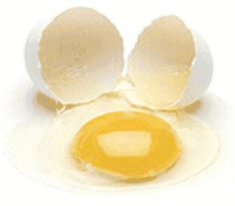
**Scheikunde Magic Bullet VWO456**

**Eiwitten**

Eiwitten spelen o.a. een rol bij het transport van stoffen in het lichaam.

**

*Niet alleen het wit van een ei bevat eiwitten, ook het eigeel zit er vol mee.*

(Zo transporteert het eiwit hemoglobine zuurstof vanaf de longen via het bloed naar spierweefsel. Het eiwit “Na+/K+-ATPase” zorgt voor gelijktijdig kaliumionen-transport de cel in en natriumionen-transport de cel uit.). Daarnaast spelen eiwitten een rol bij:

* structuurversterking (cytoskelet= celskelet)
* signaaloverdracht van cel naar cel en van celmembraan naar het binnenste van de celkern
* het immuunsysteem
* bij de katalyse van allerlei celprocessen
* als moleculaire robot bij bijvoorbeeld het uit de knoop halen van DNA en het verplaatsen van celonderdelen binnen de cel
* en bij nog veel meer.....

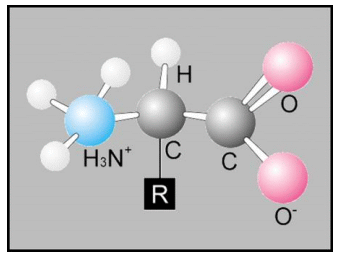
Vesicle transport door eiwitten over cytoskelet (microtubuli): <http://bit.ly/9KF7Be>

Eiwitten zijn dus heel belangrijk, het zijn als het ware de gereedschappen van het organisme. Het is niet voor niets dat eiwitten het grootste deel van de droge celmassa bepalen.

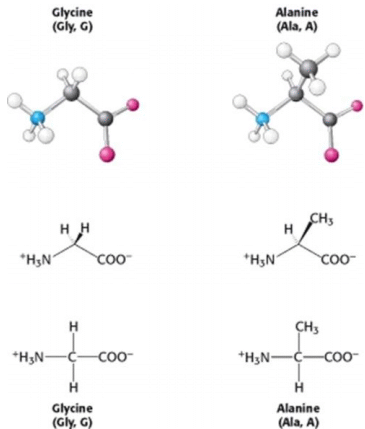
Het zijn hele specifieke eigenschappen die er voor zorgen dat eiwitten een cruciale bijdrage leveren aan een zeer breed scala van functies.

1. Eiwitten zijn lineaire ketens van aan elkaar gekoppelde eenheden, de aminozuren. Deze ketens kunnen zich spontaan vouwen tot driedimensionale functionele structuren. De driedimensionale structuur wordt bepaald door de volgorde van de verschillende aminozuren.
2. Eiwitten bevatten een grote variatie aan karakteristieke groepen waaronder de bekende alcoholen, carbonzuren en amines maar ook thiolen (-SH) en thioethers (-C-S-C-). Vooral bij enzymen spelen de eigenschappen van deze karakteristieke groepen een essentiële rol.

**Aminozuren**

Aminozuren zijn de bouwstenen van eiwitten. Een aminozuur, de naam zegt het al, bevat een carbonzuurgroep en een amino-groep beide gebonden aan het centrale koolstofatoom, het -koolstofatoom. Aan dit -koolstofatoom zit verder een H-atoom en een specifieke restgroep (R), de zogenaamde zijketen van het aminozuur.

Aangezien de aminogroep een basische groep is en de carbonzuurgroep uiteraard zuur zal in waterig milieu het aminozuur voornamelijk voorkomen in dipolaire vorm. Het proton (H+) heeft zich van de zuurgroep naar de basische aminogroep verplaatst. Vaak wordt het aminozuur in geïoniseerde vorm getekend soms ook niet.



Aminozuren waaruit eiwitten zijn opgebouwd verschillen van elkaar in de restgroep. Gewoonlijk worden er 20 verschillende zijketens in eiwitten aangetroffen Deze verschillen in grootte, vorm, lading, polair karakter, vermogen om waterstofbruggen te vormen en reactiviteit.

