

**EML**  
Research  
g G m b H

*Die Form:*

Modellierung und Simulation von  
Proteinen  
(Strukturen und Funktionen)

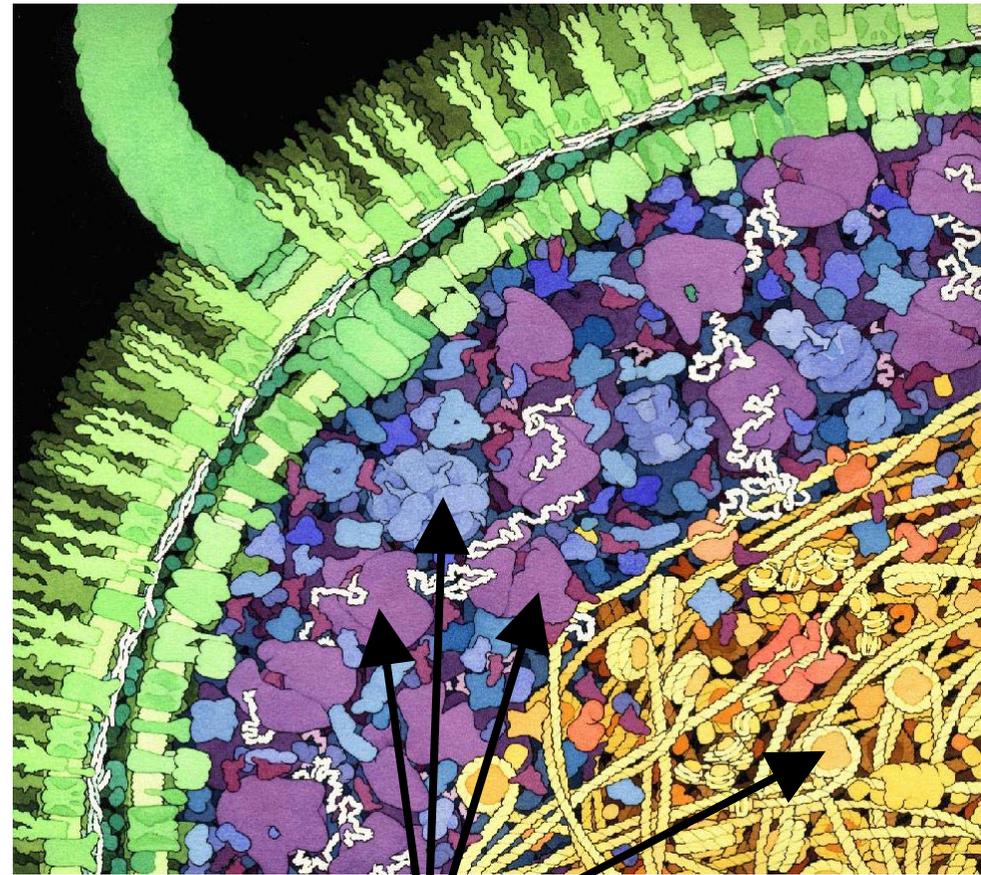
# Übersicht

- Geschwindigkeit von biochemischen Prozessen
- Brown'sche Molekularbewegung
- elektrostatische Wechselwirkungen
- Brown'sche Molekulardynamik Simulation
- Superoxid:Myeloperoxidase Assoziation

# Protein Interaktionen

Interaktionen  
zwischen  
Proteinen und  
Proteinen und  
kleinen Molekülen  
regulieren das  
Leben der Zelle

