

**BIOINF1110**  
**Einführung in die Bioinformatik**  
**Molekulare Maschinen**  
**Proteinstrukturen und ihre Funktion**

Oliver Kohlbacher  
 Angewandte Bioinformatik  
 Zentrum für Bioinformatik Tübingen

---

---

---

---

---

---

---

---

**Proteine**

ERBERHARD KARLS  
 UNIVERSITÄT  
 TUBINGEN

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zentrales Dogma**

DNA  $\xrightarrow{\text{Transkription}}$  mRNA  $\xrightarrow{\text{Translation}}$  Protein

**Ein Gen = ein Protein**

- Sequenz der DNA bestimmt eindeutig mRNA, mRNA bestimmt eindeutig Sequenz des Proteins, Sequenz des Proteins bestimmt eindeutig die Struktur
- Bekannte Ausnahmen
  - Retroviren: kehren Richtung der Transkription um!
  - Prionen kennen mehr als eine stabile Struktur
  - Spleißvarianten des selben Gens

---

---

---

---

---

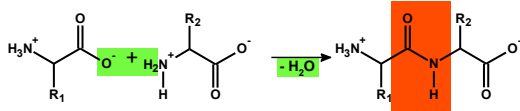
---

---

---

## Peptidbindung

- Amino- und Carbonsäurefunktion können unter **Kondensation** verknüpft werden
- Es entsteht eine **Peptidbindung**:



- Das entstandene **Dipeptid** kann mit weiteren AS verknüpft werden

---

---

---

---

---

---

---

---

## Aminosäuren

- Die 20 proteinogenen AS unterscheiden sich in ihren Seitenketten
- Benennung üblicherweise mit **Ein- oder Drei-Buchstaben-Kürzeln**  
(one letter code, 1LC, three letter code, 3LC)

| Name           | 3LC | 1LC | Name       | 3LC | 1LC |
|----------------|-----|-----|------------|-----|-----|
| Alanin         | Ala | A   | Methionin  | Met | M   |
| Cystein        | Cys | C   | Asparagin  | Asn | N   |
| Asparaginsäure | Asp | D   | Prolin     | Pro | P   |
| Glutaminsäure  | Glu | E   | Glutamin   | Gln | Q   |
| Phenylalanin   | Phe | F   | Arginin    | Arg | R   |
| Glycin         | Gly | G   | Serin      | Ser | S   |
| Histidin       | His | H   | Threonin   | Thr | T   |
| Isoleucin      | Ile | I   | Valin      | Val | V   |
| Lysin          | Lys | K   | Tryptophan | Trp | W   |
| Leucin         | Leu | L   | Tyrosin    | Tyr | Y   |