Het simpelste aminozuur is glycine met twee H-atomen aan het centrale koolstofatoom (R=H). Dan volgt alanine met een methyl-groep als zijketen.

De andere 18 aminozuren zijn weergegeven in de figuur aan het einde van deze taak en in Binas. De aminozuren zijn in te delen in 3 groepen: die met apolaire zijgroepen, die met zure dan wel basische zijgroepen (bij pH=7 vaak geladen) en die met ongeladen maar polaire zijgroepen.

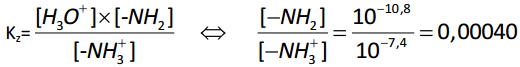
De zure en basische zijgroepen worden hier samengenomen omdat het gaat om zwakke zuren en zwakke basen,. Deze komen in waterig milieu zowel in de zure als in de geconjugeerde base vorm voor en vice versa.

Afhankelijk van de pH van het milieu waarin deze aminozuren zich bevinden zal meer de zure of meer de basische variant aanwezig zijn.

Zo heeft de restgroep van het aminozuur lysine (in ‘zure’toestand) een typische pKz van 10,8. De zijketen van lysine kan in een eiwit voorkomen in basische vorm (–NH2) en als geconjugeerd zuur (-NH3+).

Bij pH=7,4 (typisch voor een cel milieu) kan nu berekend worden

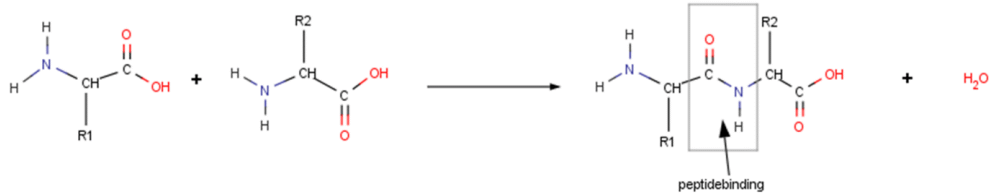
hoeveel van deze zijgroepen in de geïoniseerde vorm voorkomen:



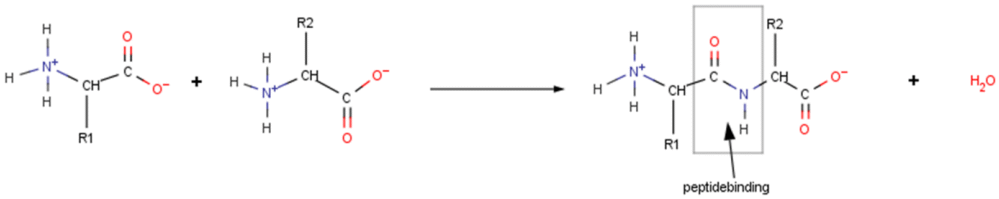
De zijketens van lysine komen dus in de cel vrijwel volledig in geïoniseerde en dus positief geladen vorm voor!

**Peptidebinding**

Bij de productie van eiwitten worden aminozuren aan elkaar gekoppeld. Deze koppeling is een condensatiereactie waarbij een amino-groep en een carbonzuurgroep met elkaar reageren onder afsplitsing van water: Bij deze reactie ontstaat er een zogenaamde peptidebinding.

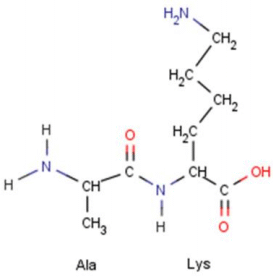


De zogenaamde dipolaire notatie geeft:

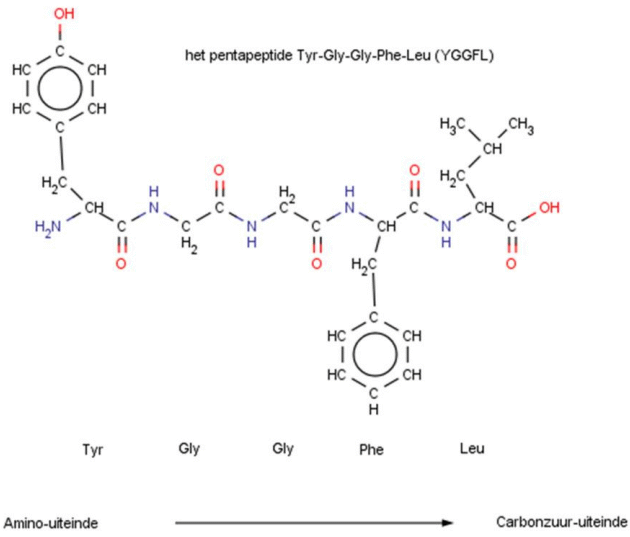


Een verbinding waarbij twee aminozuren aan elkaar gekoppeld zijn noemt men een dipeptide. Zo zijn er ook tripeptiden, tetrapeptiden etc. Worden ze langer dan spreken we van een polypeptide (poly = meervoudig).

In plaats van een weergave met structuurformules wordt de aminozuurvolgorde vaak met andere symbolen weergegeven. Er is het drielettersysteem en er is het éénlettersysteem waarbij de 20 aminozuren ieder een unieke code hebben.



Hiernaast is het dipeptide weergegeven tussen alanine en lycine. De weergave volgens het drielettersysteem wordt dan: Ala-Lys. Het éénlettersysteem levert AK (de L is al bestemd voor leucine!). Let op: er bestaat nog een ander dipeptide van alanine en lycine namelijk Lys-Ala (KA). Afspraak is dat volgens deze notatie het linkeruiteinde de aminogroep bevat

en het rechteruiteinde de carbonzuurgroep.

Hierboven staat de structuurformule voor het pentapeptide Tyr-GlyGly-Phe-Leu. Het moge duidelijk zijn dat het éénletter-systeem, ondanks dat het moeilijker ‘leesbaar’ is, bij langere polypeptiden zo zijn voordelen heeft.

Ook hier is de volgorde van notatie van belang. Er wordt begonnen met het aminozuur tyrosine aan het amino-uiteinde (N-terminus) en geëindigd met het aminozuur leucine aan het carbonzuuruiteinde (Cterminus). Van N- naar C-terminus noemen we de richting van de peptideketen.

VNPCCYYPCQHQGICVRFGLDRYQCDCTRTGYSGPNCTIPEIWTWLRTTLRPSPSFIHFLLTHGRWLWDFVNATFIRDTLMRLVLTVRSNLIPSPPTYNIAHDYISWESFSNVSYYTRILPSVPRDCPTPMGTKGKKQLPDAEFLSRRFLLRRKFIPDPQGTNLMFAFFAQHFTHQFFKTSGKMGPGFTKALGHGVDLGHIYGDNLERQYQLRLFKDGKLKYQMLNGEVYPPSVEEAPVLMHYPRGIPPQSQMAVGQEVFGLLPGLMLYATIWLREHQRVCDLLKAEHPTWGDEQLFQTAKLILIGETIKIVIEEYVQQLSGYFLQLKFDPELLFGAQFQYRNRIAMEFNQLYHWHPLMPDSFRVGPQDYSYEQFLFNTSMLVDYGVEALVDAFSRQPAGRIGGGRNIDHHILHVAVDVIKESRVLRLQPFNEYRKRFGMKPYTSFQELTGEKEMAAELEELYGDIDALEFYPGLLLEKCHPNSIFGESMIEMGAPFSLKGLLGNPICSPEYWKASTFGGEVGFNLVKTATLKKLVCLNTKTCPYVSFHVP

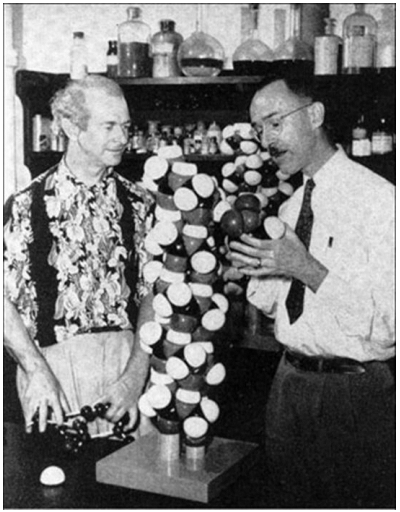
Hiernaast tref je de éénlettercode voor het enzym dat geblokkeerd wordt door een aspirientje. Zo krijg je geen pijnsensatie. Het enzym bevat zo’n 550 aan elkaar gekoppelde aminozuren (je hoeft deze niet uit je hoofd te leren!)

