

Wechselwirkungen in biologischen Makromolekülen

Biochemie II - Einführung in die Struktur und Dynamik von Makromolekülen

Wasserstruktur

Nicht-kovalente Wechselwirkungen

Elektrostatische Wechselwirkungen

Ion-Ion, Ion-Dipol, Dipol-Dipol, Dispersionskräfte

Hydrophobe Wechselwirkungen

H-Brücken

Kovalente Wechselwirkungen

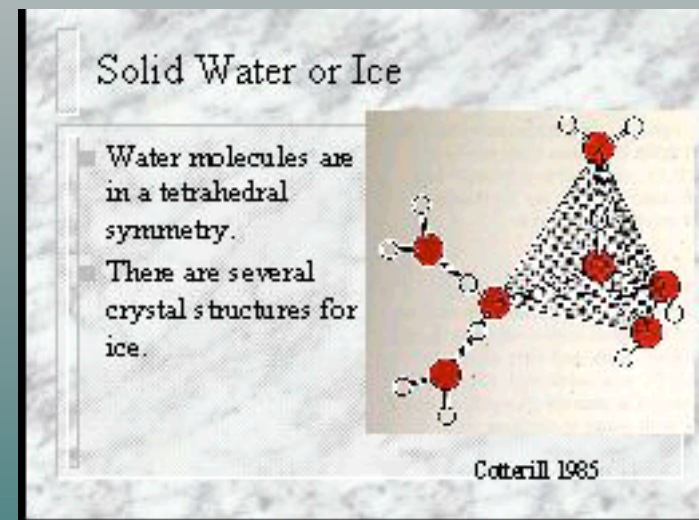
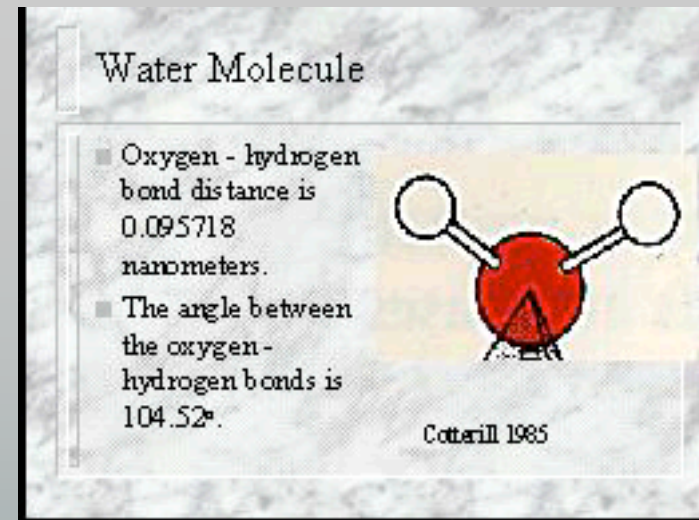
Wechselwirkungen auf supraatomarer Ebene:

Elastische Wechselwirkungen

Hydrodynamische Wechselwirkungen

Wasserstruktur

- Biologische Makromoleküle existieren in hochpolarer Umgebung
- Wasser hat tetraedrische Symmetrie
- Polares, polarisierbares Molekül
- H-Brücken-Donor und -Akzeptor
- Struktur flüssigen Wassers sehr ähnlich der von Eis I, aber H-Brücken fluktuieren im ps-Bereich



(Quelle: Edward Goo, Univ. of Southern California;
<http://www-classes.usc.edu/enr/ms/125/MDA125/water/index.htm>)

Ion-Ion-Wechselwirkungen

- Bsp.: geladene Gruppen in Proteinen, Nukleinsäuren (Lys⁺, Arg⁺, His⁺, Glu⁻, Asp⁻, Tyr, PO₄⁻)

- Coulomb - Potential:

Einheit der Ladung:

