

„Proteinfaltung und Proteinstabilität“

Sommersemester 2008

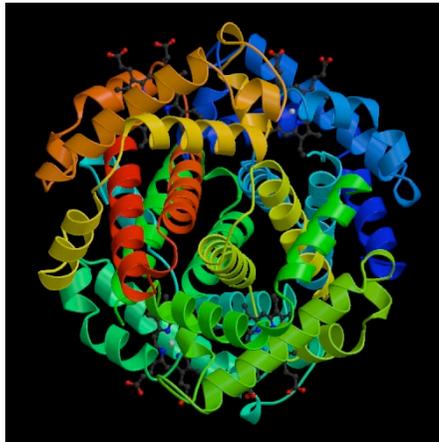
Beginn der Vorlesung: Montag, 14. April

Ende der Vorlesung: Montag, 30. Juni

Dauer: je 45 min.

Zeit/Ort: Montag, 16:00 Uhr c.t.

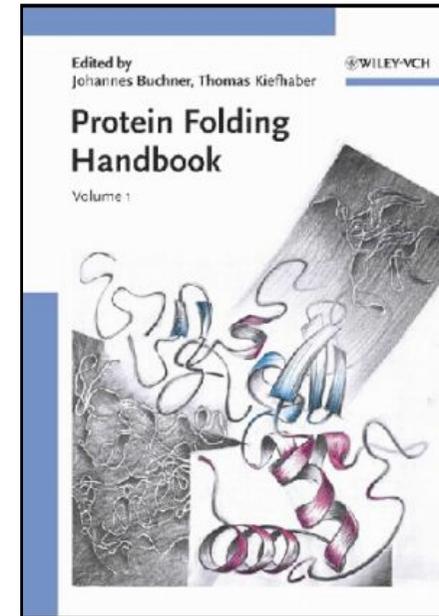
Großer Hörsaal des Fachbereiches



Vorlesung unter:

<http://www.biochemtech.uni-halle.de/biotechnologie/proteintech/links/lilie>

- ***Protein Folding Handbook*** (Eds.: Johannes Buchner und Thomas Kiefhaber), Wiley VCH, Vol. 1 bis 5 (2005); Bibliothekssignatur Ha 15 - B Hm 648 (1) bis (5)
- „***Protein Structure and Function***“, David Whitford, Wiley, New York (2003)
- „***Proteins, Structures and Molecular Properties***“, 2nd Edition, Ed.: Thomas E. Creighton. W.H. Freeman, New York (1993); Bibliothekssignatur Ha 15 – B Bc 253
- „***Introduction to protein architecture: the structural biology of proteins***“, 2nd Edition, Ed.: Arthur M. Lesk, Oxford University Press (2001); Bibliothekssignatur Ha 15 – M Bch 512
- „***Protein Stability and Folding***“, Ed.: Bret A. Shirley. Methods in Molecular Biology Vol. 40 (1995), Humana Press, Totowa, NJ; Bibliothekssignatur Ha 15 – B Hm 128 (40)

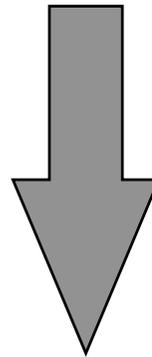
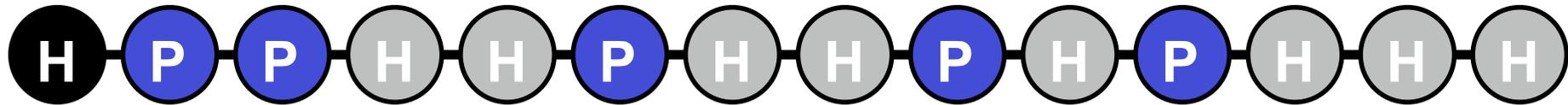


Die Vorlesungsreihe [Themen der Vorlesung]

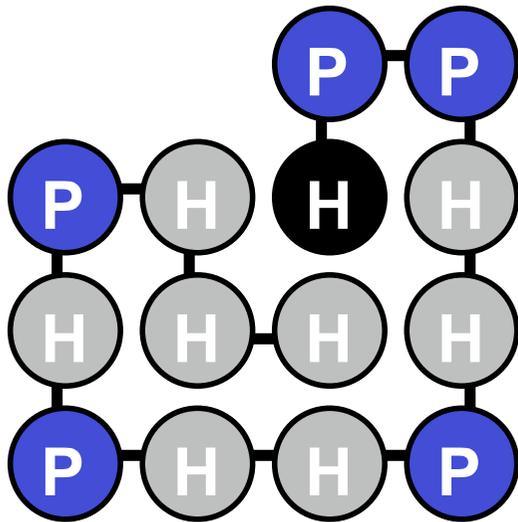
<i>Datum</i>	<i>Thema</i>	
14.04.	- <i>Vorbesprechung / Vorlesungsbeginn</i> -	
21.04.	Strukturbildende Kräfte bei der Proteinfaltung	
28.04.	Thermodynamische Bestimmung der Proteinstabilität	
5.05.	Falschfaltung von Proteinen: Aggregation, amyloidogene Strukturen	
19.05.	Spektroskopische Methoden in der Proteinanalytik I	
26.05.	Spektroskopische Methoden in der Proteinanalytik II	
2.06.	Fällt aus	
9.06.	Protein-Protein-Wechselwirkungen I	
16.06.	Protein-Protein-Wechselwirkungen II	
23.06.	Denaturierung und Renaturierung, Kinetik der Faltung	
30.06.	Faltung <i>in vivo</i> vs. Faltung <i>in vitro</i> ; Chaperones; Faltungshelfer	

Vorlesung 02 [Strukturbildende Kräfte]

14-mer Sequenz:

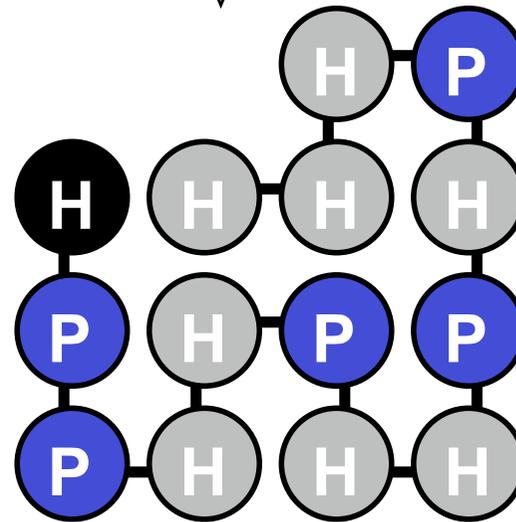


Optimale Faltung

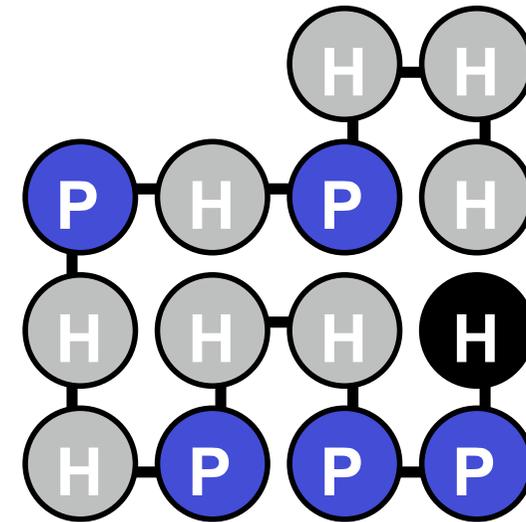


(7 hydrophobe Kontakte)

Falsche Faltungen

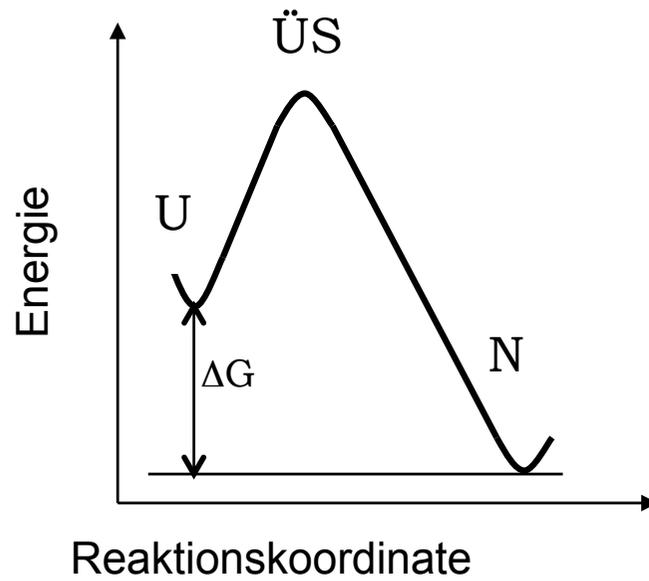


(4 hydrophobe Kontakte)

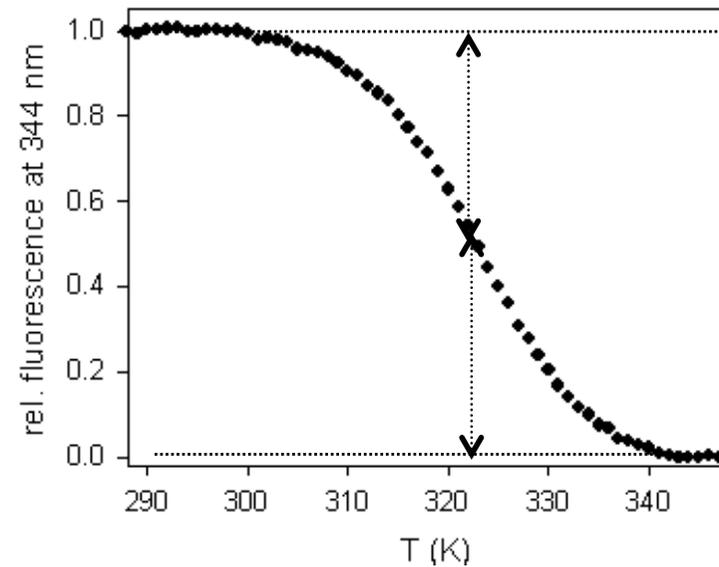
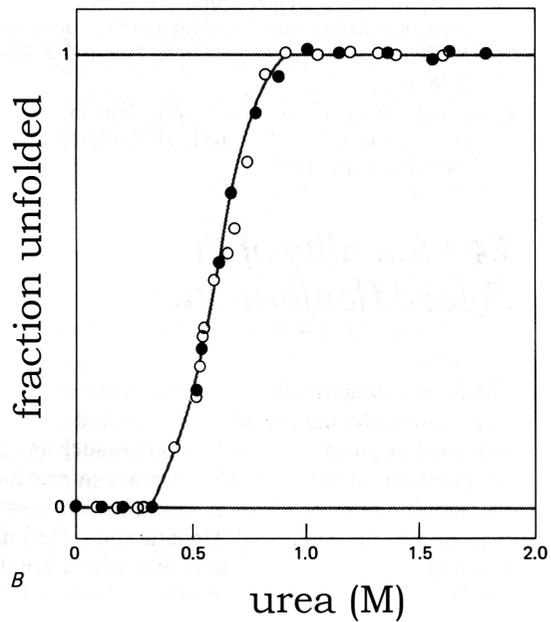


(4 hydrophobe Kontakte)

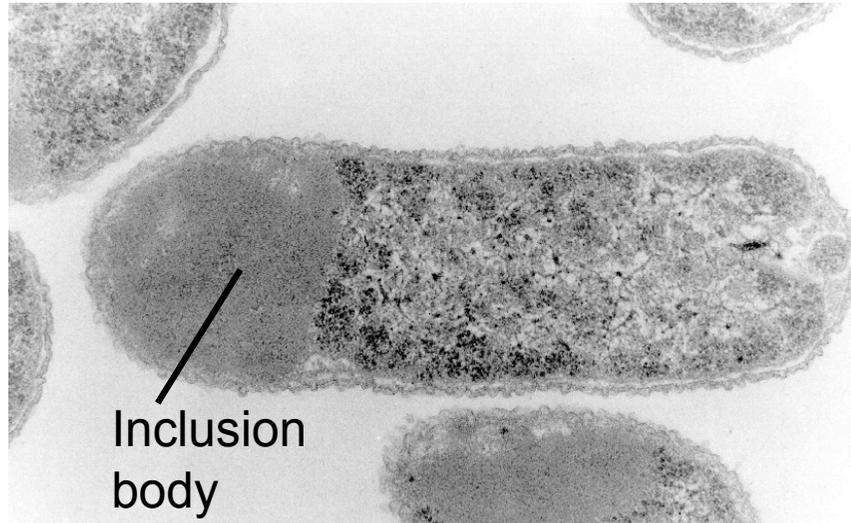
Vorlesung 03 [Thermodynamik, Proteinstabilität]



