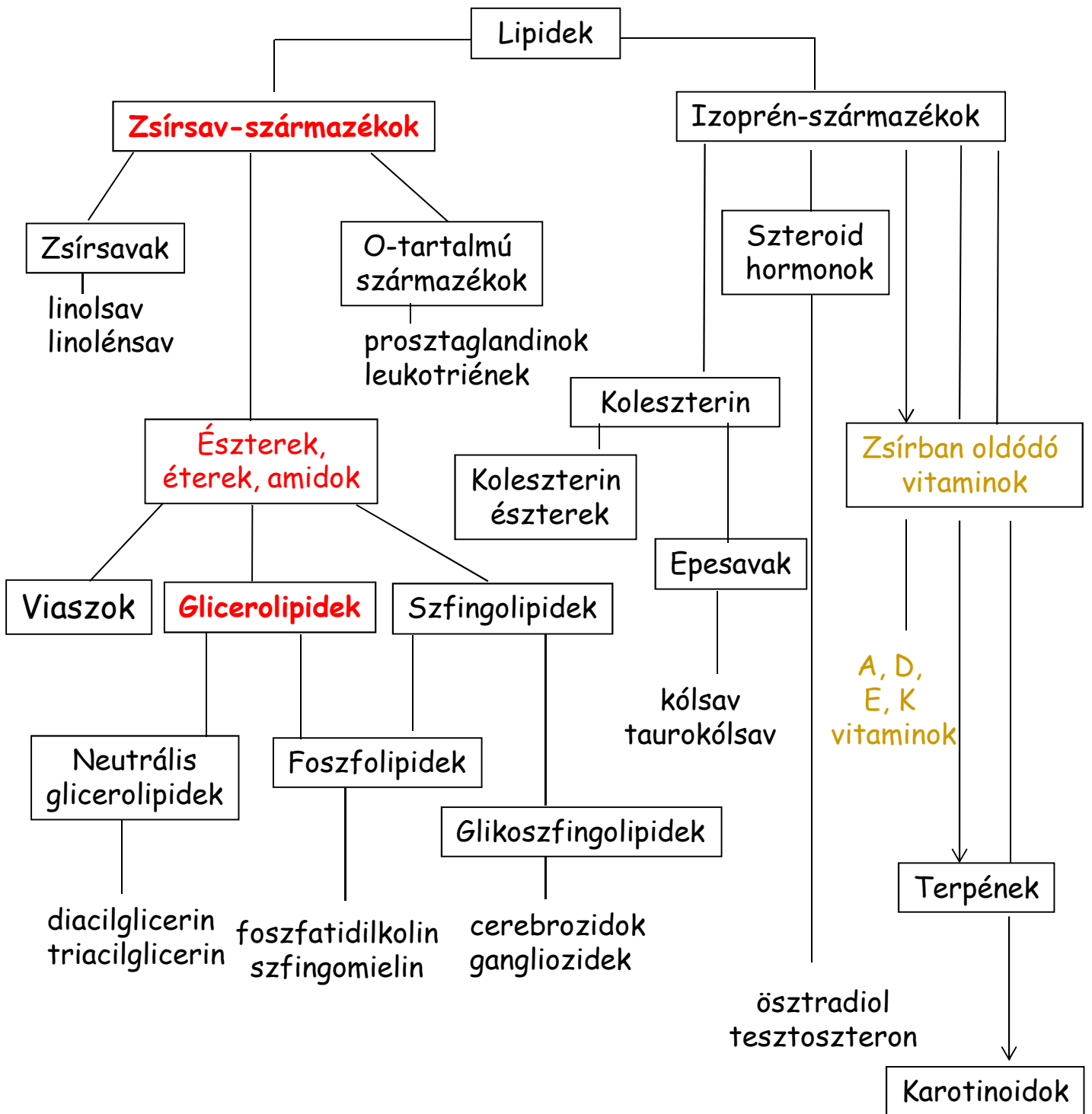
## NSAID hatás mechanizmusa



### PG funkciók:

- „helyi” hormonhatás (gyors lebomlás)
- PGE<sub>1</sub> akadályozza a cAMP-szint emelkedését
- intracelluláris Ca<sup>2+</sup>-szint emelése

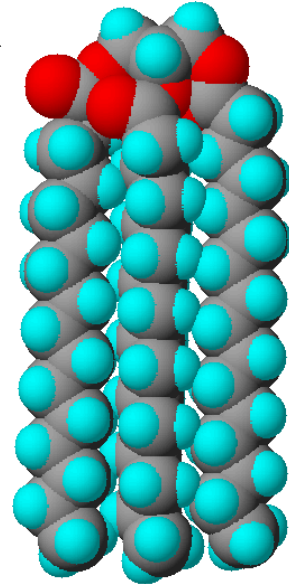
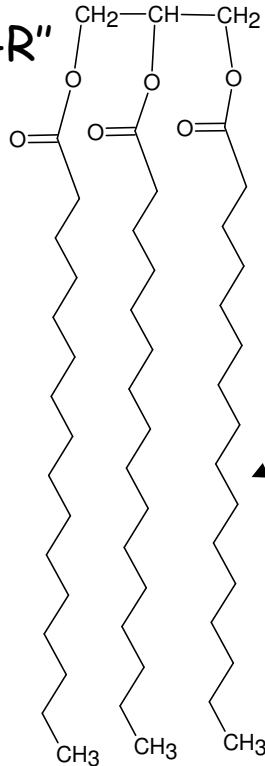
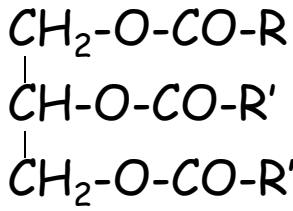
# Egyszerű lipidek



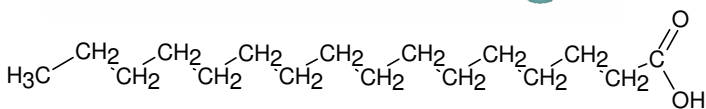
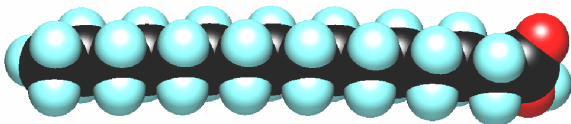
# 1. Neutrális glicerolipidek

## A. triacil-glicerin-észterek

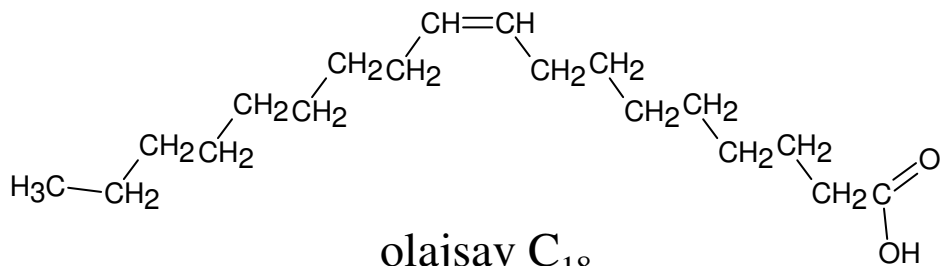
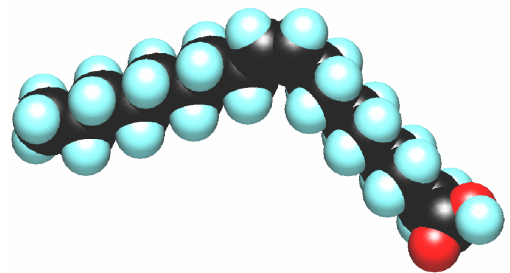
R = C<sub>n</sub> n = 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23  
 R = telített, telítetlen



Példák: (R)



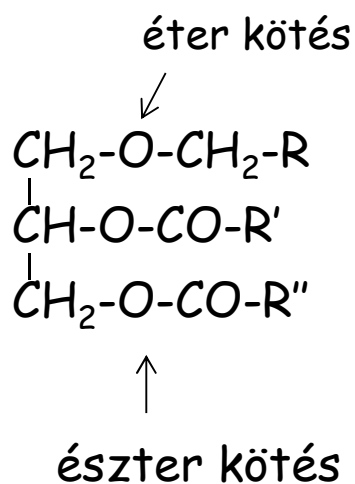
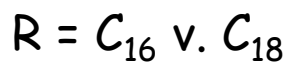
palmitinsav