1 C (Coulomb) = 1 A s

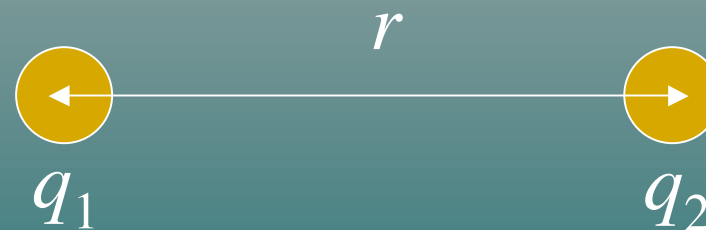
1 esu = 3.3356 · 10⁻¹⁰ C

$$U(r) = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon\epsilon_0} \cdot \frac{1}{r}$$

- Dielektrizitätskonstante ϵ :

H₂O = 80; innerhalb von

Biomolekülen kleiner



Ion-Ion-WW in Lösung

- Gegenionen sind um das Zentralion assoziiert ('Ionenwolke')
- Poisson-Boltzmann-Gleichung

$$\nabla^2 \Phi(\mathbf{r}) = -\frac{\rho(\mathbf{r})}{4\pi\epsilon\epsilon_0}; \quad \rho(\mathbf{r}) = \sum_i c_i q_i e^{-q_i \Phi(\mathbf{r})/kT}$$

- Linearisierung führt zu:

Merkregel:

$$\kappa^{-1} = 3 \text{ \AA} \text{ für } I = 1 \text{ M}$$

$$10 \text{ \AA} \text{ für } I = 0.1 \text{ M}$$

$$30 \text{ \AA} \text{ für } I = 0.01 \text{ M}$$

etc.

$$\Phi(\mathbf{r}) \approx C \frac{e^{-\kappa r}}{r}$$

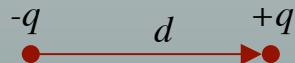
$$\kappa \propto \sqrt{I} \quad (\text{' Debye - Länge' })$$

$$I = \frac{1}{2} \sum_i c_i Z_i^2 \quad (\text{' Ionenstärke' })$$

Ion-Dipol-Wechselwirkungen

- Bsp.: geladene Gruppen / permanente Dipole
(-OH, -NH₂, >C=O, etc.)

- Definition Dipolmoment:

$$\mu = q \cdot d$$


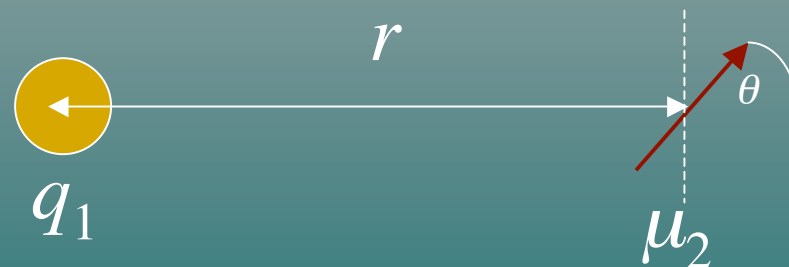
Einheit:

$$1 \text{ D (Debye)} = 10^{-18} \text{ esu} \cdot \text{cm}$$

$$\text{Bsp.: } q = \pm e, d = 1 \text{ \AA}$$

$$\mu = 4.8 \text{ D}$$

$$U(r) = \frac{q_1 \mu_2 \cos \theta}{4\pi\epsilon\epsilon_0} \cdot \frac{1}{r^2}$$

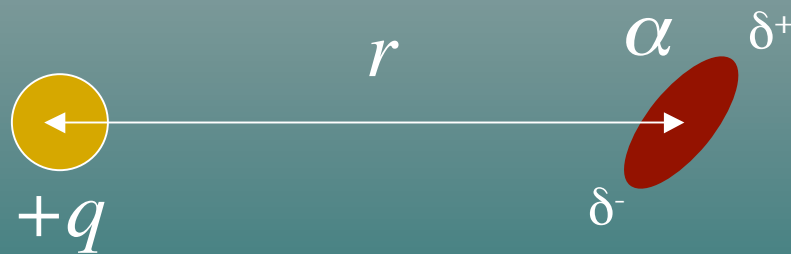


Ion-induzierter Dipol-Wechselwirkungen

- Bsp.: geladene Gruppen / polarisierbare Gruppen
(aliphatische/aromatische Reste)