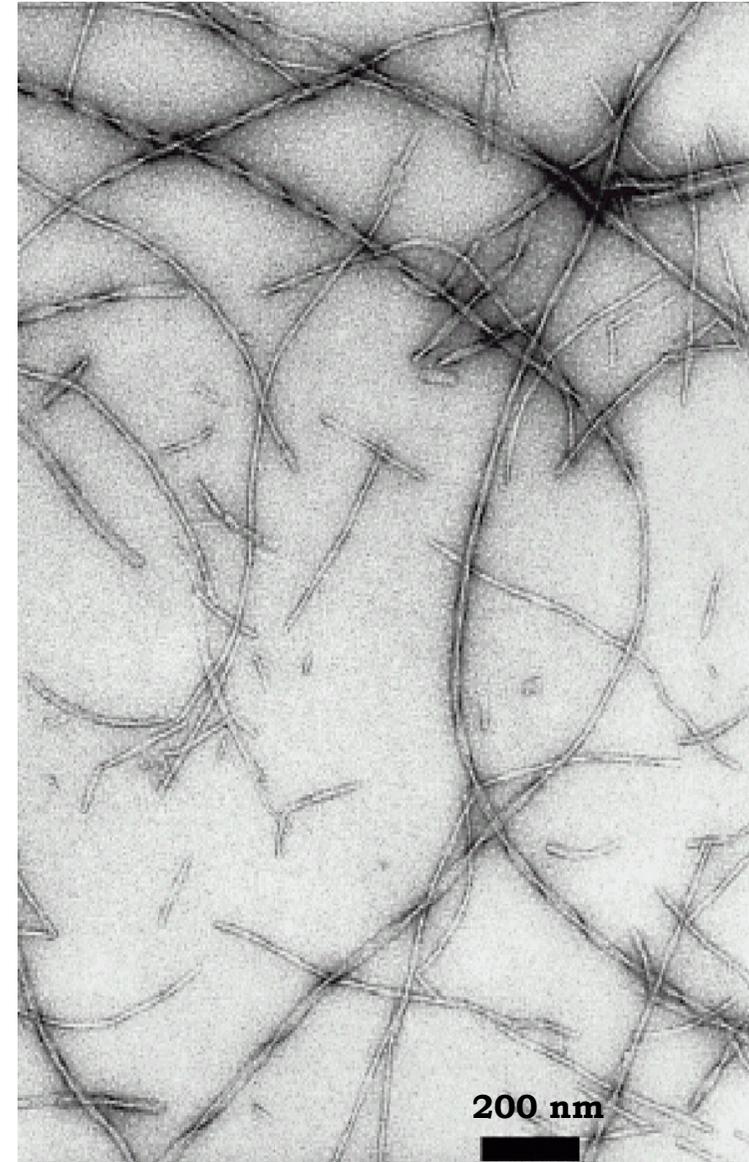
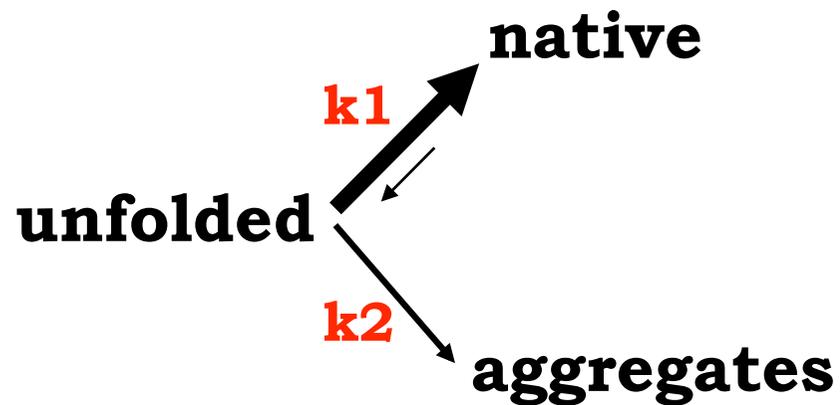
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$



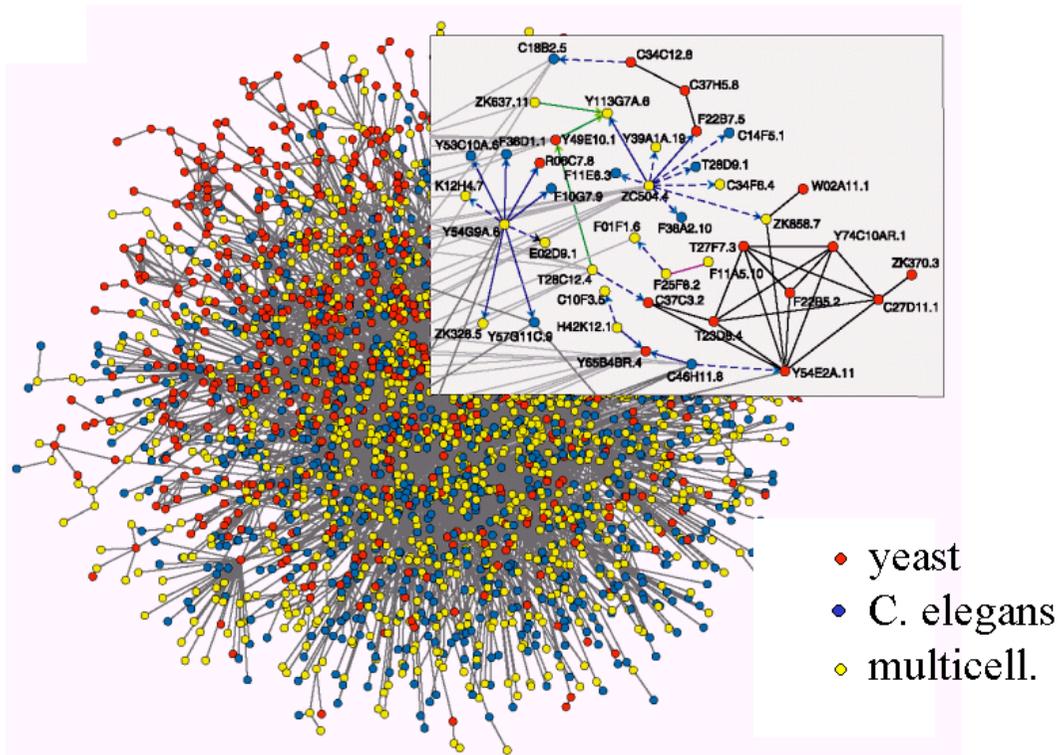
Vorlesung 04 [Falschfaltung von Proteinen]