Regulation  
(Stoffwechselprozess)  
Signal Übertragung  
ProteinTransport usw

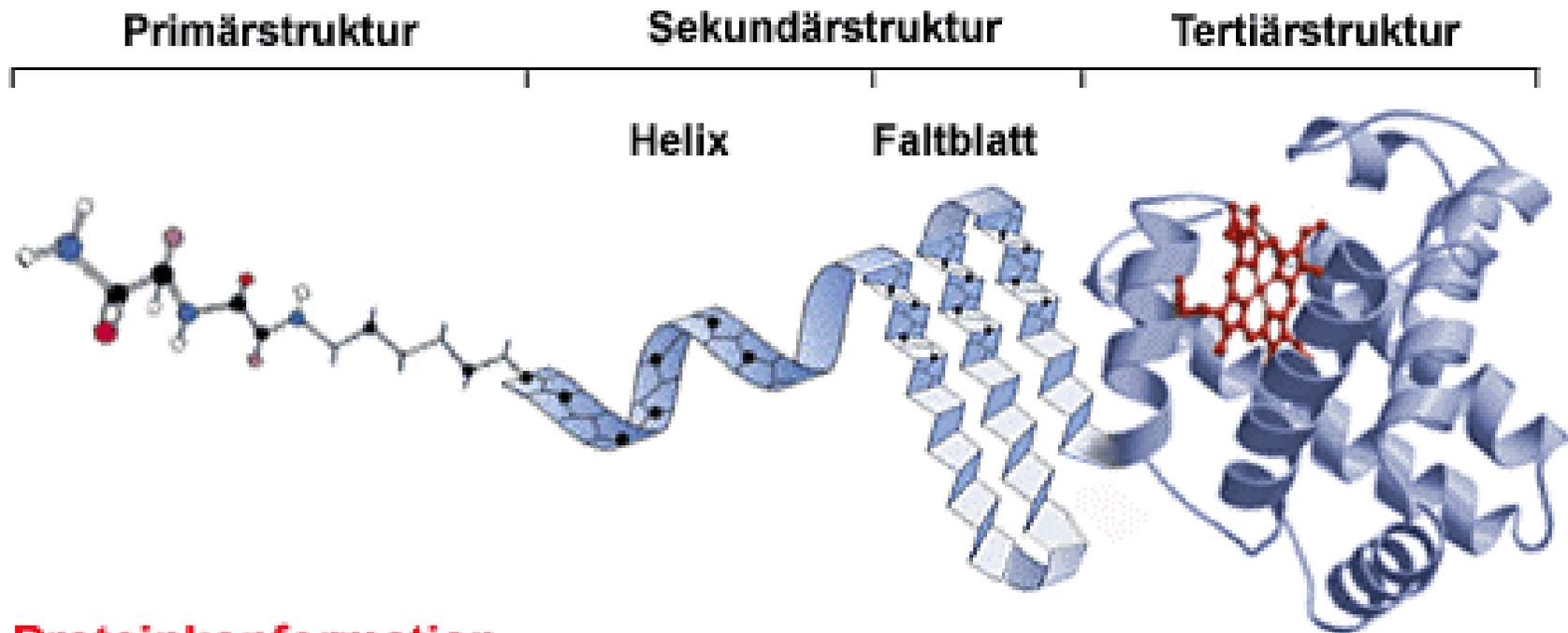


Zelle

Proteine

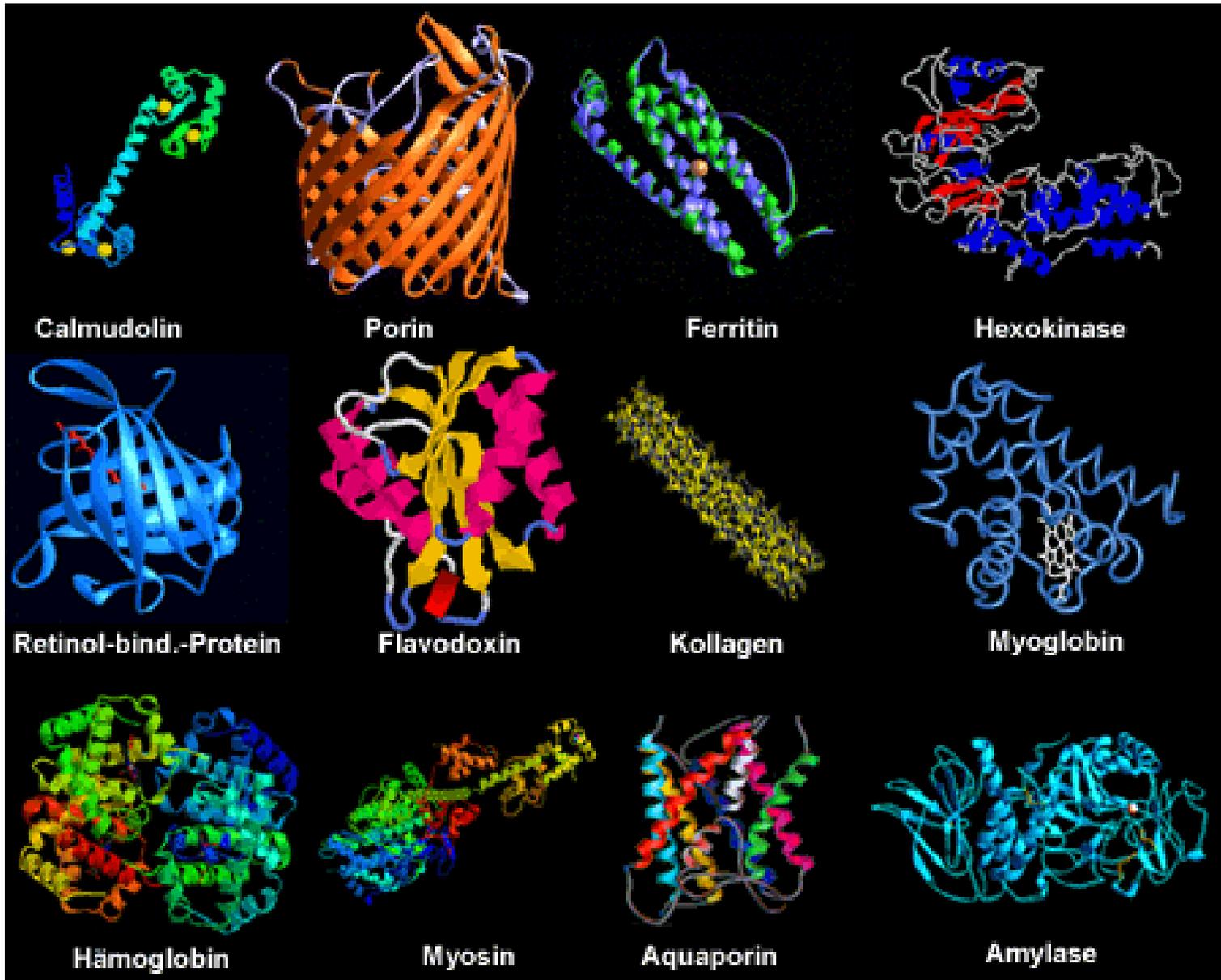
Voet, Biochemie: 1998

# Raumstruktur von Proteinen



**Proteinkonformation**

# Vielfalt von Tertiärstrukturen



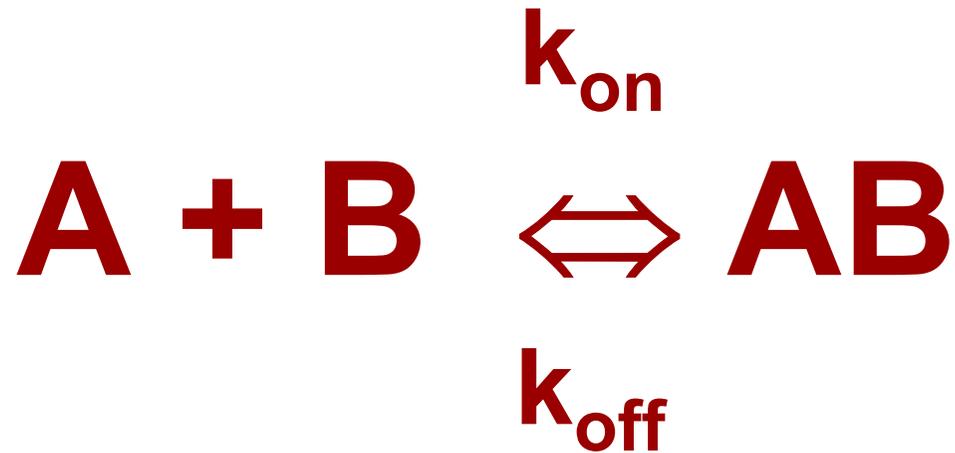
# Deskriptoren der Proteininteraktionen

- Spezifität
  - Wer sind die spezifischen Bindungspartner?
- Affinität
  - Wie stark ist die Interaktion?
- Geschwindigkeit
  - Wie schnell ist die Interaktion?