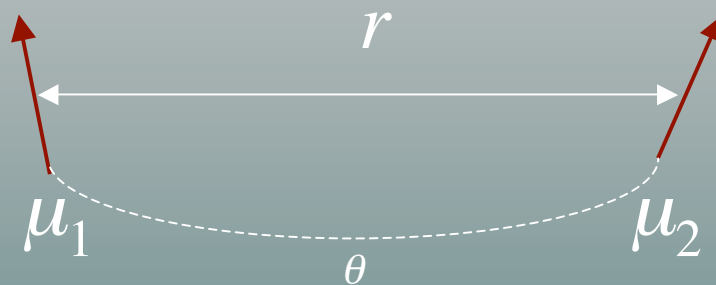
- Definition Polarisierbarkeit:
 $\mu = \alpha \cdot E$

$$U(r) = \frac{q^2 \alpha}{8\pi \epsilon^2 \epsilon_0} \cdot \frac{1}{r^4}$$



Dipol-Dipol-Wechselwirkungen

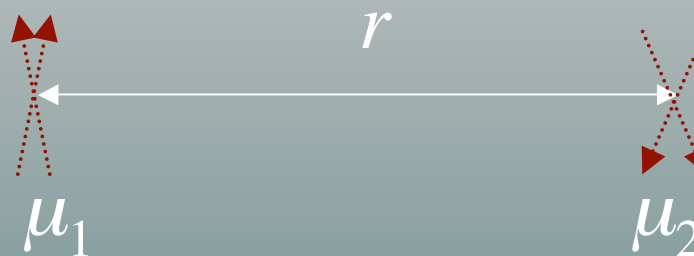
- Feste Orientierung



$$U(r) = \frac{\mu_1 \mu_2 \cos \theta}{4\pi\epsilon\epsilon_0} \cdot \frac{1}{r^3}$$

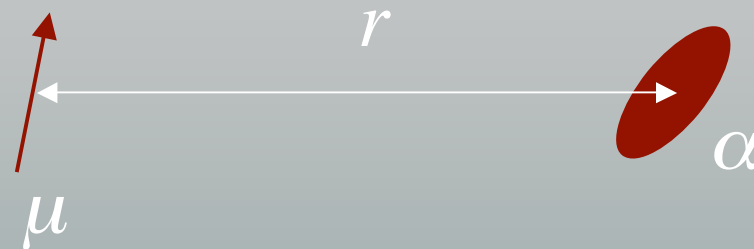
Dipol-Dipol-Wechselwirkungen

- Statistische Orientierung unter thermischer Bewegung



$$U(r) = - \frac{2 \mu_1^2 \mu_2^2}{3kT(4\pi\epsilon_0)^2} \cdot \frac{1}{r^6}$$

Dipol-induzierter Dipol-Wechselwirkungen



$$U(r) = -\frac{2\mu^2\alpha^2}{16\pi^2\epsilon_0} \cdot \frac{1}{r^6}$$

Ind. Dipol-ind. Dipol-Wechselwirkungen



$$U(r) = -\frac{f(I)\alpha^2}{16\pi^2\epsilon_0} \cdot \frac{1}{r^6}; f(I) = \frac{3I_1I_2}{2(I_1 + I_2)}$$

I_1, I_2 : Ionisationsenergien

Van-der-Waals-Wechselwirkungen

Summe aller Dipol-Dipol-WW mit statistischer Orientierung

$$U_{\text{vdW}}(r) = - A/r^6$$

Lennart-Jones-Potential

Abstoßung der Elektronenwolken (Pauli-Prinzip)