Elektronenmikroskopisches Bild einer Antikörper-produzierenden E. coli Zelle

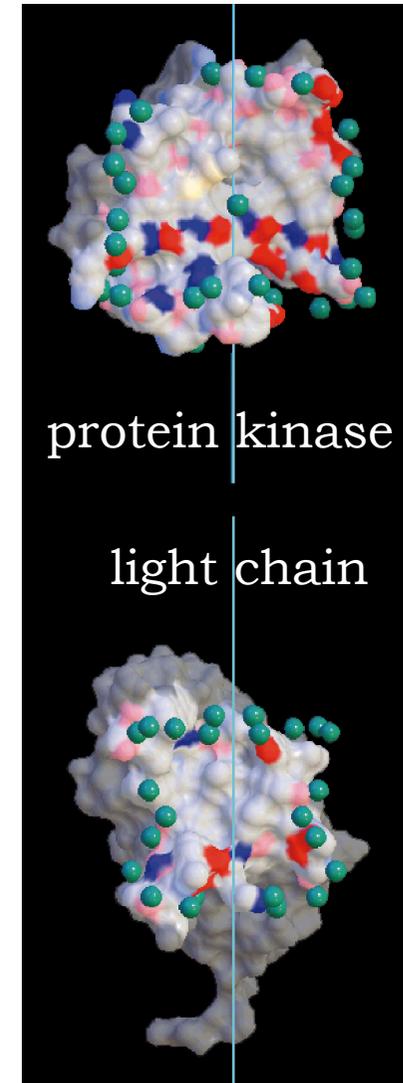


Vorlesung 07 [Protein-Protein-Wechselwirkung]