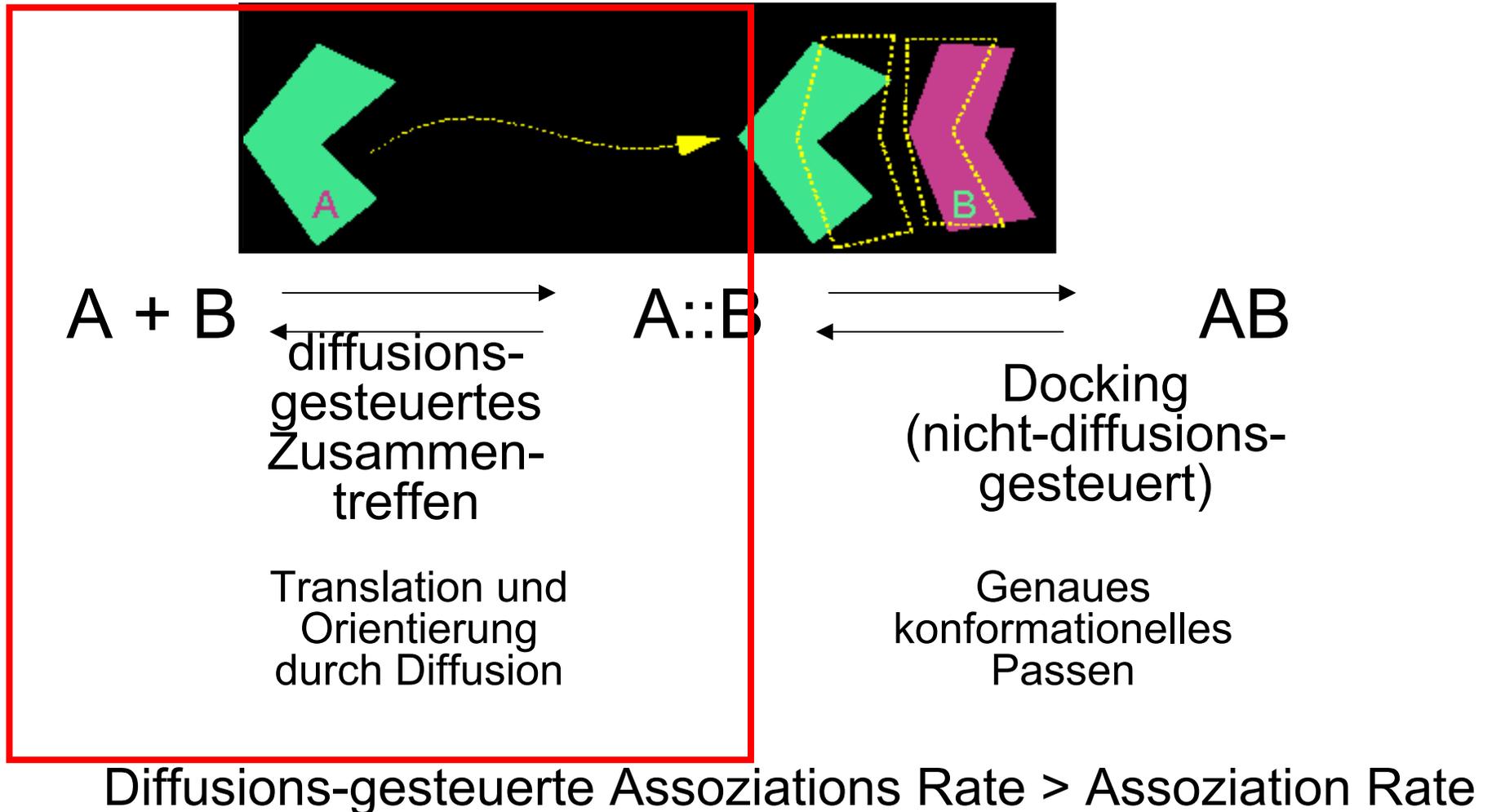
# Geschwindigkeit

- Interaktionen können schnell oder langsam sein
  - Erforderliche Zeit für die Signalübertragung (Nanosekunden)
  - Erforderliche Zeit für Proteintransport (Millisekunden/Sekunden)
  - Lebenszeit der Proteine (Stunden/Tage)

# Protein-Ligand Assoziation



# Protein-Ligand Assoziation: Diffusions & nicht-Diffusions- gesteuert

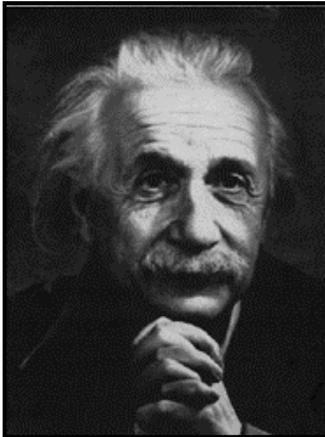


# Brown'sche Molekularbewegung

- Osmose und Diffusion basieren auch auf dieser thermisch getriebenen Eigenbewegung der Moleküle
- 1827: **Robert Brown**, beobachtet unregelmässige Bewegung (Zick-Zack-Bewegung) von Pollenkörner auf einer Glasplatte.

# Brown'sche Molekularbewegung

- 1905: **Albert Einstein** und **Marian von Smoluchowski** erklären unabhängig das Phänomen mathematisch



# Film: Brown'sche Molekularbewegung

- DNA-Reparaturenzym, an Kügelchen gekoppelt
- freie Diffusion, Brown'sche Molekularbewegung

# Brown'sche Molekularbewegung

Brown'sche  
Molekularbewegung abhängig  
von:



**T = Temperatur**

**$\eta$  = Viskosität des  
Lösungsmittels**

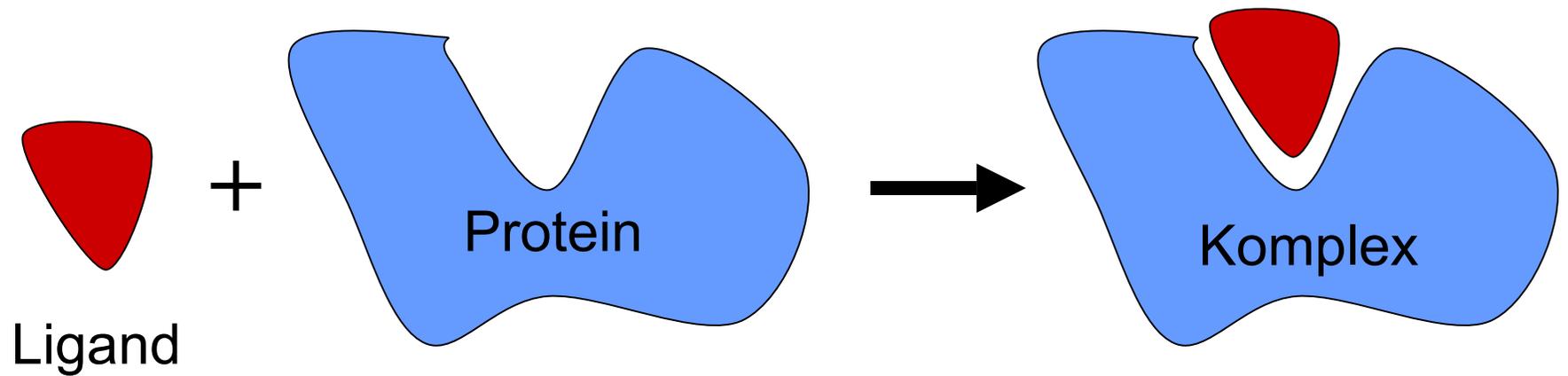
**r = hydrodynamischer  
Radius der gelösten Stoffe  
(*Stokes-Einstein relation*)**