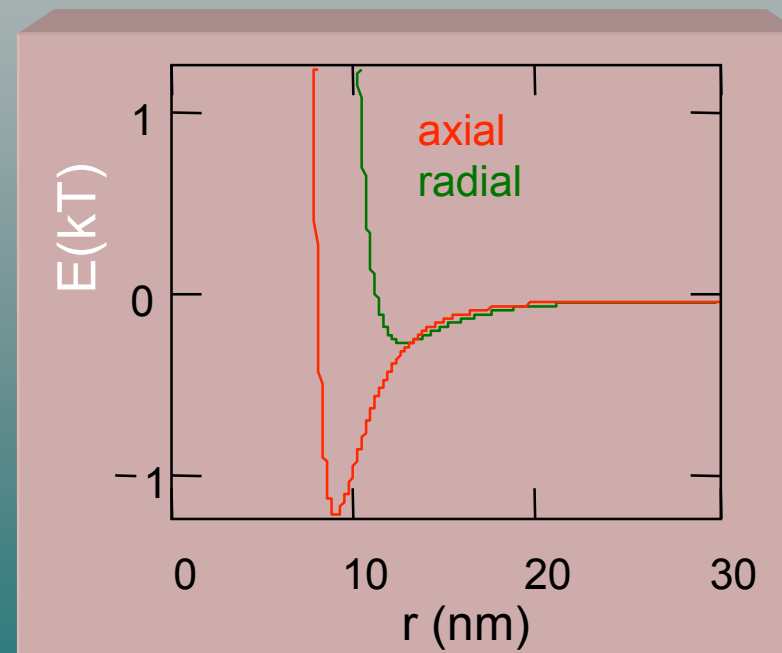
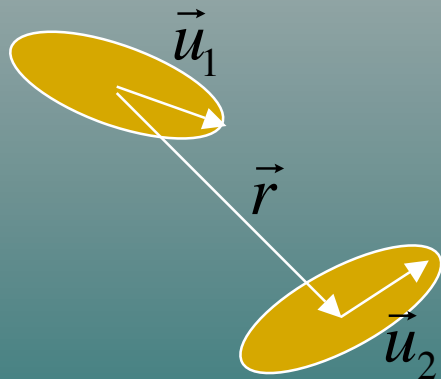
$$U_{\text{rep}}(r) = + B/r^{12}$$

$$U_{\text{L-J}}(r) = - A/r^6 + B/r^{12}$$

Gay-Berne-Potential

LJ-Potential for anisotropic particles (ellipsoids)
e.g. nucleosome-nucleosome interaction

- Potential depth estimated from comparison of the phase diagram of nucleosome liquid crystals with simulations of a liquid of ellipsoidal particles. Pure discoidal columnar hexagonal phase is only observed for narrow range of potential depths, here E_{\min} in radial direction = 0.25 kT, in axial direction = 1.25 kT



Wasserstoffbrücken

- Wechselwirkung zwischen kovalenter X-H Bindung und freiem Elektronenpaar an Atom Y. (X, Y elektronegativer)

X-H...O	Bindungsabstand (nm)	Energie (kJ/mol)
O-H...O	0.270	-22
O-H...O ⁻	0.263	-15
O-H...N	0.288	-15...-20
N ⁺ -H...O	0.293	-25...-30
N-H...O	0.304	-15...-25
N-H...N	0.310	-17
HS-H...SH ₂		-7

(Quelle: Bergethon, The Physical Basis of Biochemistry, Springer, New York 1988)

Hydrophobe Wechselwirkungen

- Hydrophobe Gruppen in Biomolekülen assoziieren:
hydrophobe AS (Leu, Val, Ileu, Trp, Tyr, Phe, Met) im Kern von Proteinen
Oberflächen der DNA-Basen unpolar -> Stapel-WW
- Grund: Entropieabnahme des Wassers in der 1. Hydrathülle, keine H-Brücken zur hydrophoben Oberfläche
- Freie Enthalpie der Hydratation: $\Delta G^0_{\text{H}} = \Delta G^0_{\text{vdW}} + \Delta G^0_{\text{cav}} + \Delta G^0_{\text{e}}$
- $\Delta G^0_{\text{vdW}} < 0$ (WW der 1. Hydrathülle mit der Oberfläche)
- $\Delta G^0_{\text{cav}} > 0$ (Entropieabnahme des Wassers an der Oberfläche)
- Für hydrophobe Gruppen:
($\Delta G^0_{\text{vdW}} + \Delta G^0_{\text{cav}}$) > 0 ; proportional zur 'solvent accessible surface' (SAS)