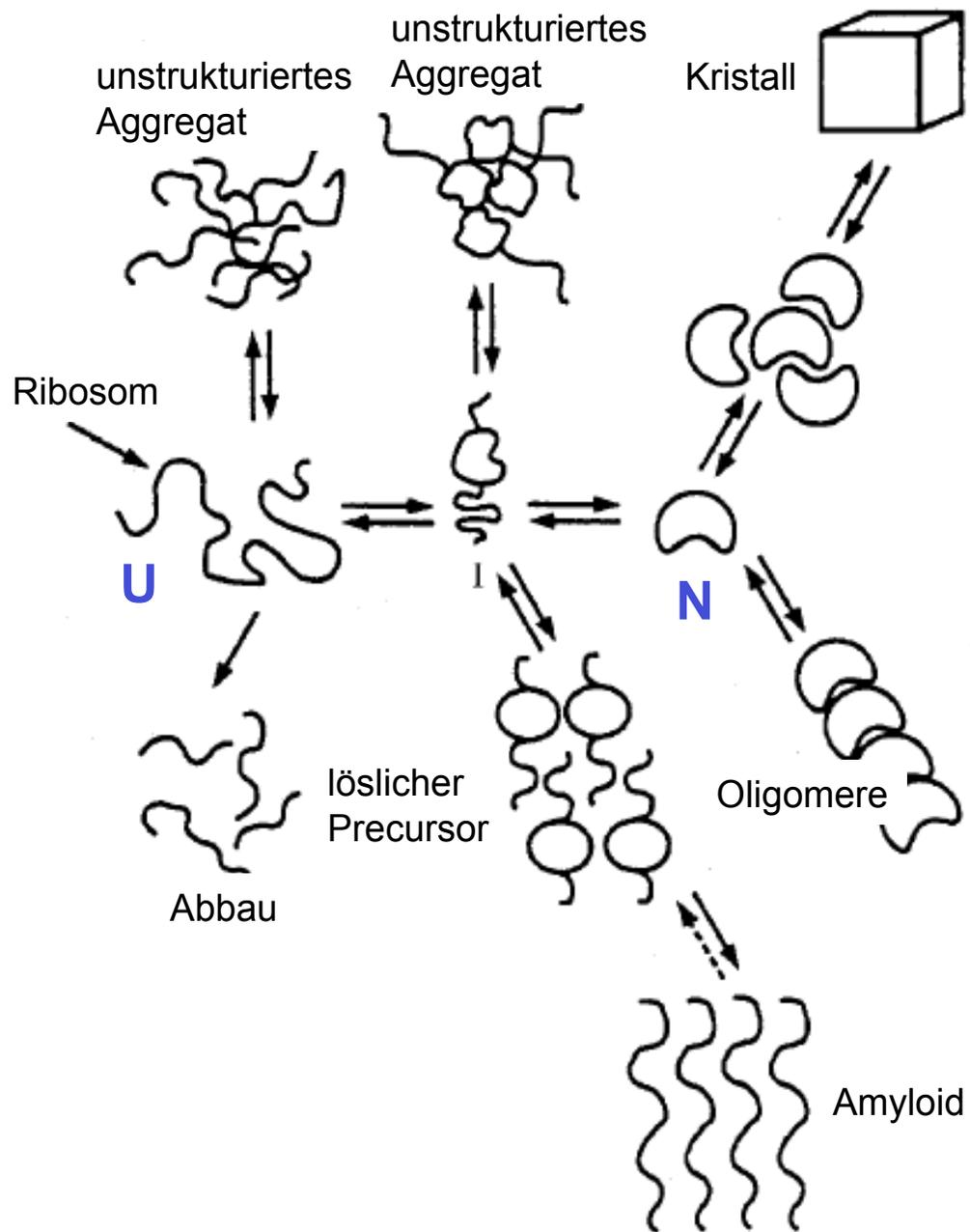


Interactome - protein interactions within a cell

Li et al, Science. 2004 Jan 23;303(5657):540-3

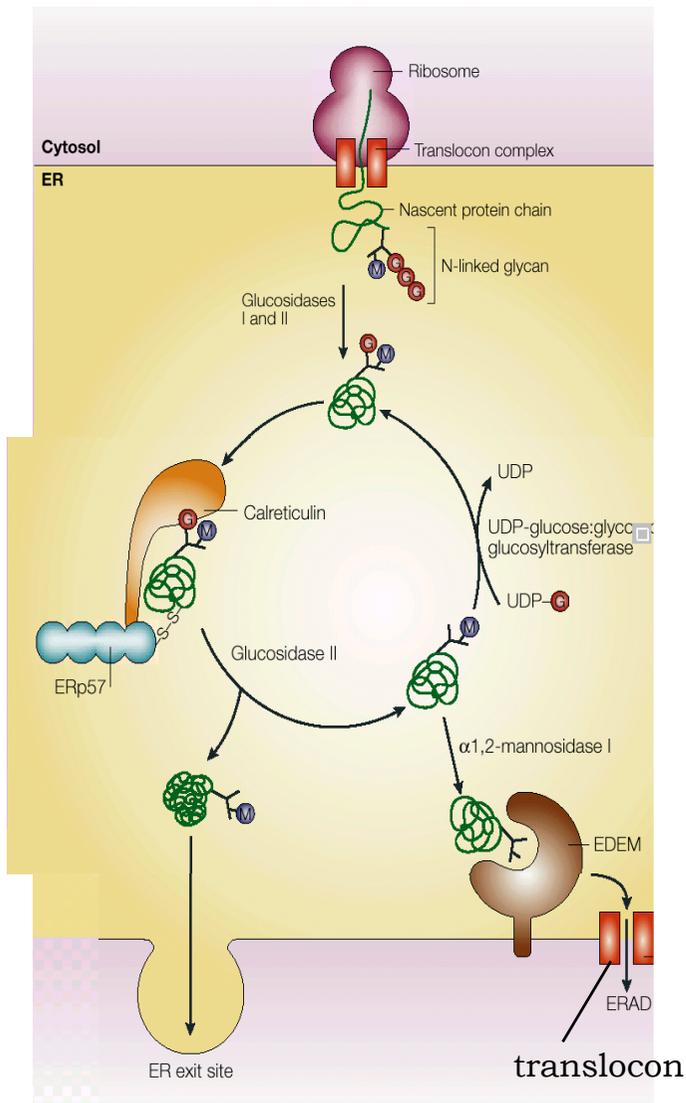


Vorlesung 08 [Proteinfaltung, Kinetik]

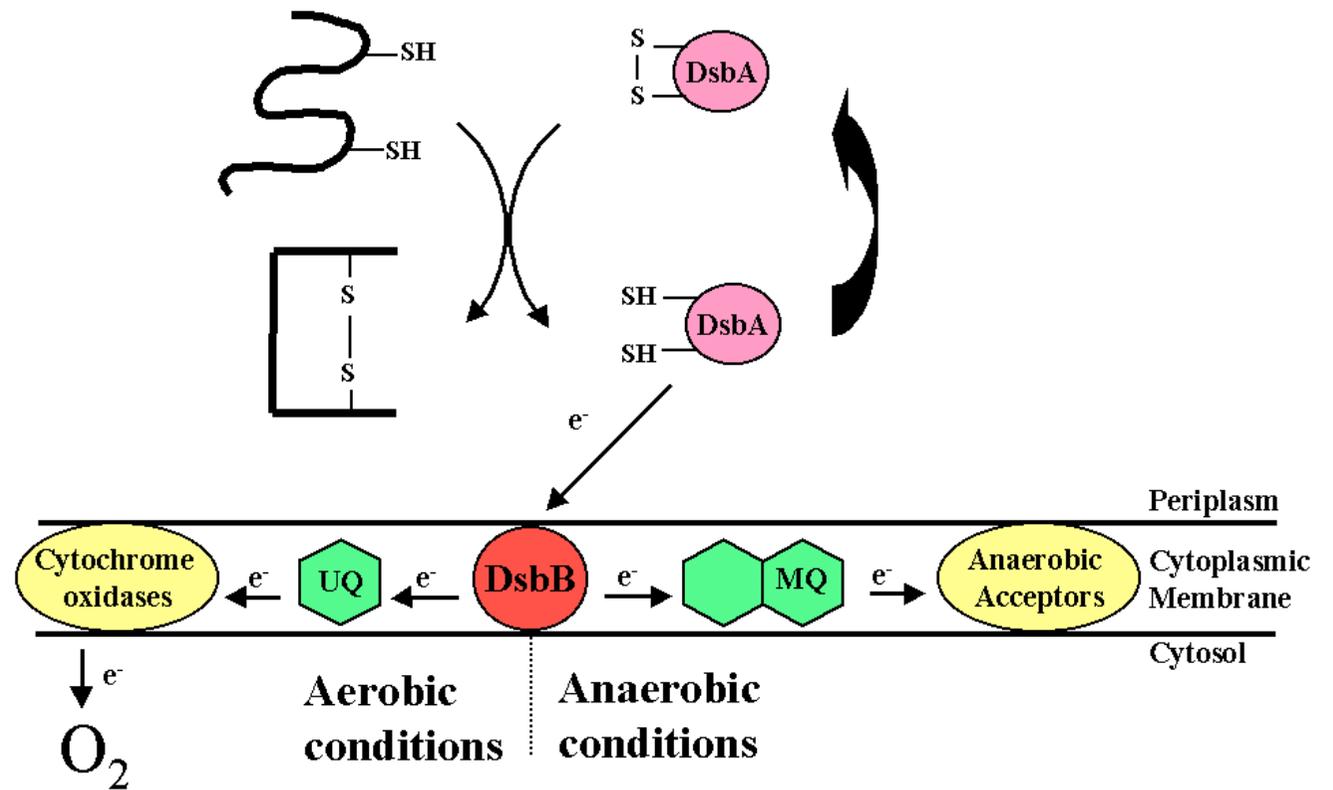


Vorlesung 09 [Faltung in vivo, Chaperones]