**durchschnittliche  
Weglänge eines  
Teilchens ist  
proportional zur  $\sqrt{(\text{Zeit})}$**

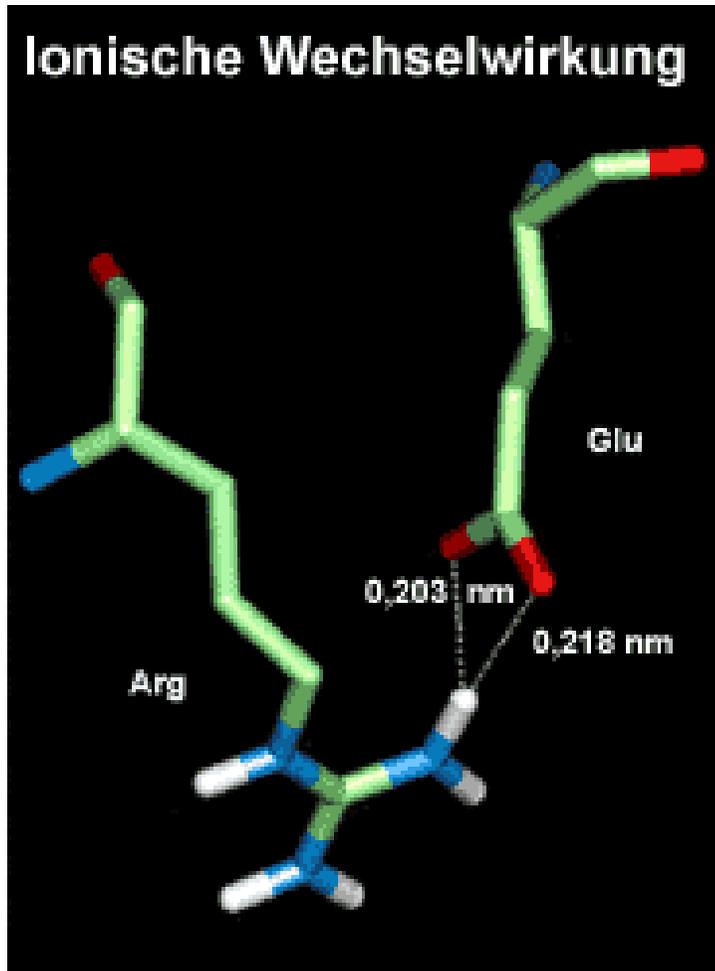
# Assoziation von Molekülen wird beeinflusst von ....

- Form der Moleküle
- elektrostatische Wechselwirkungen

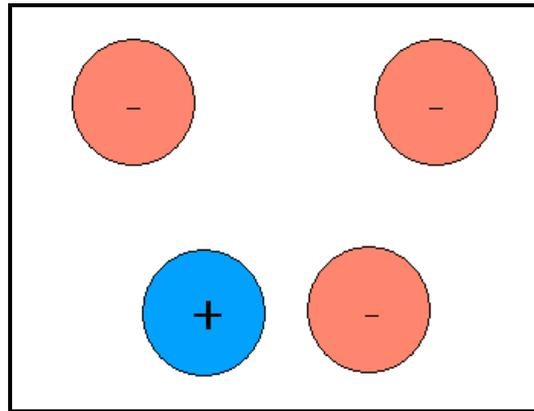
# Form der Moleküle



# elektrostatische Wechselwirkungen

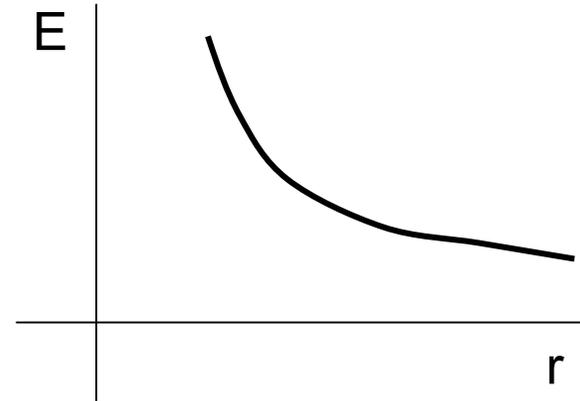


# Elektrostatische Interaktionen



Abstossung

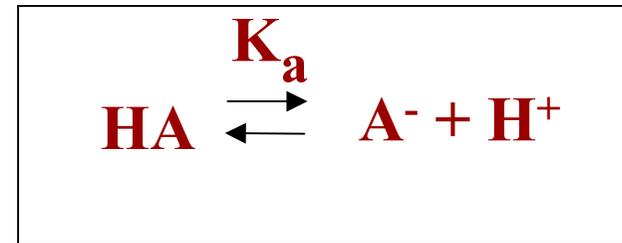
Anziehung



- Jedes Molekül ist eine Ansammlung v. elektrisch geladenen Teilchen
- Coulomb Kräfte
- Kräfte wirken über lange Distanzen ( $\sim 1/r$ )