Deze aminozuurvolgorde is bepaald door het enzym te isoleren en vervolgens volgens een hele slimme methode er één voor één aminozuren. van af te snoepen en deze te identificeren (Edmandegradatie). Deze aminozuurvolgorde noemen we de primaire structuur van het eiwit.

Functionele eiwitten komen in het lichaam niet voor als hele lange aminozuurslierten,. Ze zijn functioneel juist dankzij het feit dat de sliert op een hele specifieke manier is gevouwen. De vraag is nu of we uit de primaire structuur van het eiwit ook de ruimtelijke structuur van het eiwit kunnen bepalen om zodoende meer te begrijpen van zijn specifieke werking?

Nou nee, niet zomaar.

**Ruimtelijke eiwitstructuur**

In 1951 publiceerden twee wetenschappers Linus Pauling and Corey in het gerenommeerde tijdschrift Journal of the American Chemical society, een serie van 6 artikelen over de structuur van eiwitten. Met Röntgenstralen-analyse aan talloze zuivere eiwitkristallen concludeerden zij dat aminozuurketens zich op verschillende wijzen kunnen ordenen. De twee belangrijkste structuren waarmee zij op de proppen kwamen waren de alpha-helix en de beta-plaat.

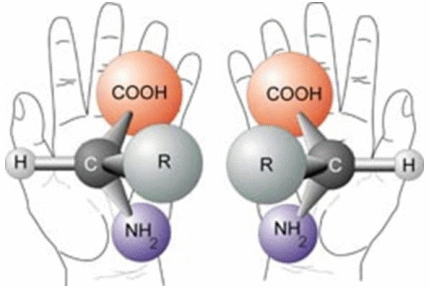
Bekijk een video over de geschiedenis van röntgenanalyse: <http://bit.ly/6KczZx>

Röntgenanalyse levert geen foto op van een molecuul maar geeft informatie over de positie van atomen met hun elektronen. Er moest dus als de posities bekend zijn nog een vertaalslag gemaakt worden naar de positie en oriëntatie van de covalente bindingen. Pauling en Corey puzzelden met modellen en stukjes papier! Net zolang totdat er een model was gevonden dat overeenkwam met de röntgenplots.

Uitgangspunt daarbij was uiteraard het aminozuur.

Nu doet zich bij aminozuren een interessant fenomeen voor: de moleculen zijn asymmetrisch dat wil zeggen, ze hebben geen inwendig spiegelvlak. Dit wordt veroorzaakt doordat er aan het centrale

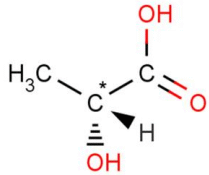
tetraëdisch omringde koolstofatoom 4 verschillende groepen zijn gebonden.



Ieder aminozuur heeft dus een spiegelbeeld dat niet gelijk is aan zichzelf. De ene vorm is de L-isomeer, de andere de D-isomeer.