---

---

---

---

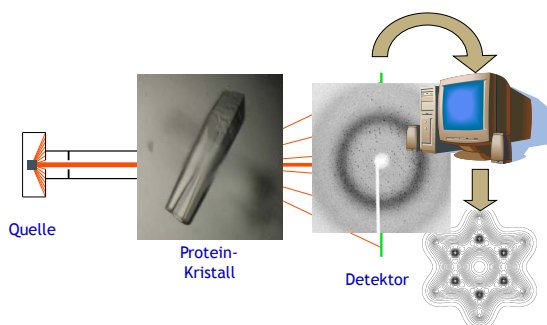
---

---

---

---

## Röntgen-Kristallografie




---

---

---

---

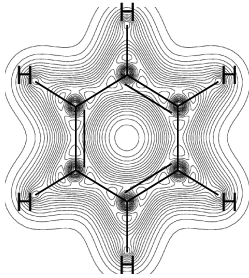
---

---

---

---

## Elektronendichte-Karte



7

---

---

---

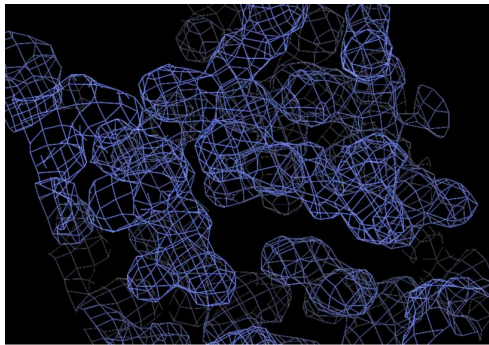
---

---

---

---

## Elektronendichte-Karte



8

---

---

---

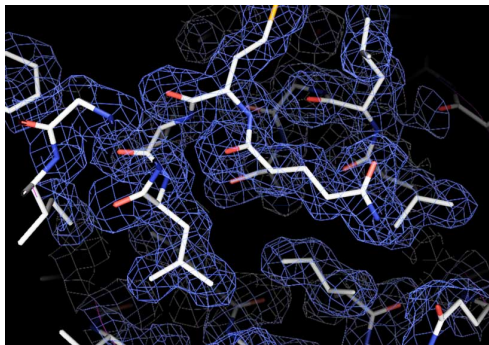
---

---

---

---

## Elektronendichte-Karte



9

---

---

---

---

---

---

---

## Wie sehen Proteine aus?



10

---

---

---

---

---

---

---

## Wie sehen Proteine aus?



11

---

---

---

---

---

---

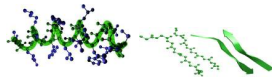
---

## Von der Sequenz zur Struktur

Primärstruktur

Sequenz: ...LGFCYWS...

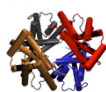
Sekundärstruktur



Tertiärstruktur



Quartärstruktur



12

---

---

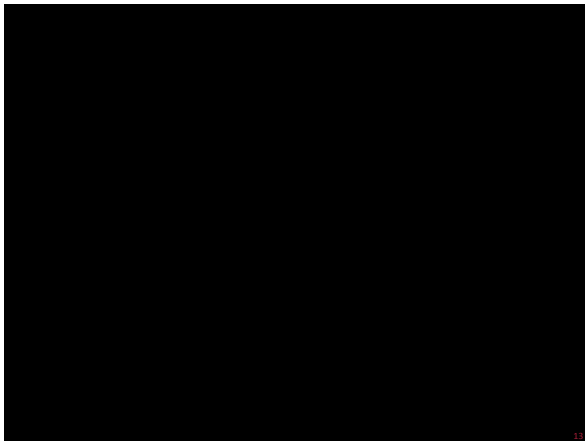
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