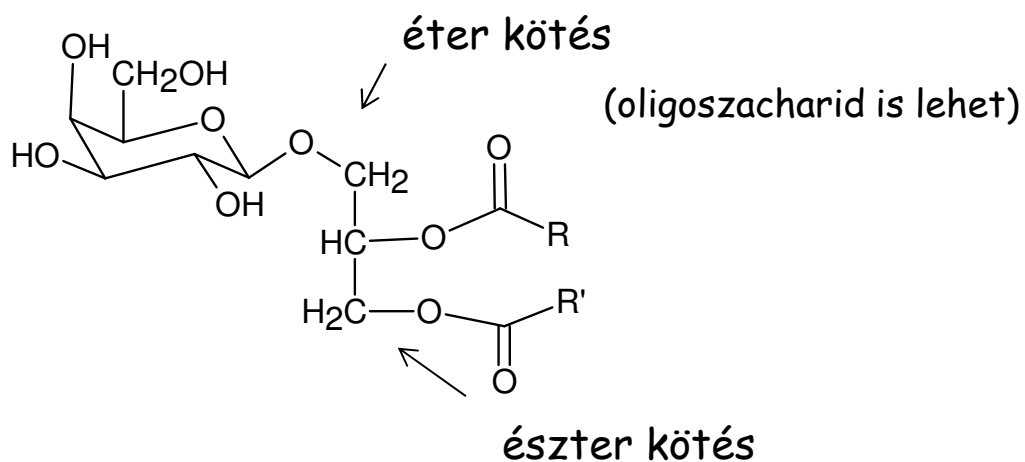
olajsav C<sub>18</sub>

Esszenciális zsírsavak (lásd ott)

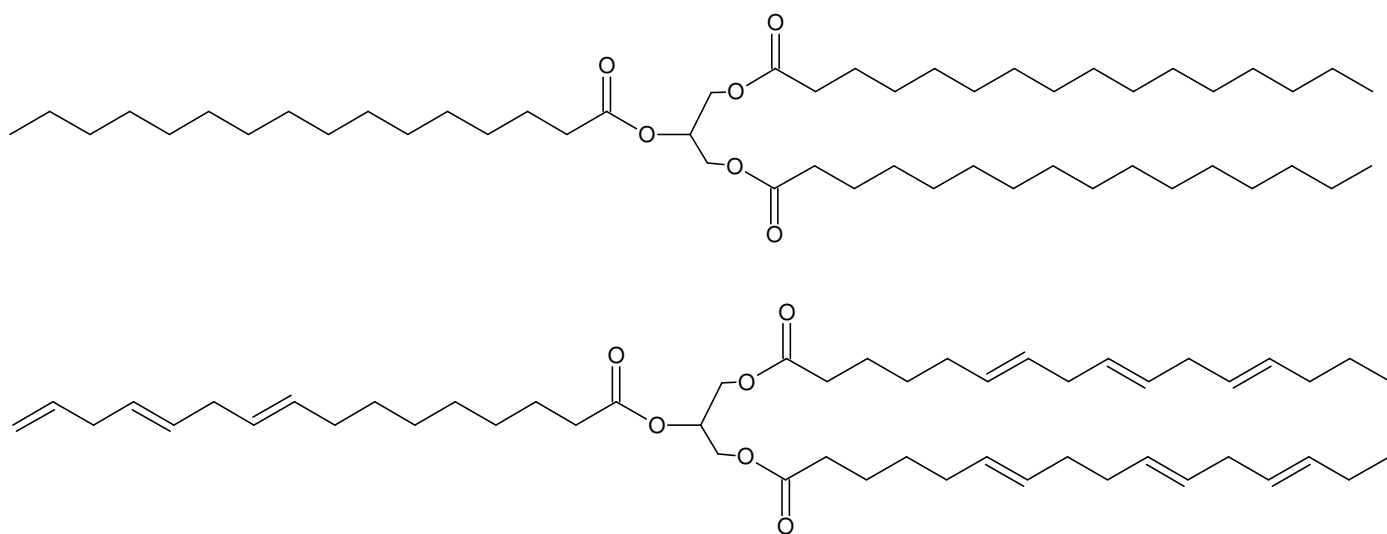
## B. alkil-diacil-glicerinek



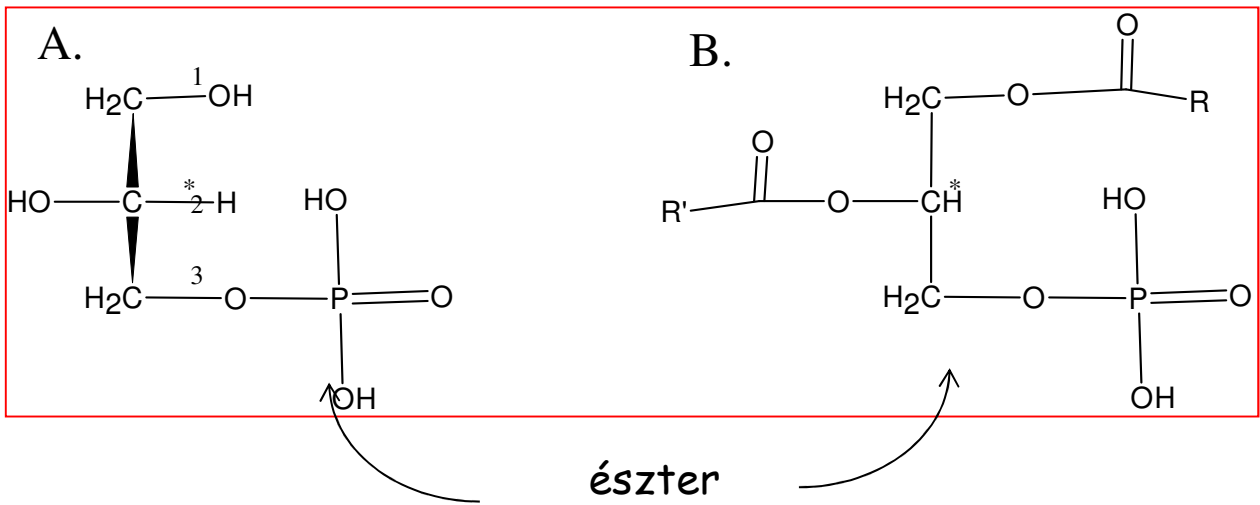
## C. glikozidil-diacil-glicerinek



## Összegzés

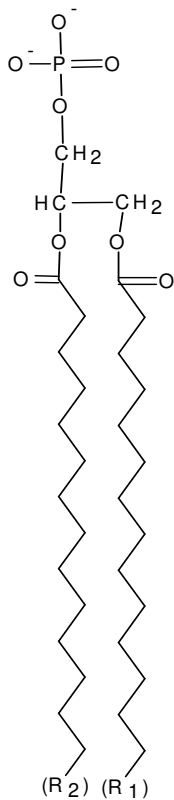


## 2. Foszfolipidek

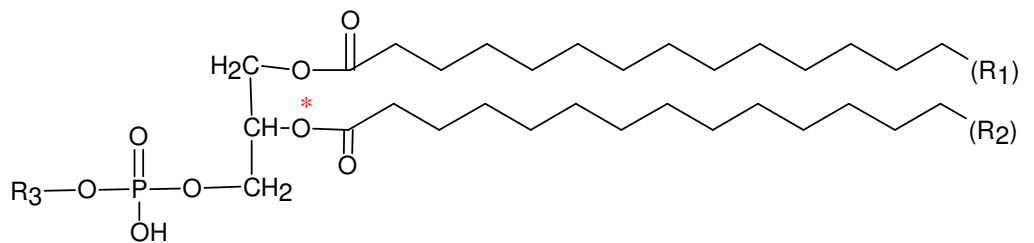


L-glicerin-3-foszfát  
kulcsvegyület - bioszintézis

foszfatidsav  
[diacilglicerin-3-foszfát]