Assisted Folding in the ER

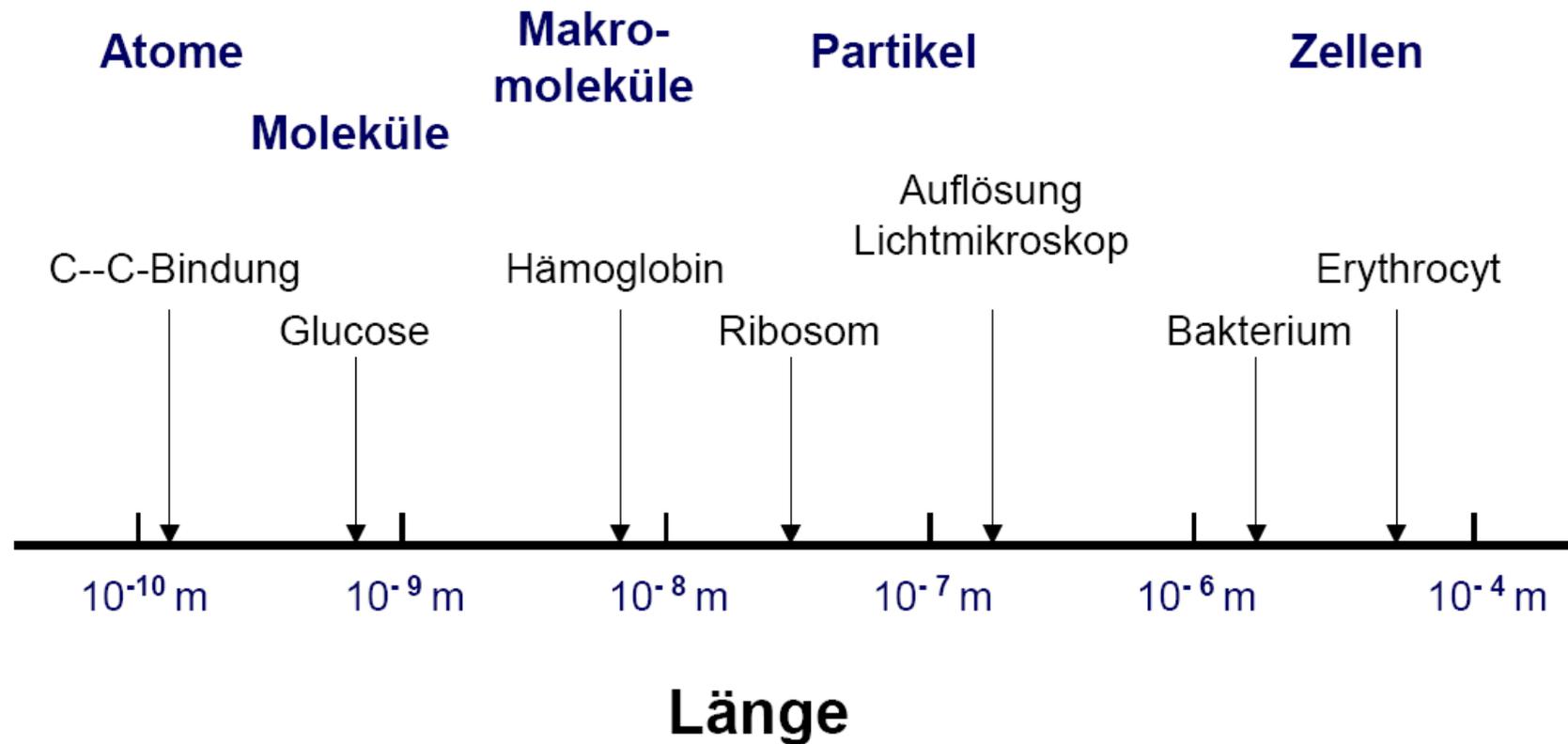


De novo Disulfide Formation in the E. coli Periplasm



Erste Einführung

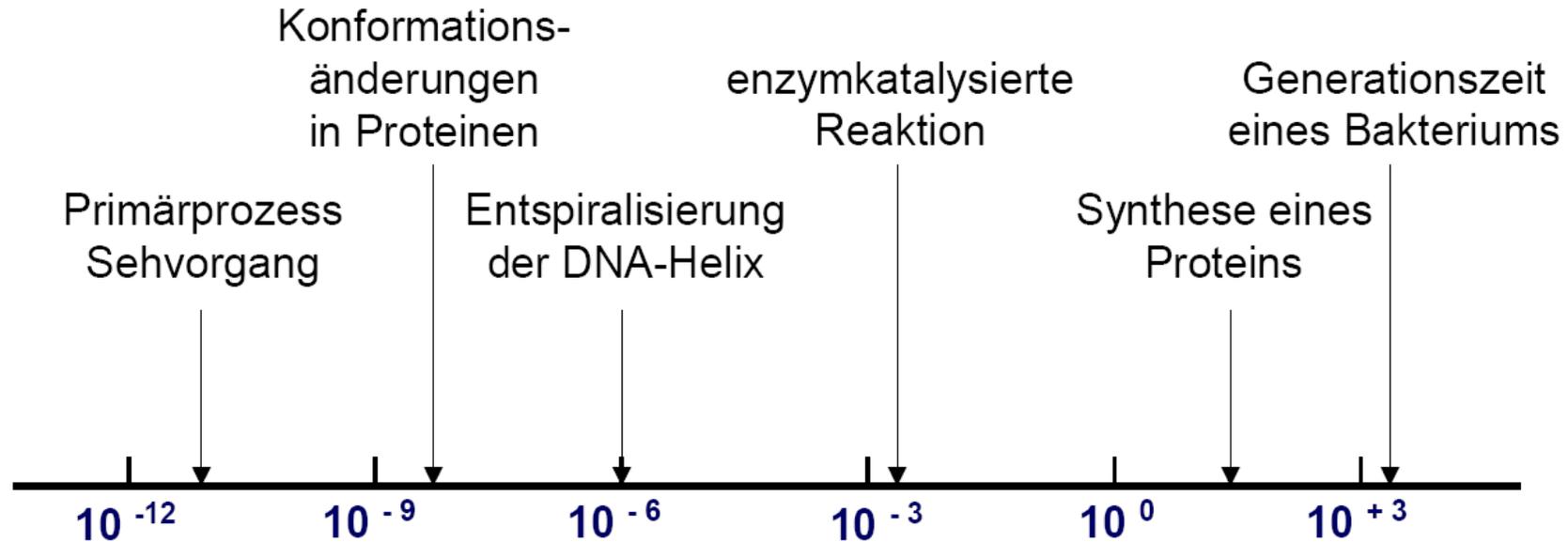
Größenordnungen [Dimensionen]



Größenordnungen [Massen]

	M [g/mol]	Residuen	Ketten
C-Atom	12	-	-
Wasser	18	-	-
Insulin	5733	51	2
Ribonuklease	12640	124	1
Hämoglobin	64500	574	4
Glutamatdehydrogenase	1000000	8300	40
Fettsäuresynthetase	2300000	20000	21
Tabakmosaicvirus	40000000	336500	2130
Cyclosporinsynthetase	1300000	11800	1

Größenordnungen [Zeiten]



$10 \text{ fs} = 10^{-14} \text{ s}$ die schnellsten Bindungsschwingungen zwischen zwei Atomen