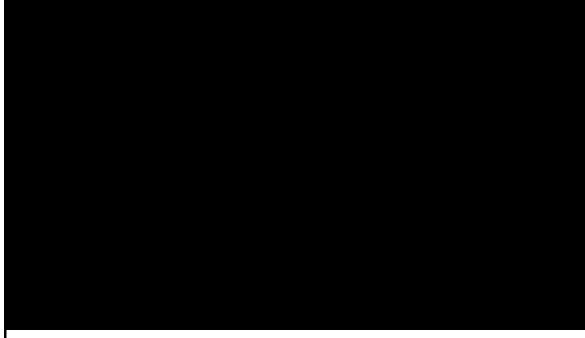
---

---

# Molekulare Maschinen

ERBERHARD KARLS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN





<http://molekulare.maschinen.uni-tuebingen.de/>

---

---

---

---

---

---

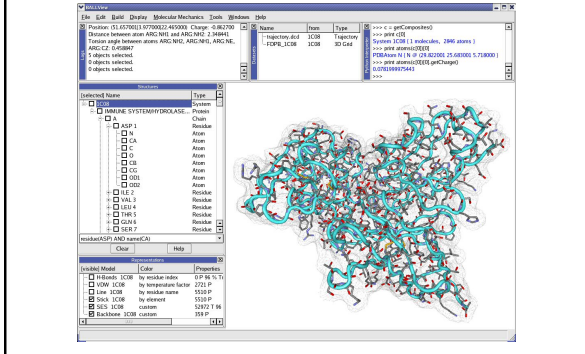
---

---

# BALLView

ERBERHARD KARLS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN





---

---

---

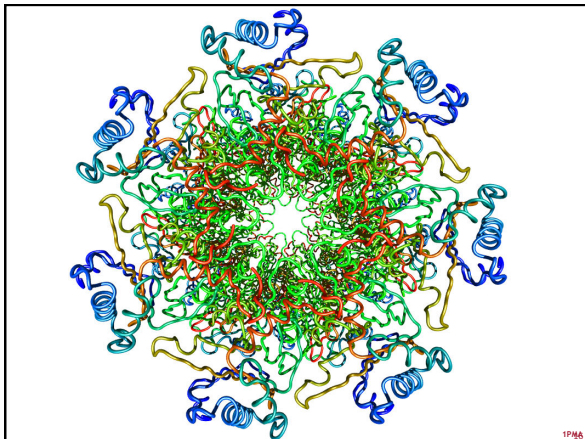
---

---

---

---

---




---

---

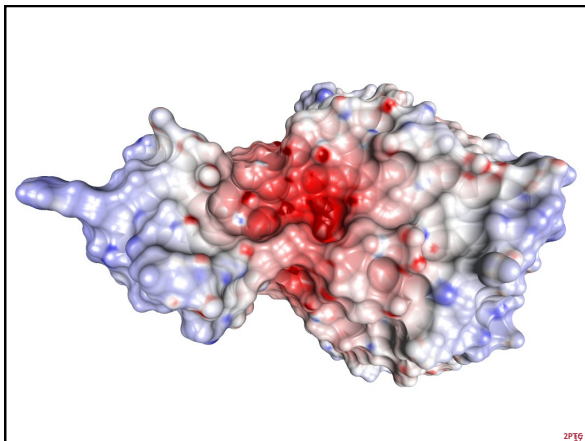
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

## Molekülmechanik

- **Molekülmechanische Methoden** versuchen molekulare Wechselwirkungen mit einfachen Näherungsansätzen zu modellieren
- Sogenannte **Kraftfelder** weisen dabei jeder Anordnung der Atome in einem Molekül (Konformation) eine Gesamtenergie zu
- Ein beliebtes Kraftfeld ist **AMBER - Assisted Model Building with Energy Refinement**
- Fünf Energiebeiträge
  - Dehnung/Stauchung von Bindungslängen
  - Deformation von Bindungswinkeln
  - Torsionen um Einfachbindungen
  - Van-der-Waals-Wechselwirkung
  - Wechselwirkung zwischen Ladungen

---

---

---

---

---

---

---

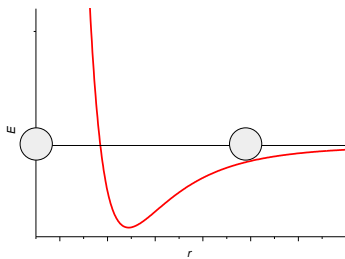
## AMBER

$$\begin{aligned}
 E &= E_{\text{stretch}} + E_{\text{bend}} + E_{\text{tors}} + E_{\text{vdW}} + E_{\text{ES}} \\
 &= \frac{1}{2} \sum_{(i,j) \in B} k_b^{IJ} (r_{ij} - r_0^{IJ})^2 \\
 &+ \frac{1}{2} \sum_{(ijk) \in A} k_a^{IJK} (\phi_{ijk} - \phi_0^{IJK})^2 \\
 &+ \frac{1}{2} \sum_{(ijkl) \in T} k_t^{IJKL} (1 + \cos(n^{IJKL} \tau - \tau_0^{IJKL})) \\
 &+ \sum_{i < j} \left( \frac{A^{IJ}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C^{IJ}}{r_{ij}^6} \right) + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}
 \end{aligned}$$