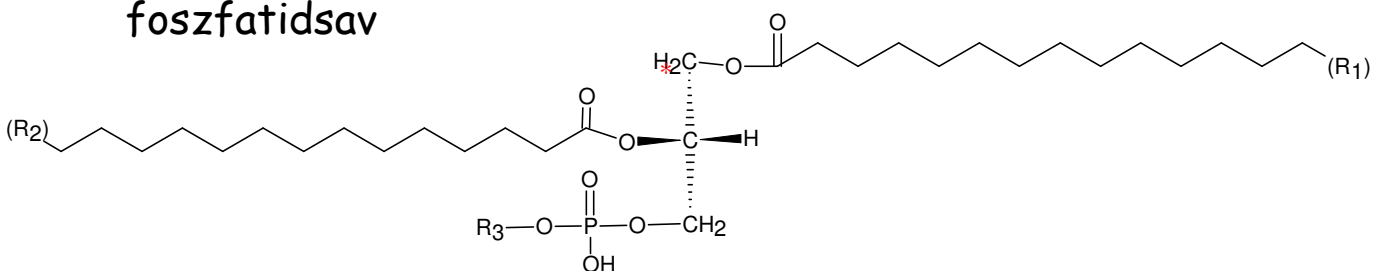


„szokásos” ábrázolás



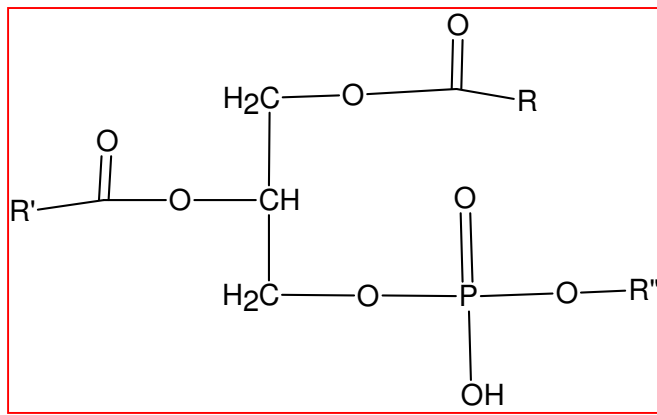
Az L-izomer sztereokémiai ábrázolása

foszfatidsav

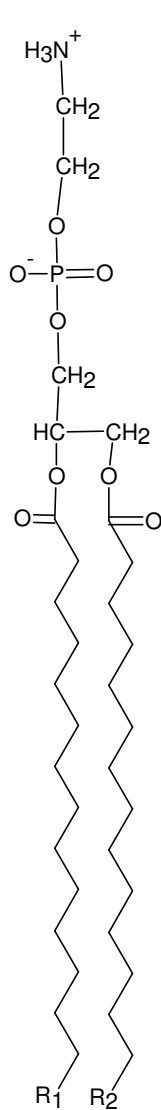




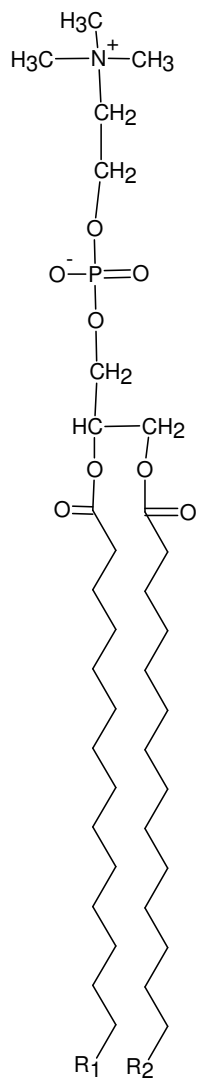
C.



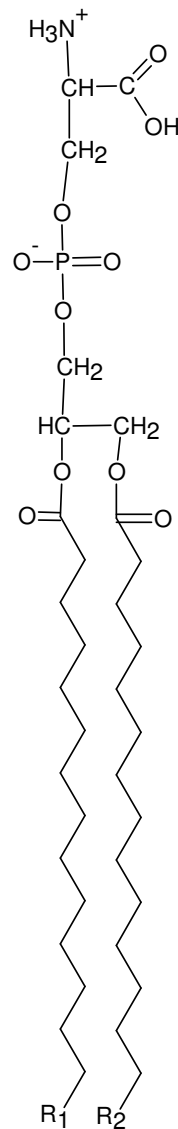
R'' = etanolamin  
kolin  
szerin  
inozitol



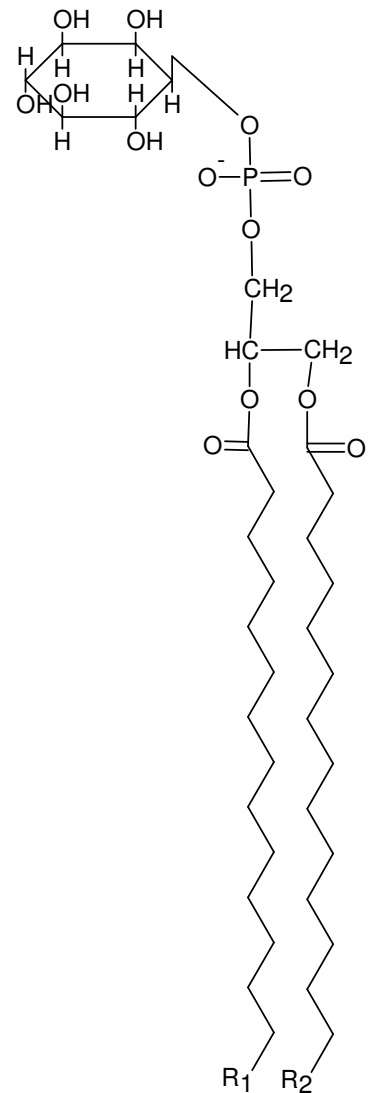
foszfatidil-  
-etanolamin  
(kefalin)



foszfatidil-  
-kolin  
(lecitin)