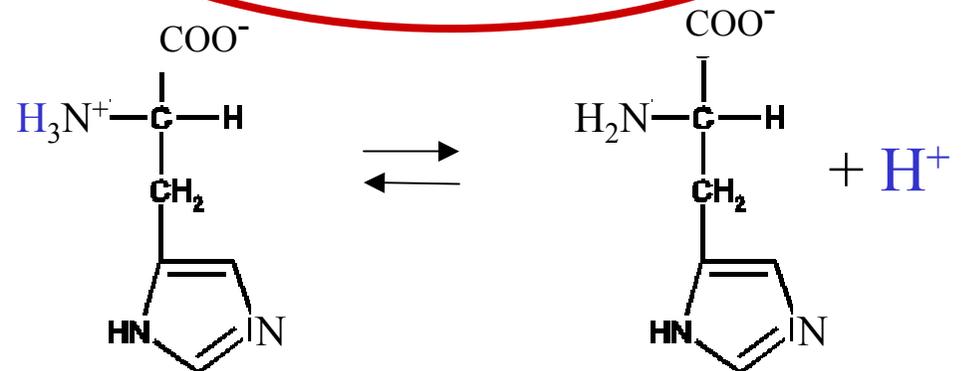
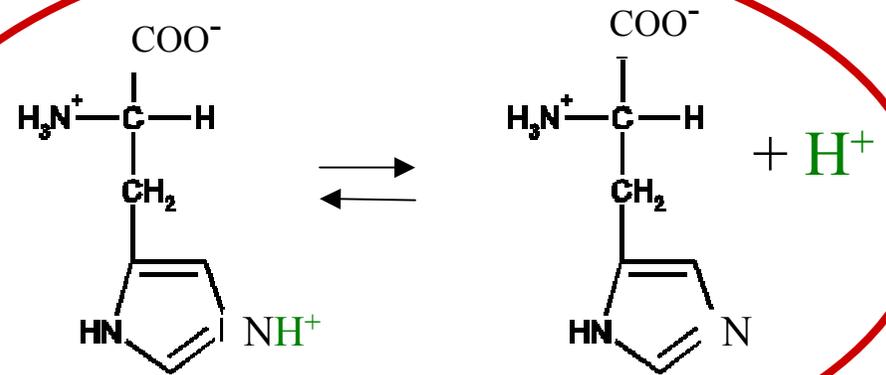
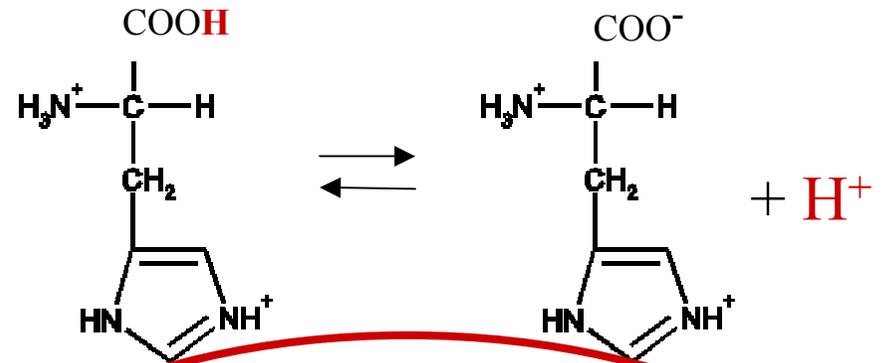
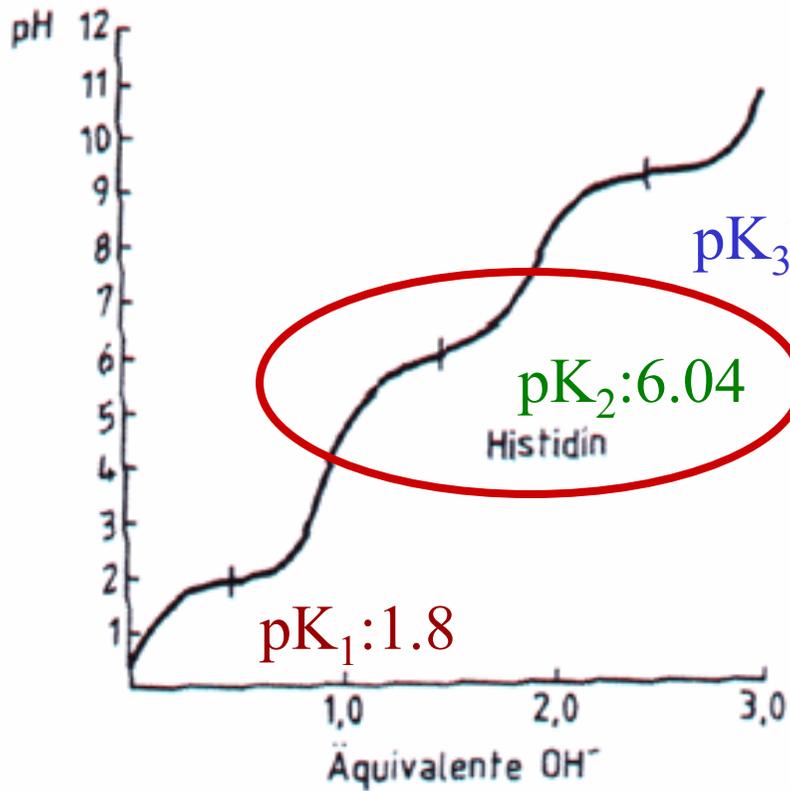
# elektrostatischen Eigenschaften von Proteinen werden beeinflusst von .....

- Ionenstärke des Lösungsmittels
- pH-Wert des Lösungsmittels
- $pK_a$ -Wert der Aminosäuren



$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} ; \quad \text{pH} = -\log[\text{H}^+] \quad \text{p}K_a = -\log K_a$$