19

## Modellsystem

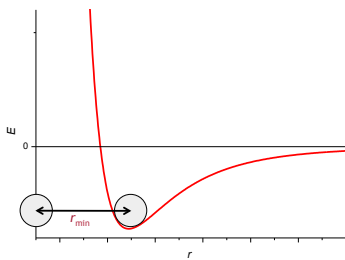
- Zwei Atome an Positionen  $r_1$  und  $r_2$
- Wir kennen die Energiefunktion  $E(R)$



20

## Modellsystem

- System versucht minimale Energie anzunehmen
- **Attraktive Wechselwirkung** = anziehende Kraft!



21

## Grundgrößen

Bewegung eines Teilchens wird beschrieben durch

- Ort  $\mathbf{r}$
- Geschwindigkeit  $\mathbf{v}$
- Beschleunigung  $\mathbf{a}$

in Abhängigkeit von der Zeit  $t$ .

Dabei gilt:

$$\mathbf{v} = \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{r} = \dot{\mathbf{r}}$$

$$\mathbf{a} = \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{v} = \frac{\partial^2}{\partial t^2} \mathbf{r} = \ddot{\mathbf{r}}$$

22

---

---

---

---

---

---

---

---

## Newtonsche Axiome

### 1. Newtonsches Axiom (N1) - Trägheitsgesetz

Jeder Körper verharrt im Zustand der Ruhe oder der gleichförmigen, geradlinigen Bewegung, solange er nicht durch äußere Kräfte gezwungen wird, seinen Bewegungszustand zu ändern.

### 2. Newtonsches Axiom (N2) - Dynam. Grundgesetz

Die Bewegung eines Körpers ändert sich proportional zur einwirkenden Kraft, wobei die Masse der Proportionalitätsfaktor ist:  $\mathbf{F} = m \mathbf{a}$

### 3. Newtonsches Axiom (N3) - Reaktionsgesetz

*Actio aequat reactionem.* Die von zwei Körpern aufeinander ausgeübten Kräfte sind stets gleich groß und entgegengesetzt.

23

---

---

---

---

---

---

---

---

## Kraft und Beschleunigung

- **N1:** ein Körper wird aus der Ruhe gebracht (beschleunigt), wenn auf ihn eine Kraft wirkt
- Kraft bewirkt Beschleunigung, also Änderung der Geschwindigkeit (**N2**).
- Jedes Teilchen  $i$  hat eine Masse  $m_i$
- Mit **N2** gilt dann für seine Beschleunigung
$$\mathbf{a}_i = \mathbf{F}_i / m_i$$
- **Kenntnis der Kräfte  $\mathbf{F}_i$  ermöglicht** also die **Berechnung der Beschleunigungen**.

24

---

---

---

---

---

---

---

---

## Vom Kraftfeld zur Kraft

- Wechselwirkungen zwischen Atomen resultieren in der Regel in Wirkungen, d.h. in Kräften zwischen den Atomen
- **Kraft ist dabei gerade der negative Gradient der Energie**  

$$\mathbf{F}(\mathbf{r}) = -\nabla E(\mathbf{r}) = -\text{grad } E(\mathbf{r})$$
- Für dreidimensionale kartesische Koordinaten ist der Gradientenoperator **Nabla** definiert als  

$$\nabla = \left( \frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z} \right) = \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}}$$
- Damit kann man aus jeder **differenzierbaren Energiefunktion**  $E$  die auf jedes Atom  $i$  wirkende **Kraft**  $\mathbf{F}_i$  berechnen.