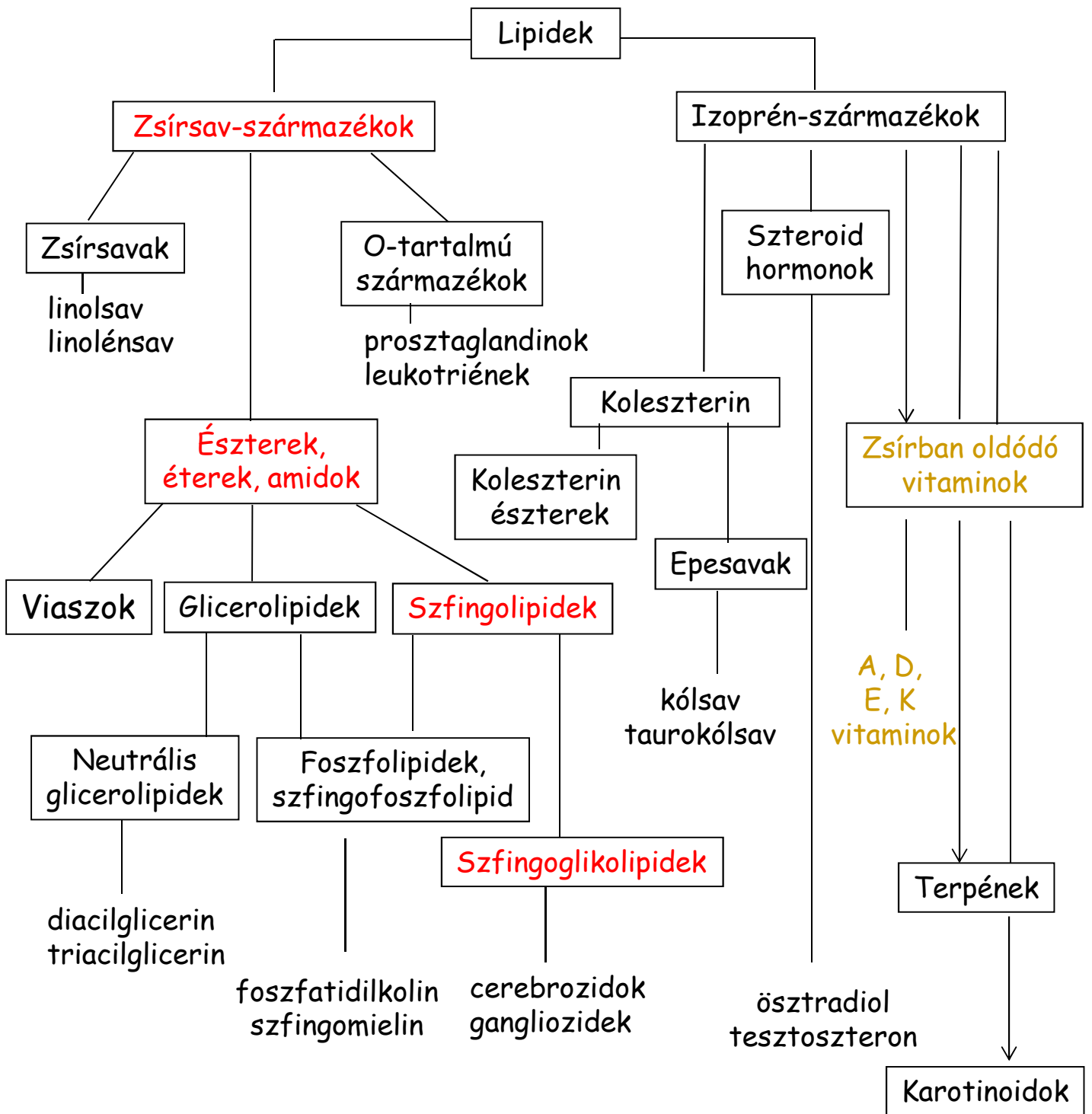


foszfatidil-  
-szerin



foszfatidil-  
-inozitol

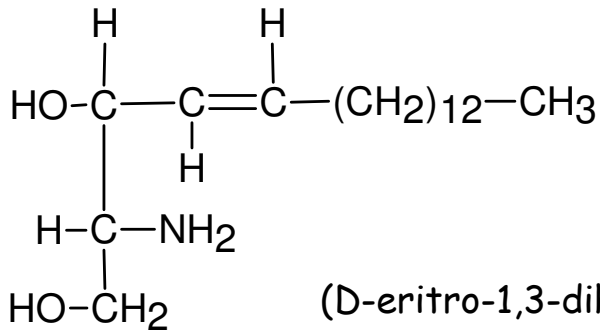
# Egyszerű lipidek



### 3. Szingolipidek

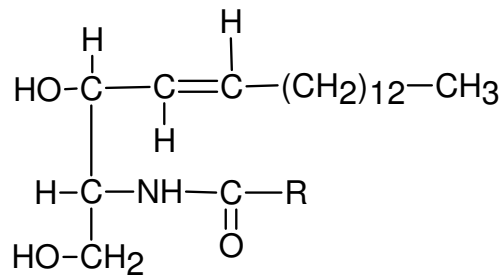
Mielinalkotók, axonvédők („szigetelők“)

Alkohol komponens: nem glicerín, hanem a szfingozin, kb. 60 féle



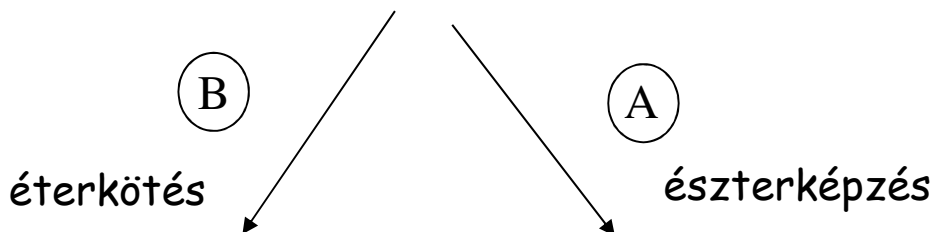
Szfingozin  
(D-eritro-1,3-dihidroxi-2-amino-transz-4-oktadecén)

acilezés



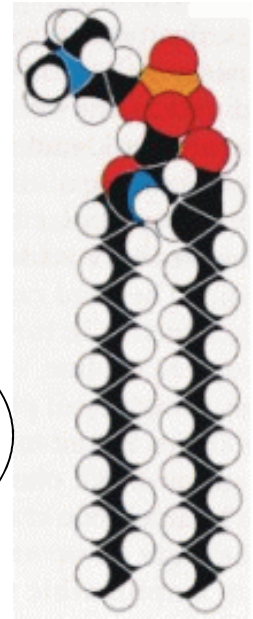
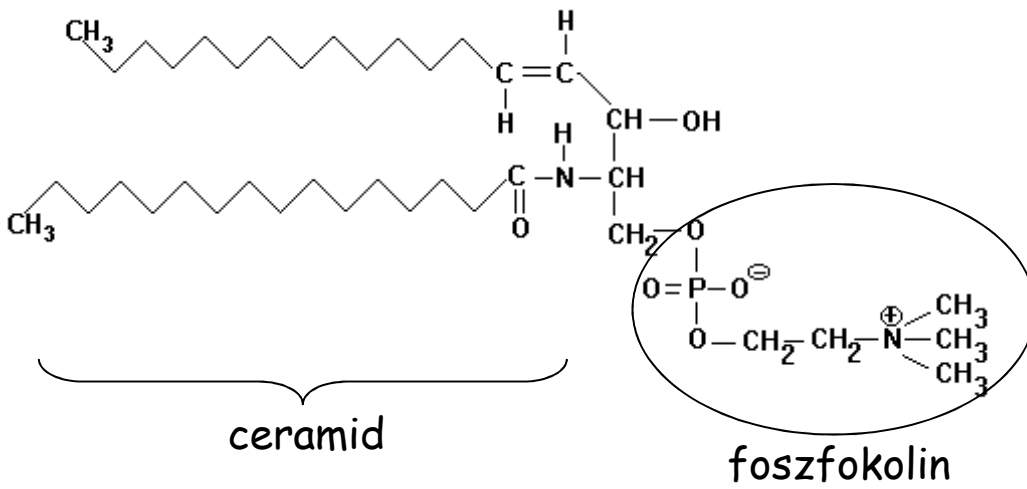
R = szénhidrogén

ceramid



(A)