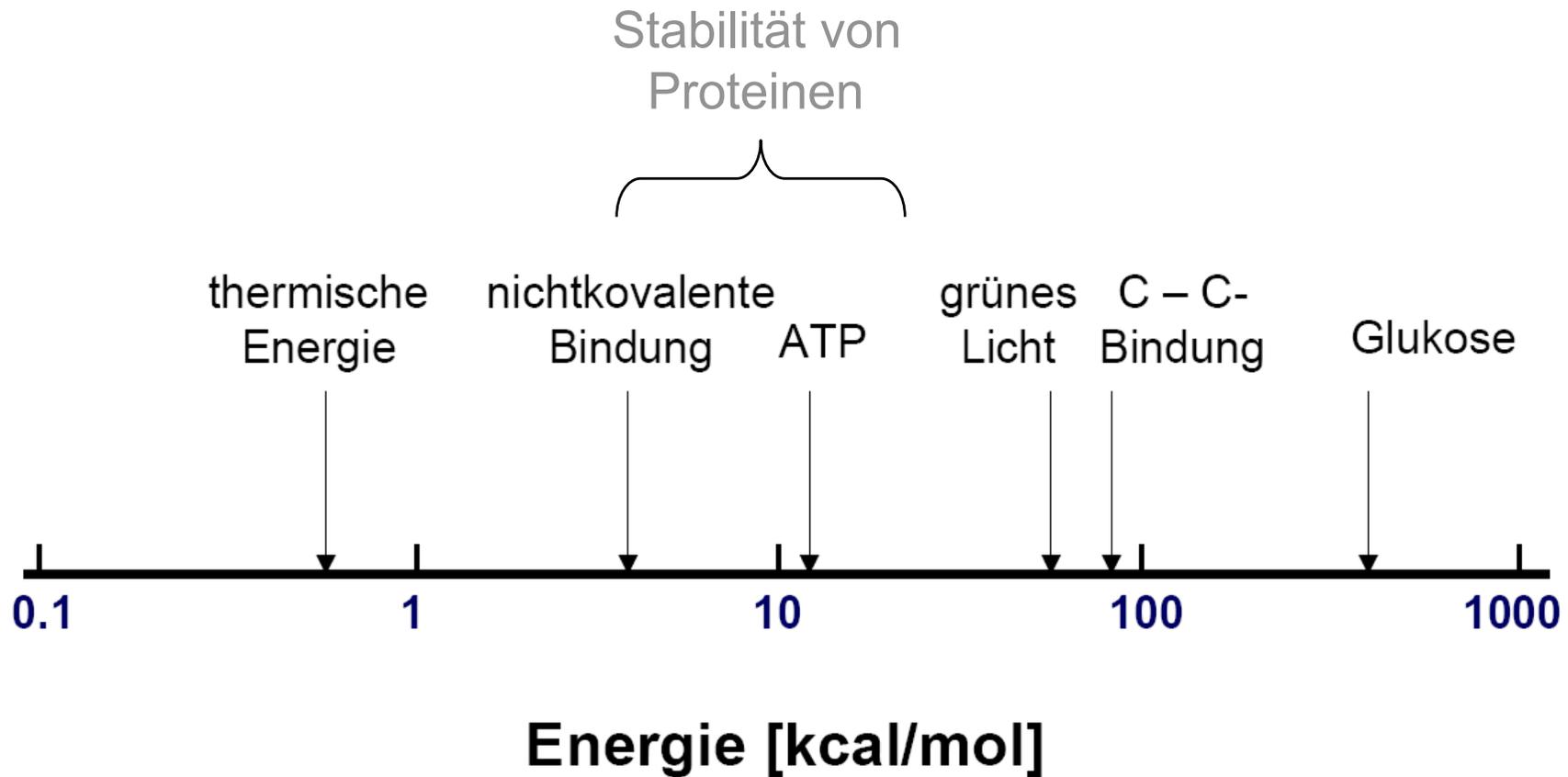
$1 \text{ ps} = 10^{-12} \text{ s}$ Rotationskorrelationszeit eines Wassermoleküls: Drehung um C - C Bindung

$1 \text{ ns} = 10^{-9} \text{ s}$ Lebensdauer von Wasserstoffbrückenbindungen

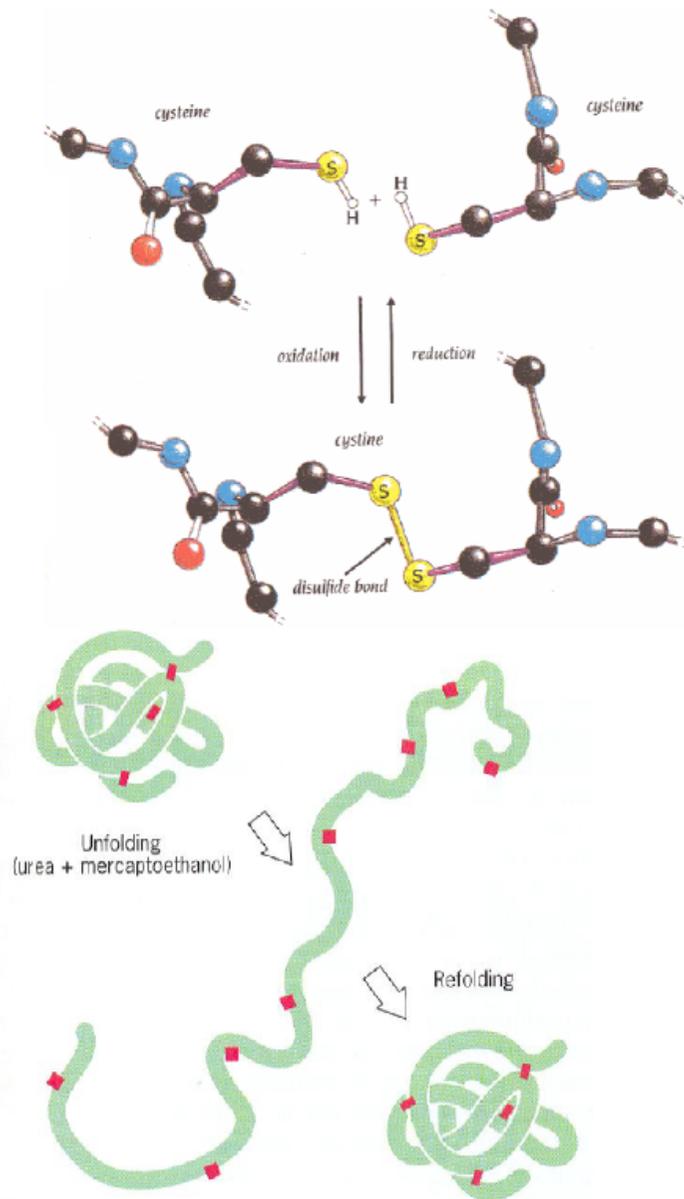
$1 \text{ ns} - 1 \mu\text{s}$ Dynamik von Loops, Protein-Protein-Assoziation

$1 \text{ ms} - 1 \text{ s}$ Proteinfaltung und -entfaltung

Größenordnungen [Energien]