25

---

---

---

---

---

---

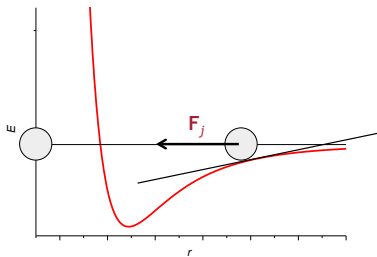
---

---

## Modellsystem

- Kraft entspricht der Steigung von  $E$   

$$F_j = -\nabla E(\mathbf{r}) = \partial / \partial x_j E(\mathbf{r})$$



26

---

---

---

---

---

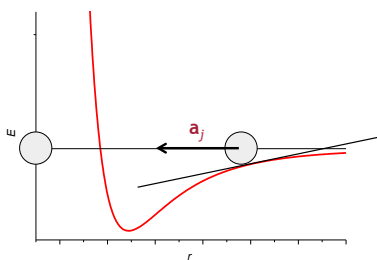
---

---

---

## Modellsystem

- Liegt ein Teilchen also an einer Stelle mit  $\nabla E \neq 0$ , wird es gemäß N2 beschleunigt:  $\mathbf{a}_j = \mathbf{F}_j / m_j$



27

---

---

---

---

---

---

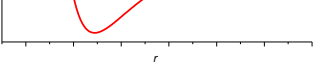
---

---

## Modellsystem

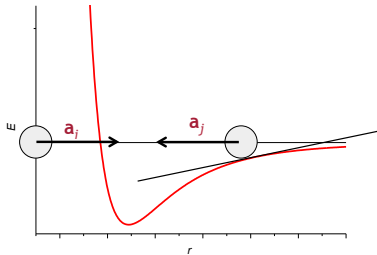
- Gemäß N3 wirkt die eine gleiche, entgegen gesetzte Kraft auch auf das Teilchen  $i$ . Das erkennt man auch an den Ableitungen nach  $x_i, x_j$ :

$$r = x_j - x_i \Rightarrow \frac{\partial r}{\partial x_j} = 1 = -\frac{\partial r}{\partial x_i}$$

$$\frac{\partial}{\partial x_j} E(x_i, x_j) = \frac{\partial r}{\partial x_j} \frac{\partial}{\partial r} E(r) = -\frac{\partial r}{\partial x_i} \frac{\partial}{\partial r} E(r)$$


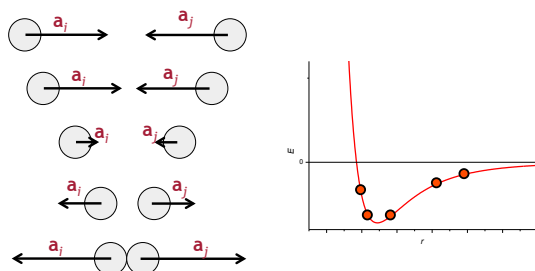
## Modellsystem

- Beschleunigung führt zu einer Bewegung der Teilchen  $i$  und  $j$  aufeinander zu.

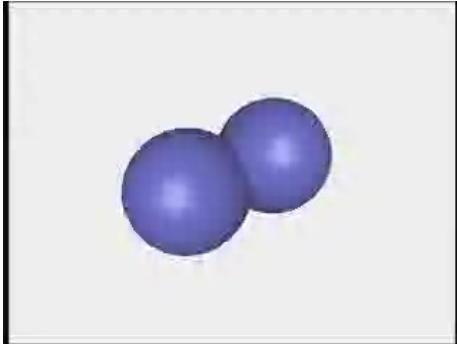


## Modellsystem

- Teilchen bewegen sich aufeinander zu, bis über das Minimum von  $E$  hinweg (Trägheit), dann wieder zurück.