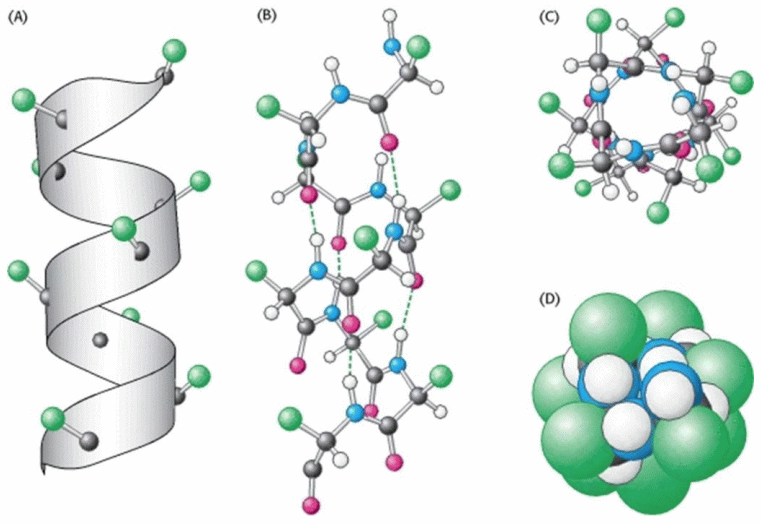
Vergelijk dit maar met een linker en rechter hand. Spiegelbeeldisomerie is naast cis-trans isomerie een vorm van stereoisomerie (isomerie in de ruimte).

Nu komt in organismen slechts één van de twee stereoisomeren voor, nl de L-isomeer en dat is maar goed ook. Zouden beide vormen voorkomen dan zouden in bovenstaand voorbeeld van een enzym met 550 aminozuren er 2550 = 3,7 x 10165 verschillende polypeptiden gemaakt kunnen worden met dezelfde primaire structuur (het zijn er wel wat minder aangezien het aminozuur glycine vanwege de H als restgroep geen asymmetrisch koolstofatoom bezit). Slechts enkele van deze vormen zouden zich zodanig kunnen vouwen dat een functioneel enzym ontstaat. De rest kan zich gewoonweg niet op de juiste manier vouwen doordat zijgroepen aan de ‘verkeerde’ kant zitten. De natuur kan zich zo’n verspilling niet veroorloven.

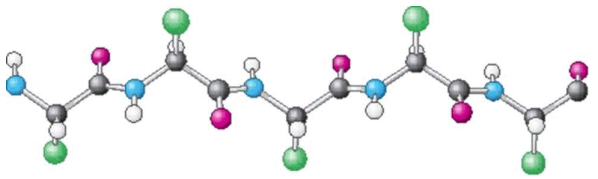
Zo’n asymmetrisch omringd koolstofatoom noemen we vaak een asymmetrisch koolstofatoom en markeren we in de structuurformule met een asterix. In zijn algemeenheid wordt een asymmetrisch centrum een chiraal centrum genoemd (Grieks: χειρ (cheir) = hand). Een mengsel waarin zich beide stereoisomeren in gelijke hoeveelheden bevinden noemen we een racemisch mengsel. In organismen is dus wat betreft aminozuren sprake van homochiraliteit, de situatie waarin slechts één van de twee stereoisomeren voorkomt en dan ook nog altijd de L-isomeer. In de discussie rondom het begin van de evolutie van het leven speelt de vraag naar het ontstaan van deze homochiraliteit, die zoals we gezien hebben essentieel is voor de bouw van functionele eiwitten en dus voor leven, een hoofdrol. Het mechanisme achter het ontstaan van homochiraliteit is vooralsnog een

raadsel.

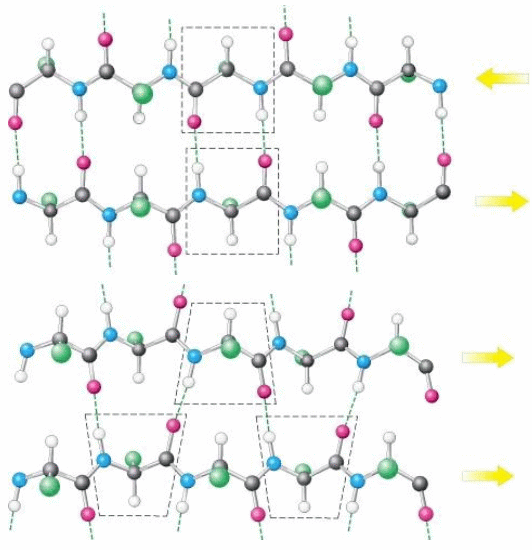
Stereoisomerie aan koolstofverbindingen werd al begrepen sinds de tetraëders van van ’t Hoff (1874). Pauling en Corey gingen dan ook aan de slag met modellen van uitsluitend L-aminozuren en dit leidde tot de constructie van modellen die voldeden aan de resultaten uit de röntgen-kristallografie : de alpha-helix en de beta-platen. De alpha-helix is een structuur waarbij de aminozuren zodanig zijn georiënteerd dat er een spiraal ontstaat die sterk wordt gestabiliseerd door waterstofbruggen tussen een partieel negatief geladen zuurstofatoom uit een peptidebinding en een partieel positief geladen waterstofatoom uit een peptide binding die wat verderop in de keten ligt. Deze stabilisatie ontstaat dus door interactie tussen groepen uit de ruggengraat van het eiwit, dus is feitelijk onafhankelijk van de aard van de restketens van de betrokken aminozuren.