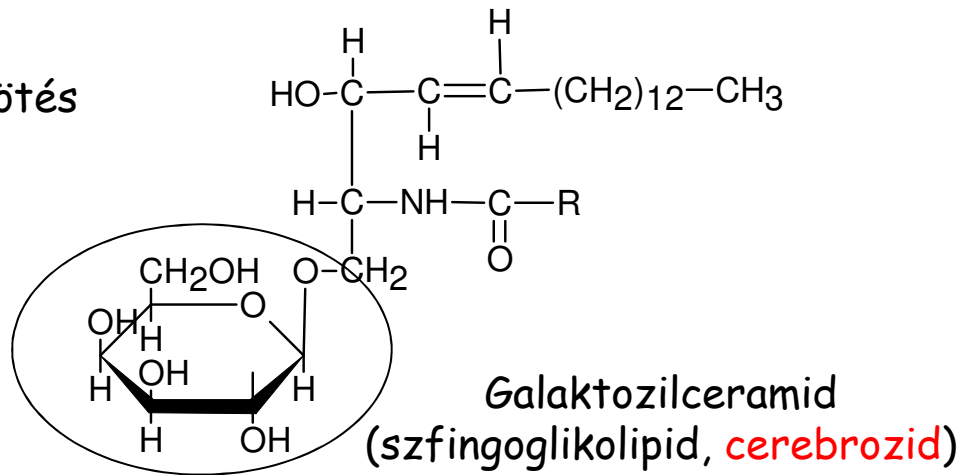
### észterképzés



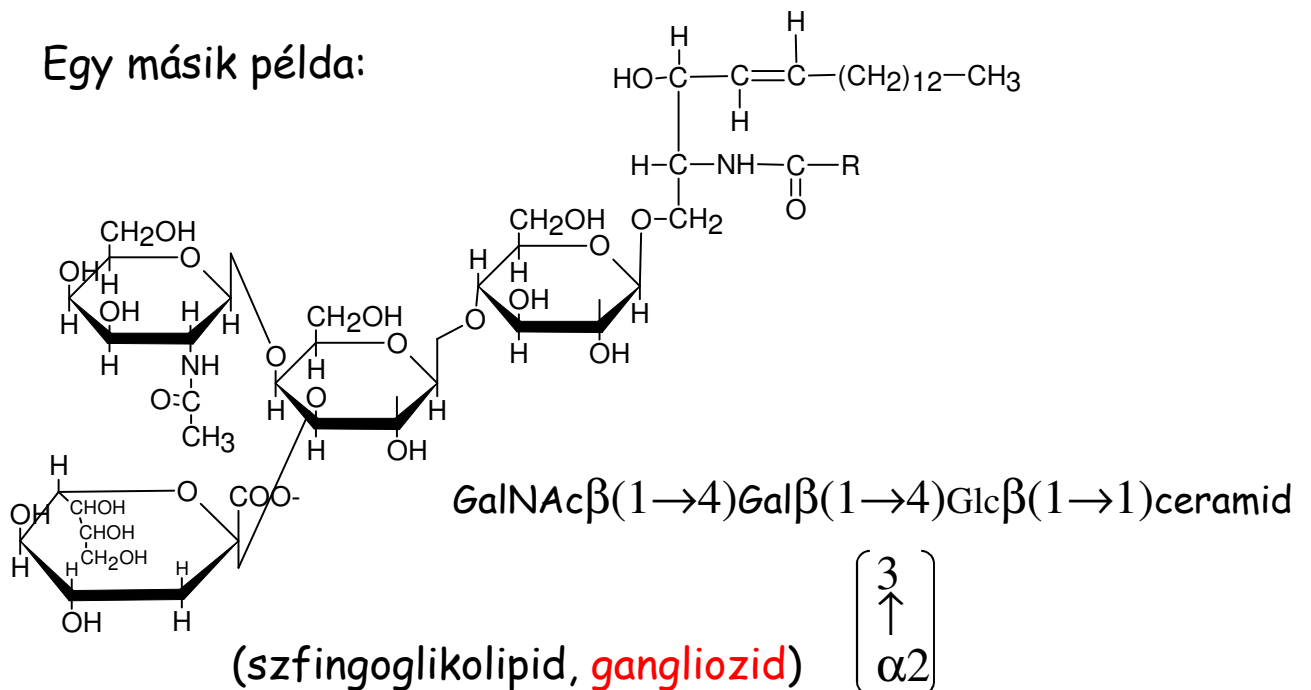
### Szfingomielin (szfingofoszfolid)

(B)

### éterkötés



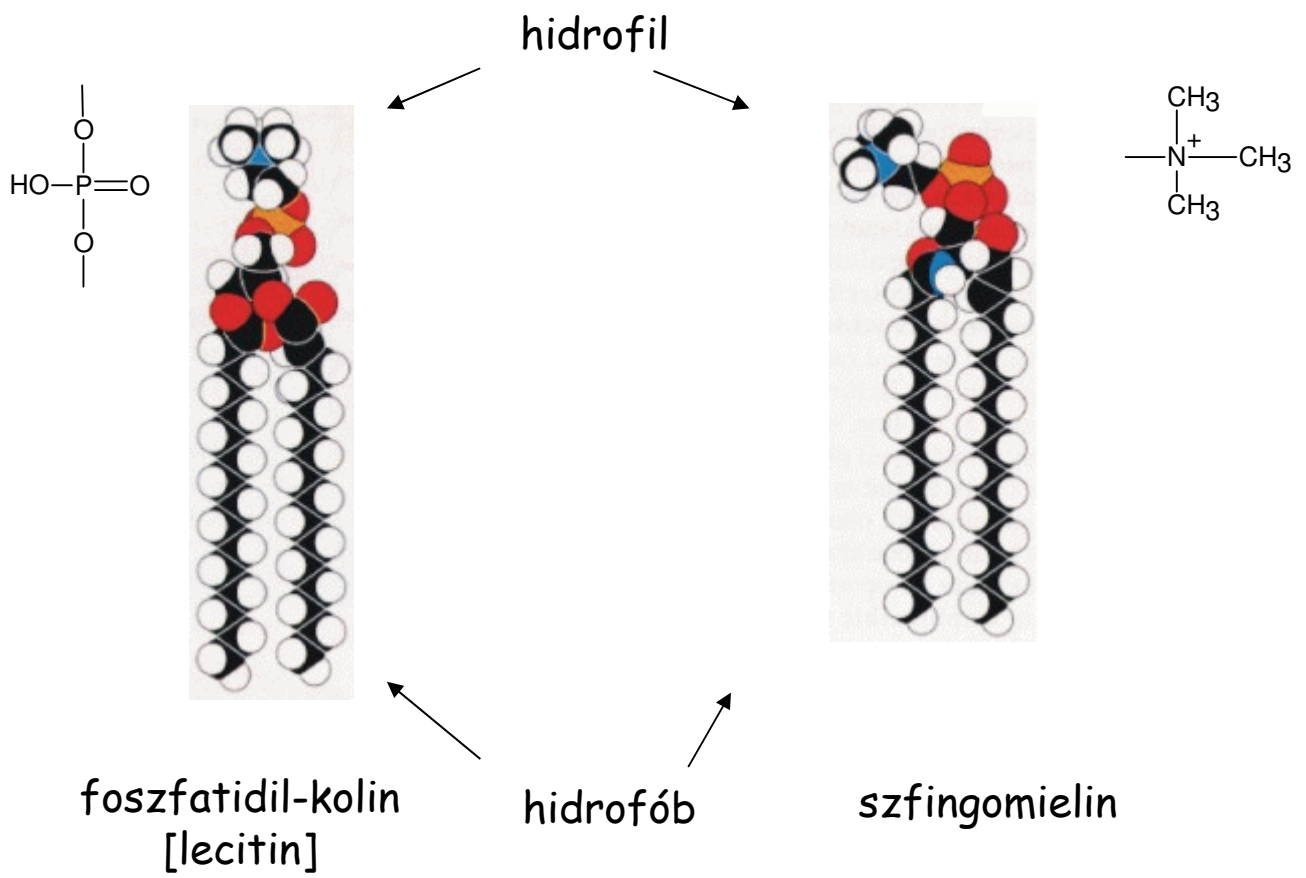
Egy másik példa:



$$\left[ \begin{array}{c} 3 \\ \uparrow \\ \alpha 2 \end{array} \right]$$

Sia

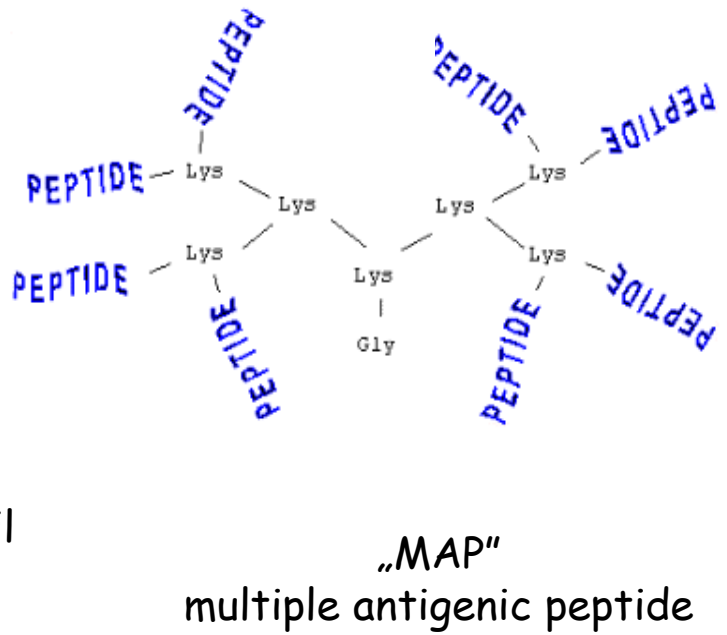
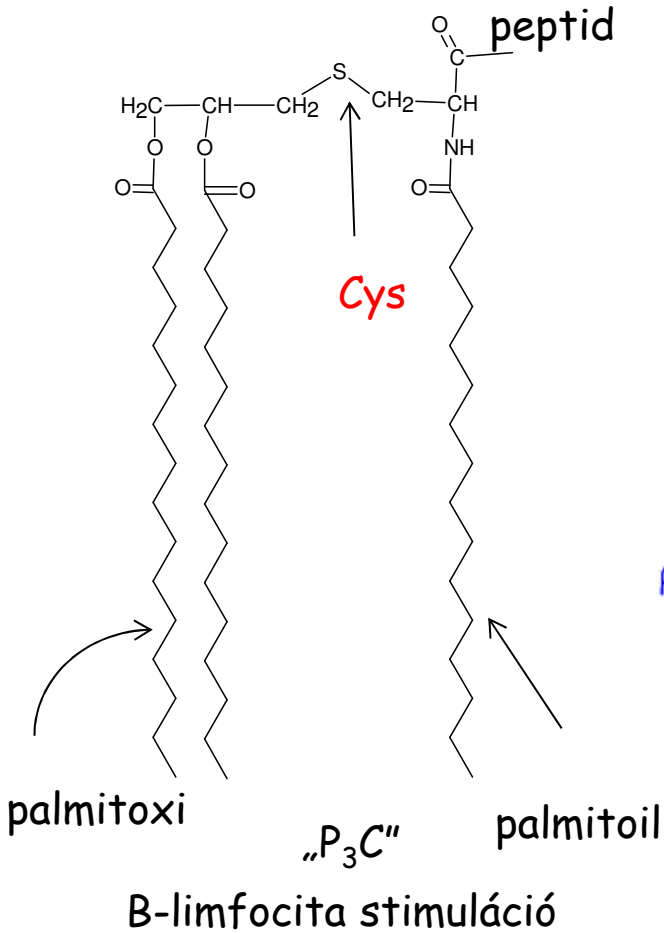
# Amfipatikus szerkezet



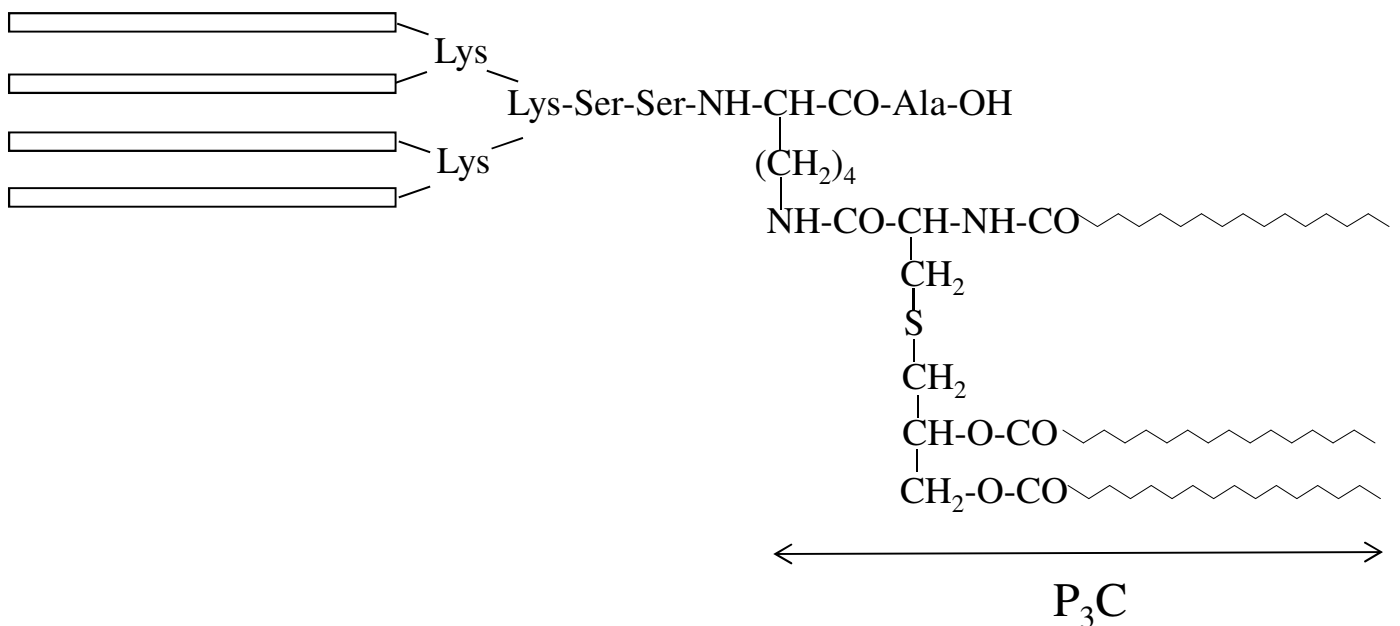
# Összetett lipidek

Lipopeptidek

Lipoproteinek



## Modern adjuvans (alkalmazás)



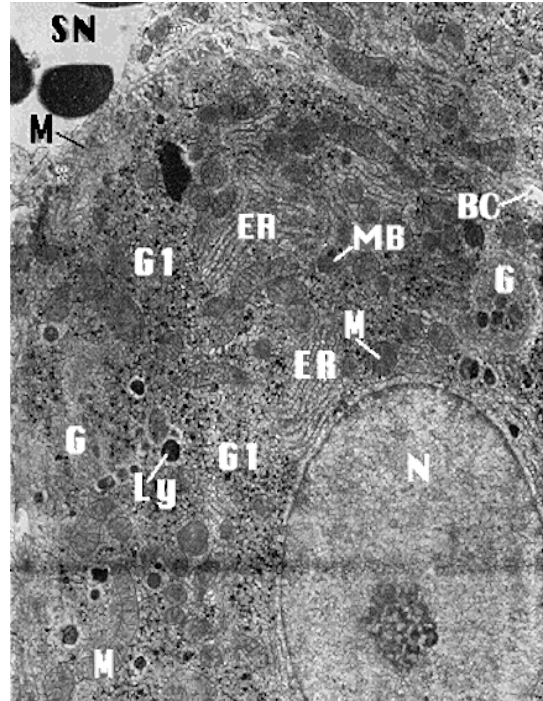
# Lipoproteinek

Lipidekből és fehérjékből álló „cseppecskék”

Felosztás: - sűrűség  
- protein

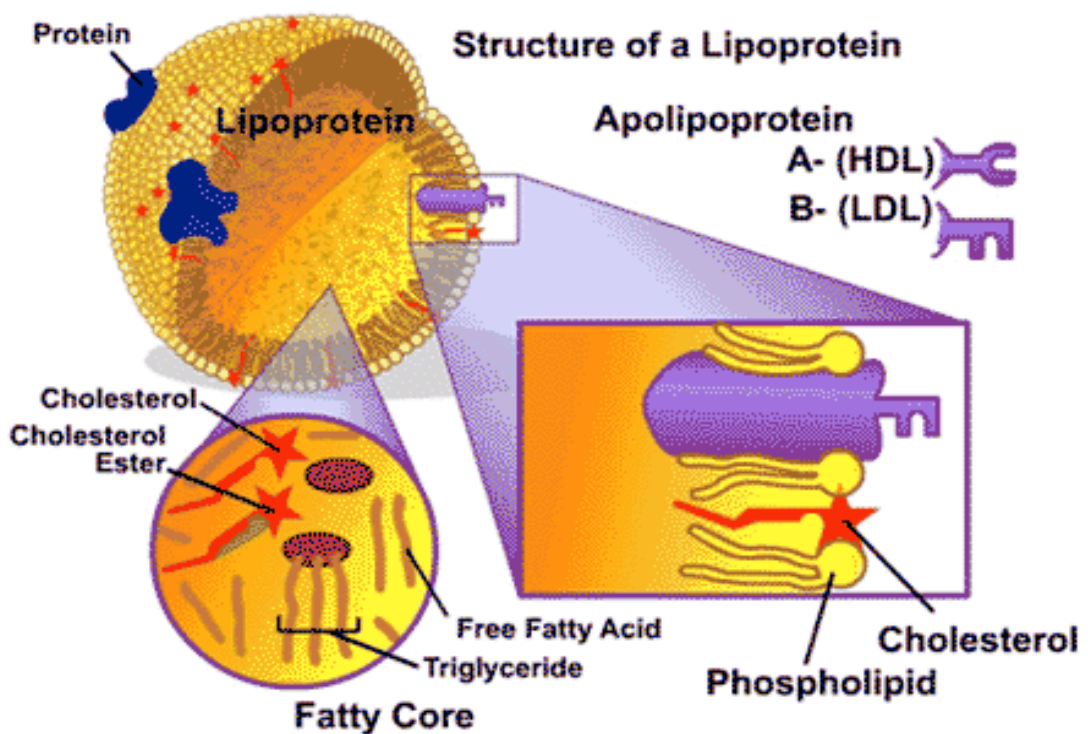
Bioszintézis: máj, vékonybél

Funkció: lipid transzport  
szolubilizálás



Szerkezet:

májsejt részlet  
VLDL szintézis



## Lipoproteinek


### jellemzők

	chylomicron *	VLDL	LDL	HDL
sűrűség [g/ml]	<0,95	0,95- 1,006	1,019- 1,063	1,063- 1,210
átmérő [nm]	500-1000	30-70	20-25	10-15
			„rossz”	vs „jó”

### alkotórészek [%]

	chylomicron *	VLDL	LDL	HDL
protein	1-2	10	25	33
triglicerid	83	50	10	8
foszfolipid	7	18	22	29
koleszterin + észter	8	22	46	30

\*apoprotein A és B

„jó”, szolubilizálja és szállítja a lerakódott (érfal) koleszterint  
 máj

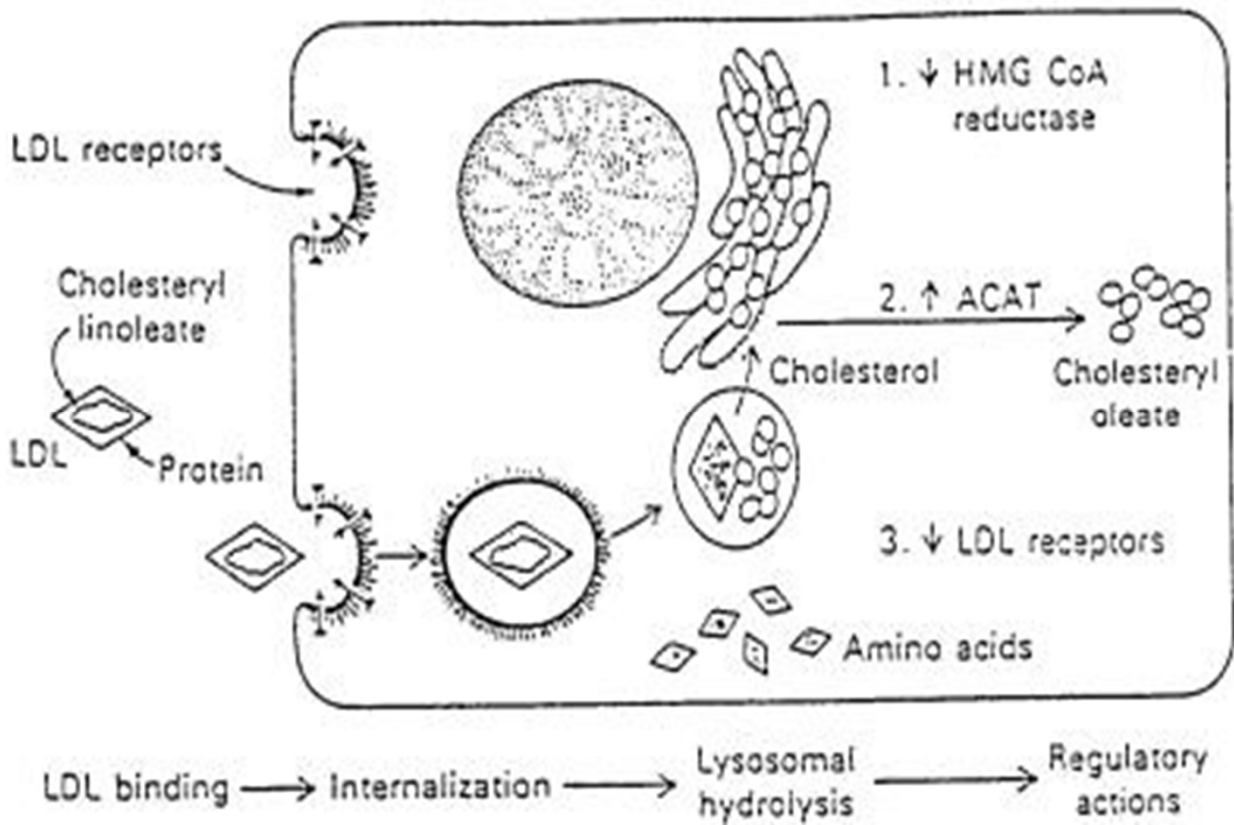
„rossz”, szállít máj  sejtek



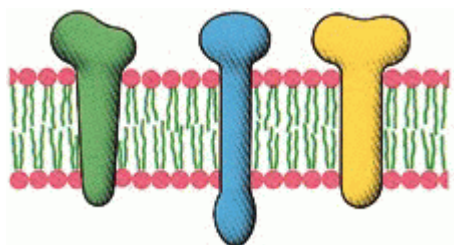
## Néhány lipoprotein

Apoprotein	$M_r$	(mg/100 ml)	
A-I	28.300	130	HDL fő komponense (64%) 245 aminosav, CH $\emptyset$
A-II	17.400	40	HDL (20%) 2 lánc, 77 aminosav, S-S kötés
B		80	LDL fő komponense, nehezen oldható
C-I	7.000	6	57 aminosav
C-II	10.000	3	80-85 aminosav
C-III	9.300	12	79 aminosav, Gal, GalNAc
D	35.000	10	koleszterinészter transzport (HDL)
E	33.000	5	Arg-gazdag

## Lipid-bioszintézis - LDL transzport

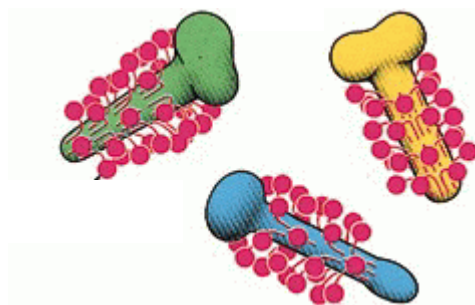


# Detergensek

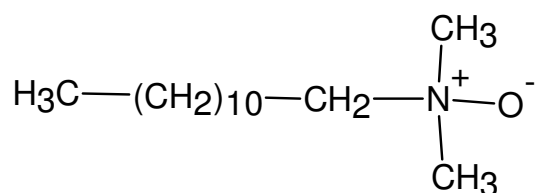


intakt membrán

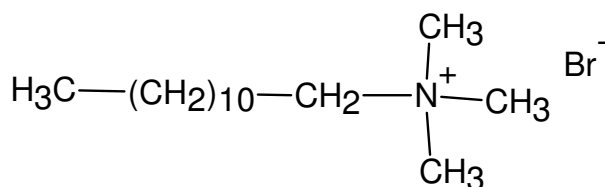
detergens



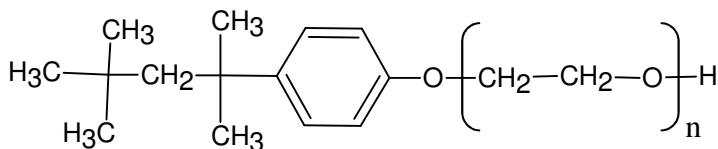
elroncsolt membrán



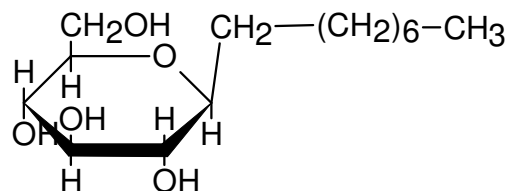
dodecil-dimetilaminoxid  
[DDAO]