Anfänge der Proteinfaltung [Arbeiten von Anfinsen, 1956]

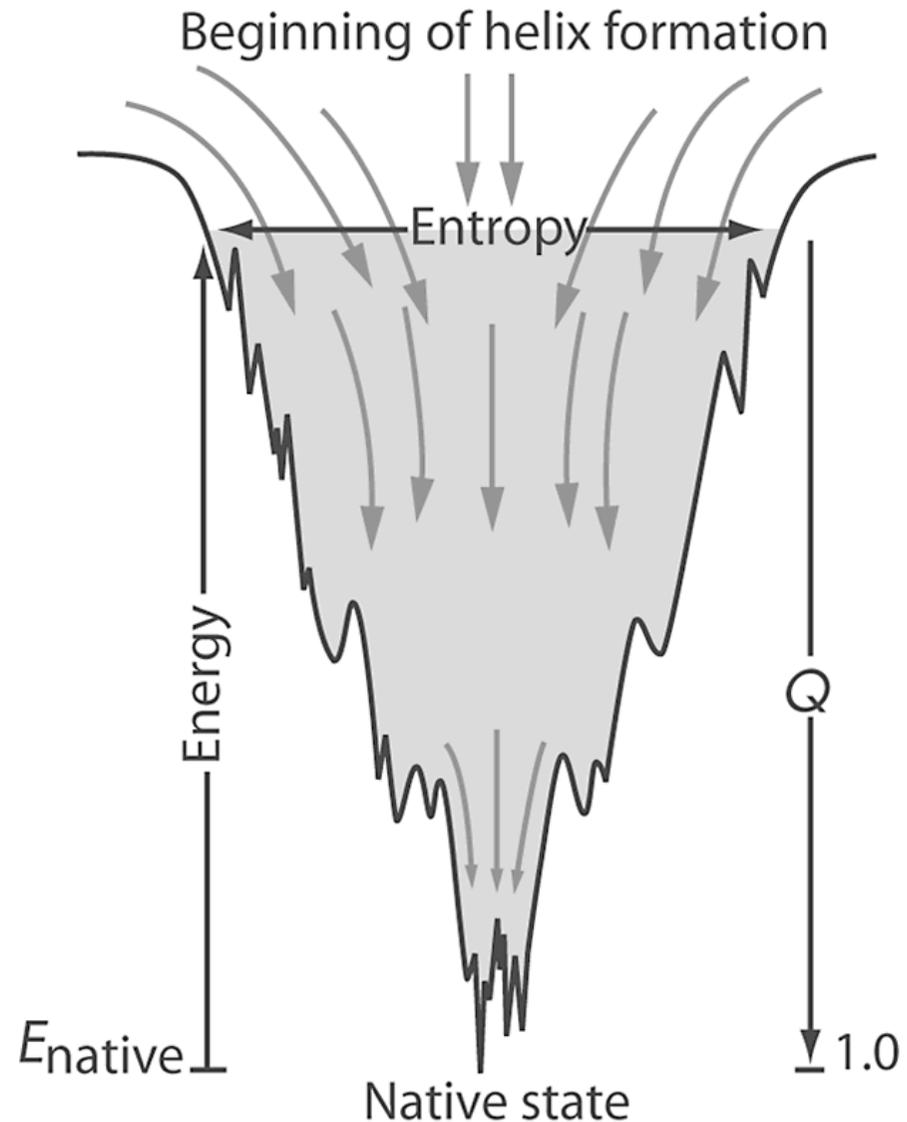
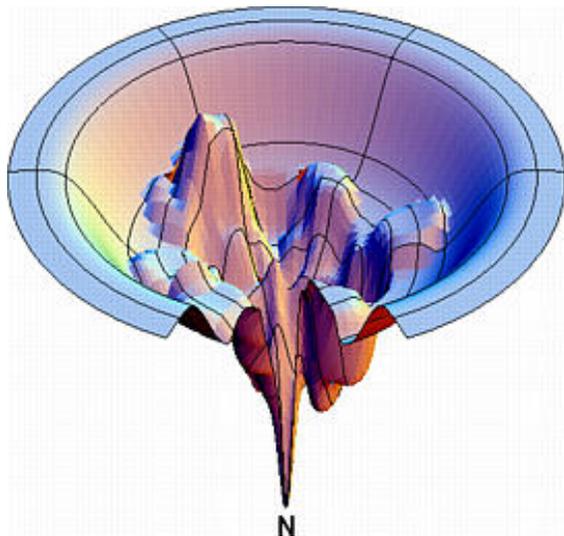


- Studierte die Eigenschaften von Ribonuclease A (124 Aminosäuren), in dem vier Disulfidbrücken verschiedene Abschnitte der Polypeptidkette im gefalteten Zustand stabilisieren
 - Wenn man die Disulfidbrücken mit Mercaptoethanol reduziert, mit Harnstoff entfaltet, und Harnstoff/Mercaptoethanol später wieder entfernt, entsteht ein Protein mit gleicher Aktivität wie das ursprüngliche Protein
- Die Faltung geschieht selbstorganisierend
- Die Struktur eines Proteins wird allein aus seiner Sequenz bestimmt (Nobelpreis 1972 für Christian Anfinsen)

Modell der Proteinfaltung [Der „Faltungs-Trichter“]

Energie-Landschaft der Proteinfaltung für ein einfaches Protein, mit einer Präferenz für die Einnahme des nativen Zustandes.

E , Energie, und Q , Ordnungsparameter (Anteil der nativanalogen Kontakten). Die Spezifität der Faltung wird über die Sekundär- und Tertiär-Kontakte sowie die Wasserstoffbrückenbindungen bestimmt.



<i>Datum</i>	<i>Thema</i>	
14.04.	- <i>Vorbesprechung / Vorlesungsbeginn</i> -	
21.04.	Strukturbildende Kräfte bei der Proteinfaltung	
28.04.	Thermodynamische Bestimmung der Proteinstabilität	
5.05.	Falschfaltung von Proteinen: Aggregation, amyloidogene Strukturen	
19.05.	Spektroskopische Methoden in der Proteinanalytik I	
26.05.	Spektroskopische Methoden in der Proteinanalytik II	
2.06.	Fällt aus	
9.06.	Protein-Protein-Wechselwirkungen I	
16.06.	Protein-Protein-Wechselwirkungen II	
23.06.	Denaturierung und Renaturierung, Kinetik der Faltung	
30.06.	Faltung <i>in vivo</i> vs. Faltung <i>in vitro</i> ; Chaperones; Faltungshelfer	