## MD-Simulation



31

---

---

---

---

---

---

---

## MD-Simulation

- Simulation der Dynamik eines molekularen Systems basierend auf einem Kraftfeld und der Lösung der Bewegungsgleichungen nennt man  
**Molekulardynamik-Simulation (MDS)**
- Resultat der MDS ist eine Trajektorie und zugehörige Energien
- Trajektorie beschreibt die Bewegung des Systems in Abhängigkeit von der Zeit
- Durch Simulation entsprechend langer Zeiträume können auch langwierige Prozesse (z.B. Faltung) simuliert werden

32

---

---

---

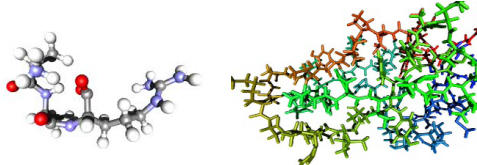
---

---

---

---

## Dynamik von Proteinen



- Proteine sind ständig in Bewegung, insbesondere sieht man Rotationen um Einfachbindungen
- Das Rückgrat bleibt überwiegend stabil, aber flexible (Gelenk-)Regionen erlauben auch größere Bewegungen

33

---

---

---

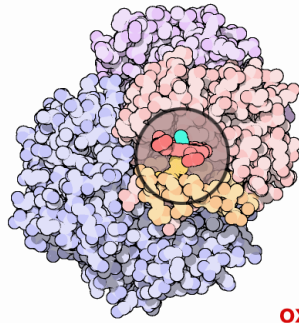
---

---

---

---

## Allosterie



oxy

[http://www.pdb.org/pdb/static.do?p=education\\_discussion/molecule\\_of\\_the\\_month/pdb41\\_2.html](http://www.pdb.org/pdb/static.do?p=education_discussion/molecule_of_the_month/pdb41_2.html)

34

---

---

---

---

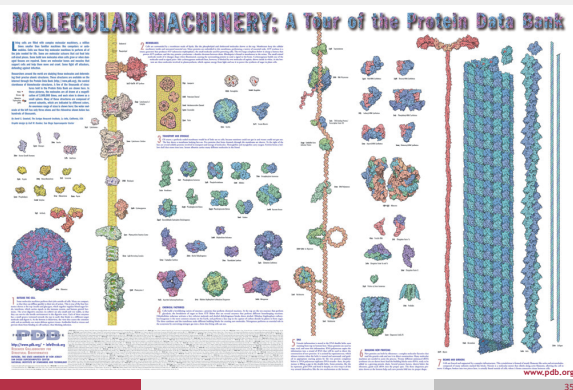
---

---

---

---

## Molekulare Maschinen



35

---

---

---

---

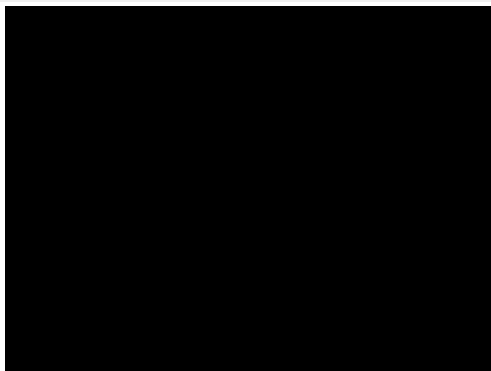
---

---

---

---

## Molekulare Systeme



[http://multimedia.mcb.harvard.edu/anim\\_innerlife.html](http://multimedia.mcb.harvard.edu/anim_innerlife.html)

36

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zusammenfassung



- Proteine sind die wesentlichen Funktionsträger
- Ihre komplexe Struktur kann mit Röntgenkristallografie bestimmt werden
- Molekülmechanische Methoden erlauben ihre Modellierung im Rechner
- Molekulardynamiksimulationen können neben den statischen Strukturen die Dynamik – und damit die Funktion – erklären
- Struktur und Dynamik sind wesentlich, um die biologische Funktion der Proteine und ihre Interaktionen zu verstehen

37

---

---

---

---

---

---

---

## Links



- Informationen zur Struktur von Proteinen  
[www.rcsb.org/pdb/101/structural\\_view\\_of\\_biology.do](http://www.rcsb.org/pdb/101/structural_view_of_biology.do)
- PDB – Datenbank von Proteinstrukturen  
[www.pdb.org](http://www.pdb.org)

38

---

---

---

---

---

---

---