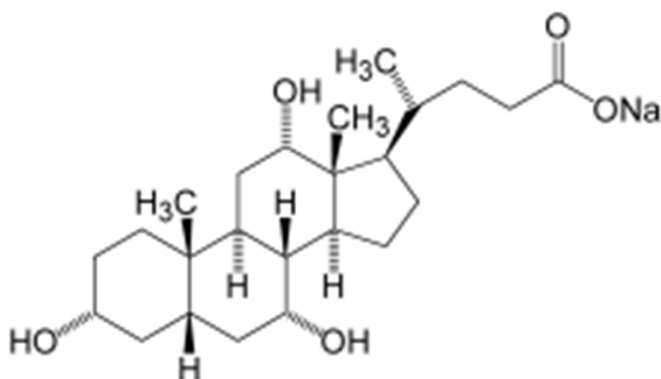
dodecil-trimetilammóniumbromid  
[DTAB]



polioxietilén-*p-t*-oktilfenol  
[triton X család]



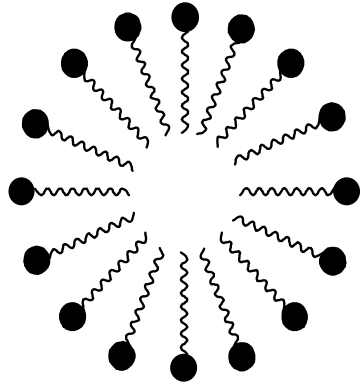
oktil-β-glikozid



nátrium-kolát

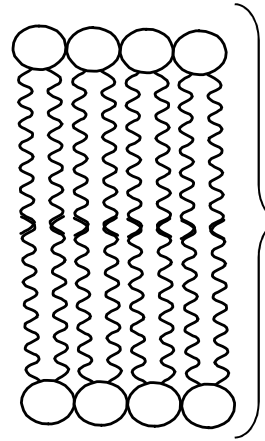
# Lipid membránok

Az alkotó lipid hatása a szerkezetre



Micella

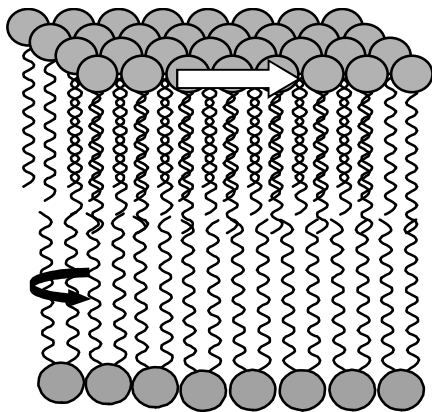
Zsírsav „egy láb”



Kettős réteg

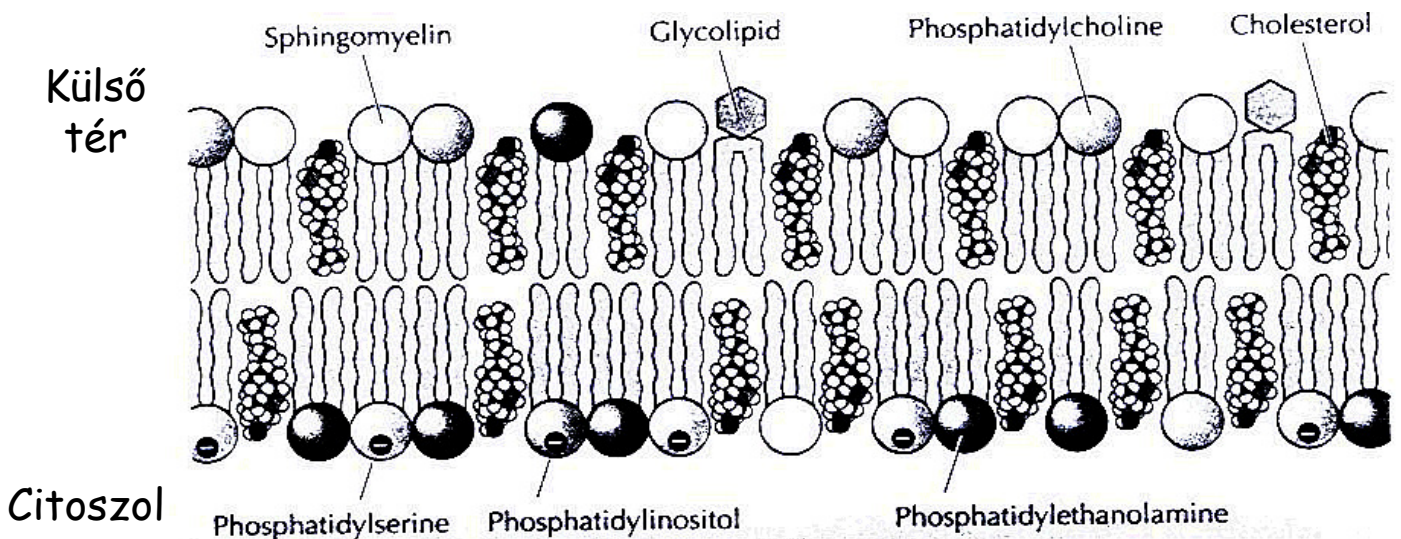
Foszfolipid „két láb”

Mozgás a kettősrétegben

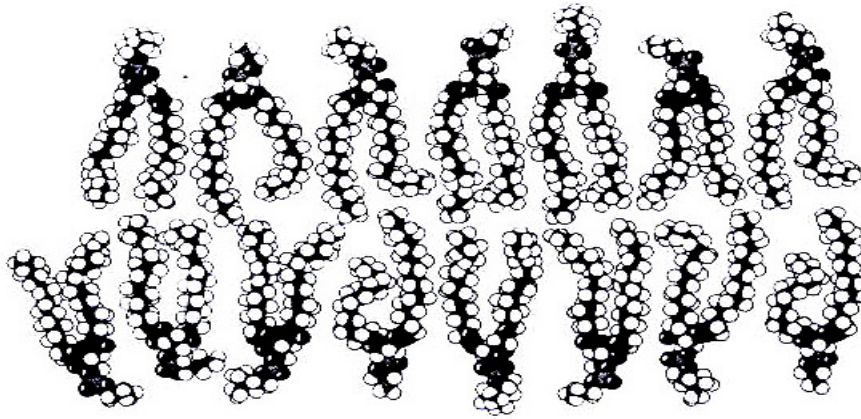


1. Forgás (rotáció)
2. Egyenes vonalú (pl. laterális)

## Plazma membrán

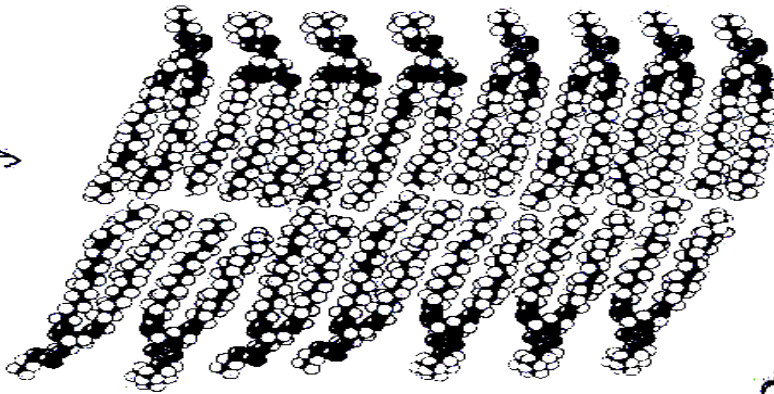


## Hőmérséklet hatása ( $T_c$ )



„Magas” hőmérséklet

(Foszfatidil-kolin,  
foszfatidil-etanolamin)



„Alacsony” hőmérséklet

Proteinek a membránban

- a) Integráns
- b) Transzmembrán
- c) Asszociált

The lively Membranes (1983)  
Cambridge Univ. Press.