Beta platen ontstaan wanneer aminozuurstrengen als het ware zo ver mogelijk worden uitgerekt en dus zoveel als mogelijk lineair zijn. Zo’n uitgerekte lineaire streng noem je een betaplaat.

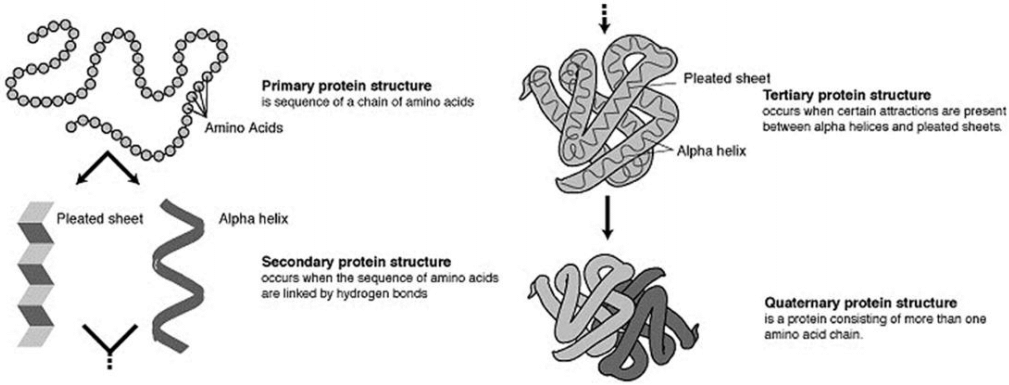


Deze strengen kunnen indien ze naast elkaar liggen een interactie aangaan met elkaar net zoals bij de alpha helix, in de vorm van de vorming van waterstofbruggen. Aangezien deze structuren gestabiliseerd worden door waterstofbruggen tussen de ene en de andere streng komen betaplaten altijd groepsgewijs voor. Twee tegengesteld gerichte strengen leveren antiparallelle betaplaten. Gelijkgerichte strengen leveren parallelle betaplaten.



Deze structuurelementen behoren tot de secundaire structuur van een eiwit en komen tot stand dankzij interacties (H-bruggen) tussen atomen die zich in de ruggengraat van het eiwit bevinden.

De zijketens bepalen uiteindelijk hoe het eiwit zich in drie dimensies gaat vouwen. Zijketens kunnen met elkaar interacties aangaan (bijvoorbeeld aantrekking en afstoting door tegengestelde resp. gelijke lading). Ze kunnen interacties aangaan met hun omgeving (hydrofiel in celvocht en hydrofoob in celmembraan). Al die mogelijke interacties bepalen uiteindelijk hoe een eiwit zich na productie zal vouwen. De uiteindelijk structuur noemen we de tertiaire structuur. Uiteindelijk bepalen de zijketens en de volgorde hiervan ook welke secundaire structuurelementen er gevormd gaan worden en hoe deze zich ten opzicht van elkaar verhouden. Verschillende aminozuurketens kunnen zich groeperen tot een functioneel eiwit. Dit noem je dan de quaternaire structuur.



Functionele eiwitten bevatten vaak naast hun aminozuurketens nog

ander ingebouwde onderdelen als ionen en heemgroepen.