# Titration curve of Histidine

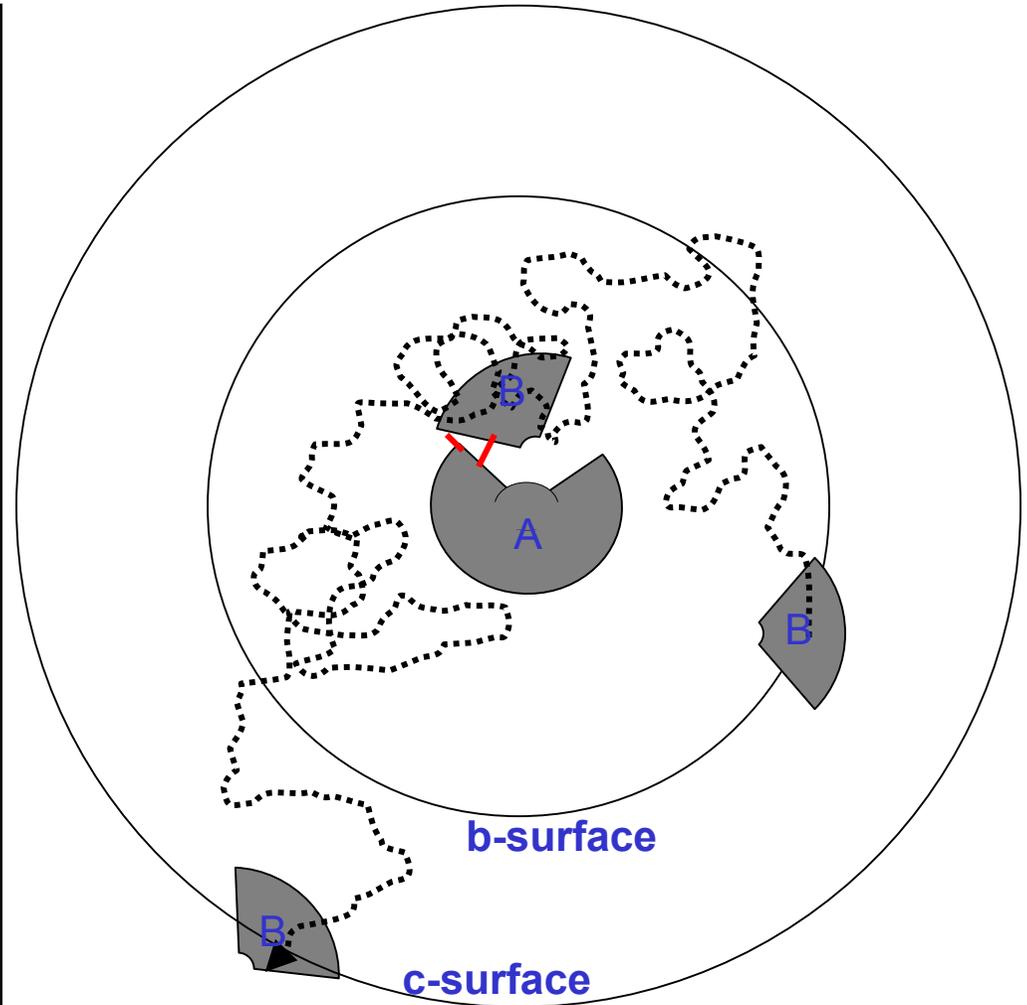


# Geschwindigkeit

- Berechnungen **sagt die Geschwindigkeit voraus**, mit der Proteine assoziieren
- durch Simulationen des Interaktion Prozesses
- Brown'sche Dynamiksimulationen genannt

# Brown'sche Molekulardynamik Simulation

- starten einer grossen Anzahl von Assoziationsabläufen von der Oberfläche  $b$
- elektrostatische Kräfte
- $\beta$  - Wahrscheinlichkeit der Assoziation



# Peroxidase-Oxidase (PO) Reaktion

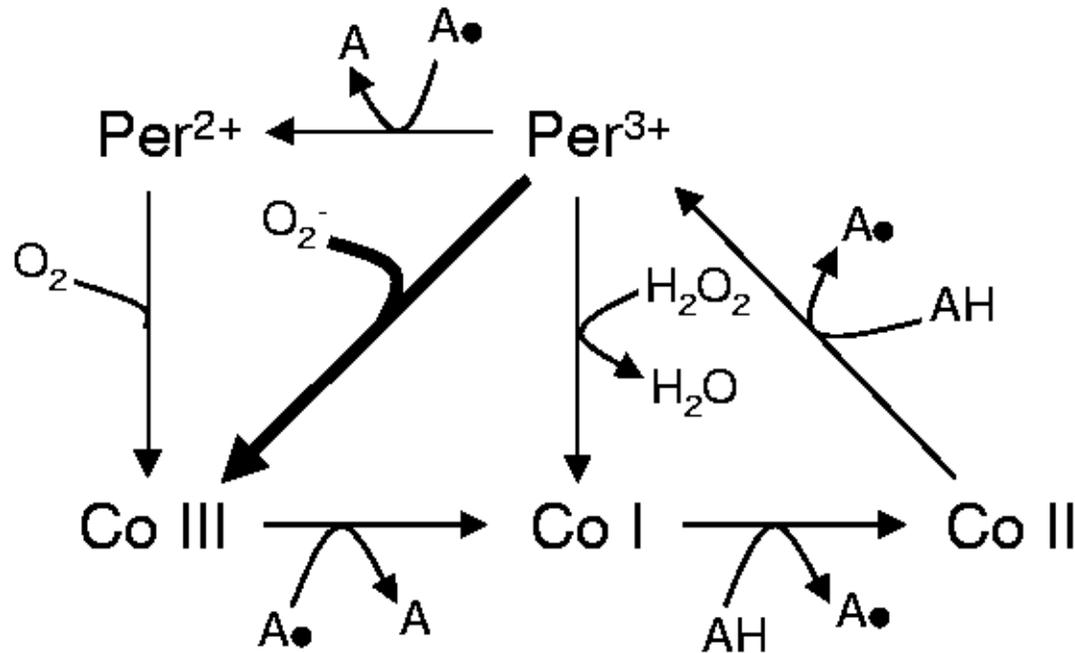
- PO Reaktion katalysiert durch Myeloperoxidase

- Gesamtreaktion:



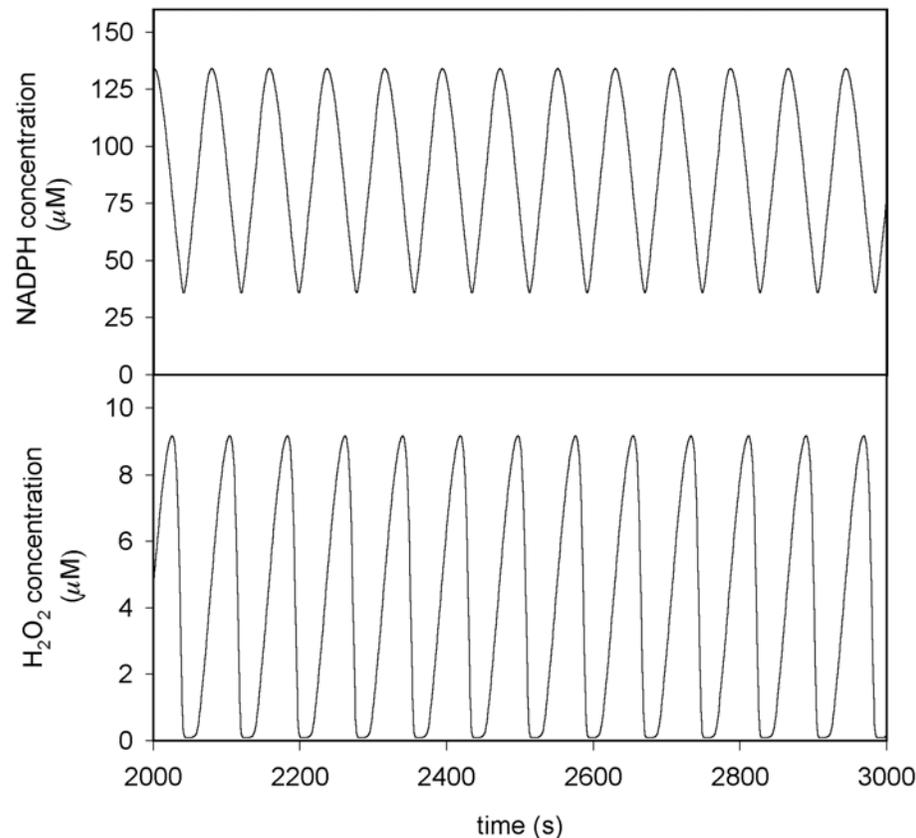
# Peroxidase (PO) Reaktion

- viele Einzelreaktionen
- Zwischenprodukte: z. B. Superoxid, Hydrogenperoxid

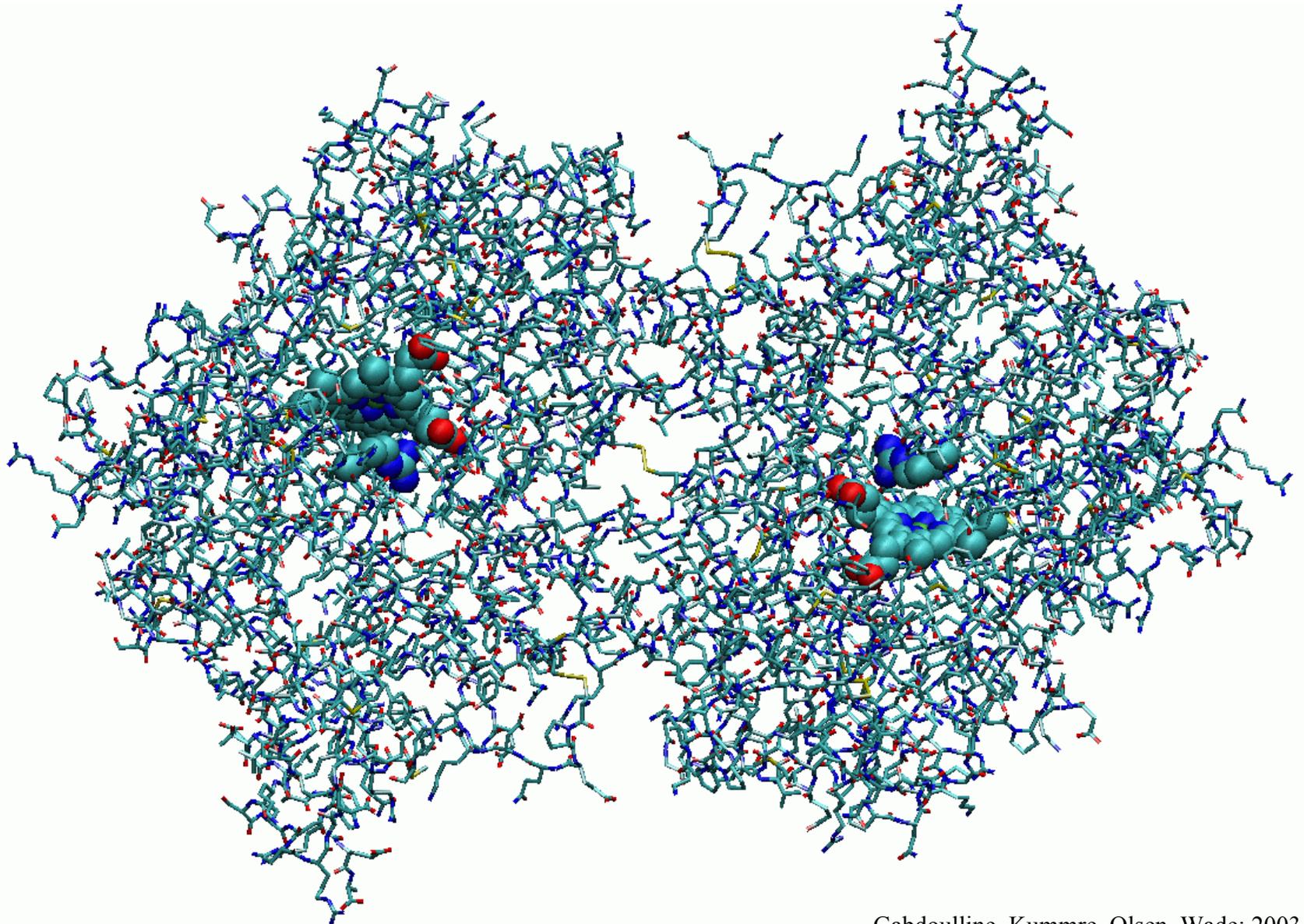


# Myeloperoxidase PO Reaktion

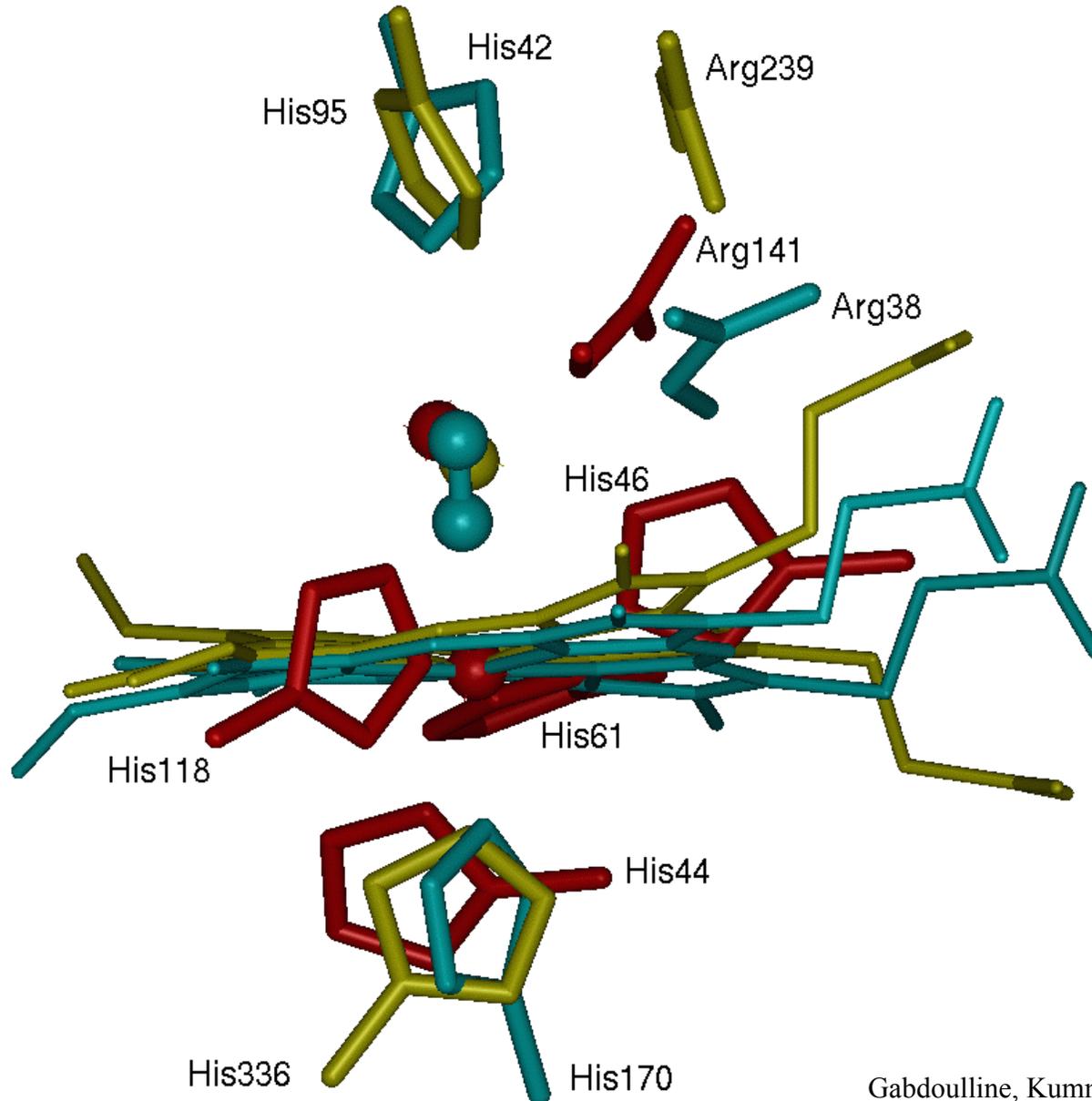
- Oszillation der Superoxidkonzentration beeinflusst die Aktivierung von Zellen des Immunsystems



# 3-D Struktur der Myeloperoxidase



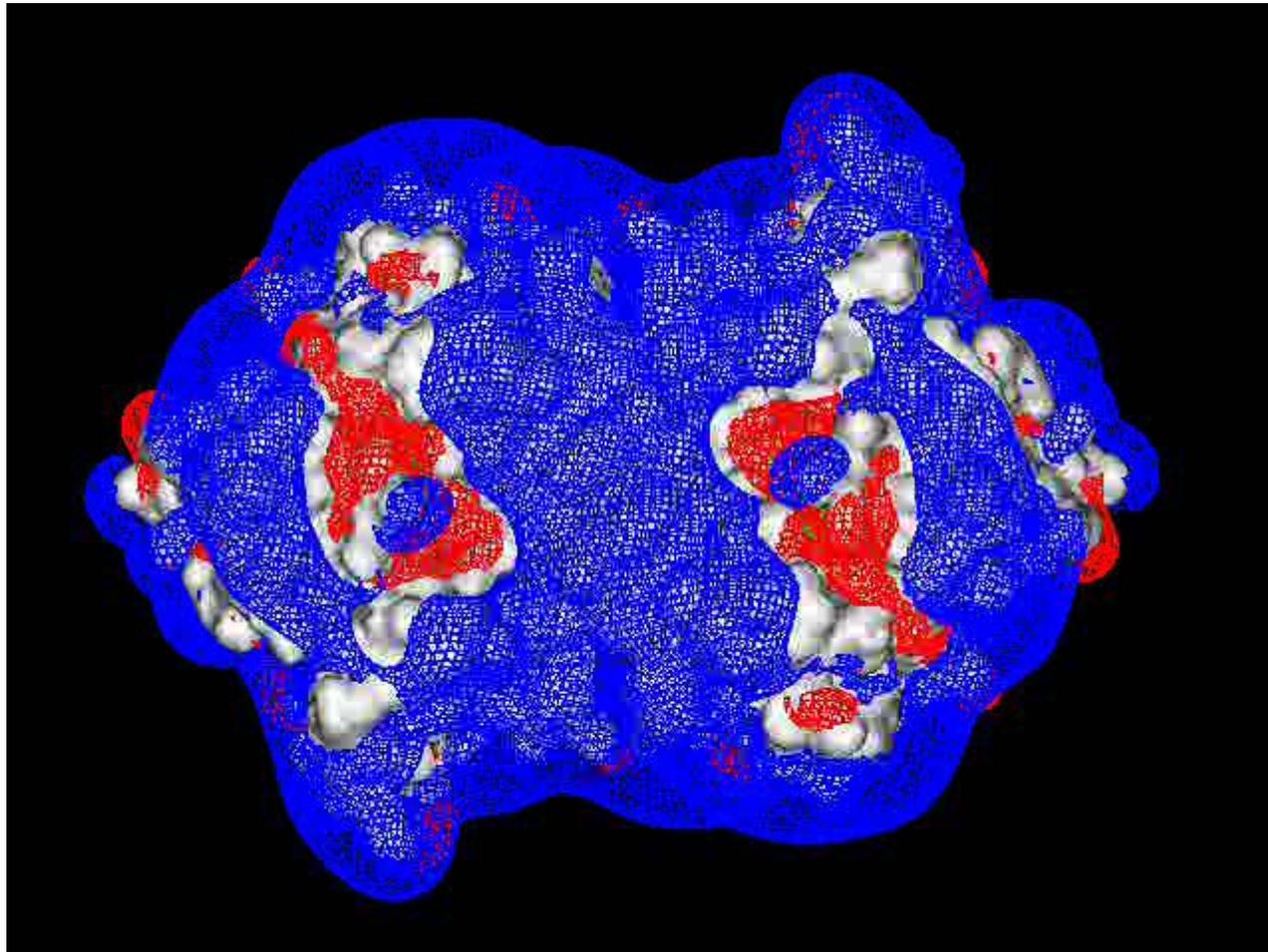
# Aktives Zentrum der Myeloperoxidase (gelb)



# Praktikum

- elektrostatischen Eigenschaften der Myeloperoxidase bei unterschiedlichen pH Werten vergleichen
- Einfluss der elektrostatischen Eigenschaften auf die Geschwindigkeit der Assoziation von Myeloperoxidase und dem Superoxid untersuchen

# Superoxide: Myeloperoxidase diffusionsgesteuerte Assoziation



# Zusammenfassung

- Assoziation von Proteinen: Diffusions & nicht-Diffusions-gesteuerter Prozess
- elektrostatische Wechselwirkungen beeinflussen die Assoziation
- elektrostatische Eigenschaften von Proteinen werden durch viele Faktoren beeinflusst
- Kinetik der Assoziation kann unter Anwendung der Brown'schen Molekulardynamik simuliert werden