Hydrophobe Wechselwirkungen

- Hydratationsenthalpien von Aminosäuren

(van Holde/Johnson/Ho, Principles of Physical Biochemistry)

TABLE 3.14 COMPARISON OF ΔG°_H FOR HYDRATING AMINO ACIDS FROM EXPERIMENT AND VARIOUS THEORETICAL CALCULATIONS

Amino Acid Type	ΔG°_H (kJ/mol)			
	Experimental (octanol) ^a	Calculated (solvent-accessible surfaces) ^b	Calculated (FDPB) ^c	Experimental (gas) ^d
Ala	1.7	2.8	7.0	8.0
Arg	-5.64	-8.7	—	-82.1
Asn	-3.4	-2.5	-41.6	-39.9
Asp	-4.33	-4.9	—	-45.1
Cys	5.52	1.6	-4.5	-5.11
Gln	-1.2	-0.91	-40	-38.7
Glu	-3.6	-3.1	—	-42.2
Gly	0	0	—	9.9
His	0.7	2.6	-41	-42.3
Ile	10.1	7.8	9.1	8.86
Leu	9.56	7.8	9.1	9.39
Lys	-5.56	-2.6	—	-39.2
Met	6.92	9.9	4.5	-6.1
Phe	10.1	9.5	-1.2	-3.1
Pro	4.0	4.9	—	—
Ser	-0.2	0.04	-23	-20.9
Thr	1.44	2.1	-20	-20.1
Trp	12.7	11	-27	-24.2
Tyr	5.40	6.6	-27	-25.2
Val	6.84	6.2	8.2	8.20

All values are given relative to Gly and therefore represents the hydration of the side chain.

^aDetermined from the partition of amino acids from octanol to water; from J.-L. Fauchere and V. Pliska, *Eur. J. Med.-Chim. Ther.* **18**: 369–375 (1983).

^bCalculated from solvent-accessible surfaces; from D. Eisenberg and A. D. McLachlan, *Nature*, **319**: 199–203 (1986).

^cCalculated using the parameters of K. Sharp et al., *Biochemistry* **30**: 9686 (1991) for compounds representing the neutral amino acid side chains; from *InsightII User Guide*, Biosym/MSI, San Diego (1995).

^dDetermined from transfer free energies from gas phase to water; from A. Radzicka and R. Wolfenden, *Biochemistry* **27**: 1664–1670 (1988).

Hydrophobe Wechselwirkungen

- Hydratationsenthalpien von Nukleinsäurebasen

TABLE 3.15 ATOMIC SOLVATION PARAMETERS (ASP) FOR ATOMS IN NUCLEIC ACIDS

Group	Surface Type	ASP (kJ/mol·nm ²)
Nucleobase	Aromatic carbon	14
	Methyl carbon	18
	Aromatic nitrogen and oxygen	-28
Ribose	Alkyl carbon	18
	Alkyl oxygen	-16
Phosphate	Oxygen and phosphorous	-41

Source: From T. F. Kagawa et al., *Nucleic Acids Res.* **21**: 5978–5986 (1993).

- AT und GC unterscheiden sich in der Dipol-Dipol-WW:

TABLE 23.5A. Base interactional energies (kJ/mol). There are two hydrogen bonds formed between A-T and A-U pairs while three hydrogen bonds are formed between G-C pairs. The dipole-dipole interactions for A-T and A-U pairs are repulsive while those between the G-C pair are attractive. The total energy of the pair is given below.

Base Pair	Hydrogen Bonds	London	Total energy
A:T	-26	+1.00	-25
G:C	-40	-16.3	-56.3

Hydrophobe Wechselwirkungen

- Beispiel: B-Z-Übergang in DNA

(van Holde/Johnson/Ho, Principles of Physical Biochemistry)

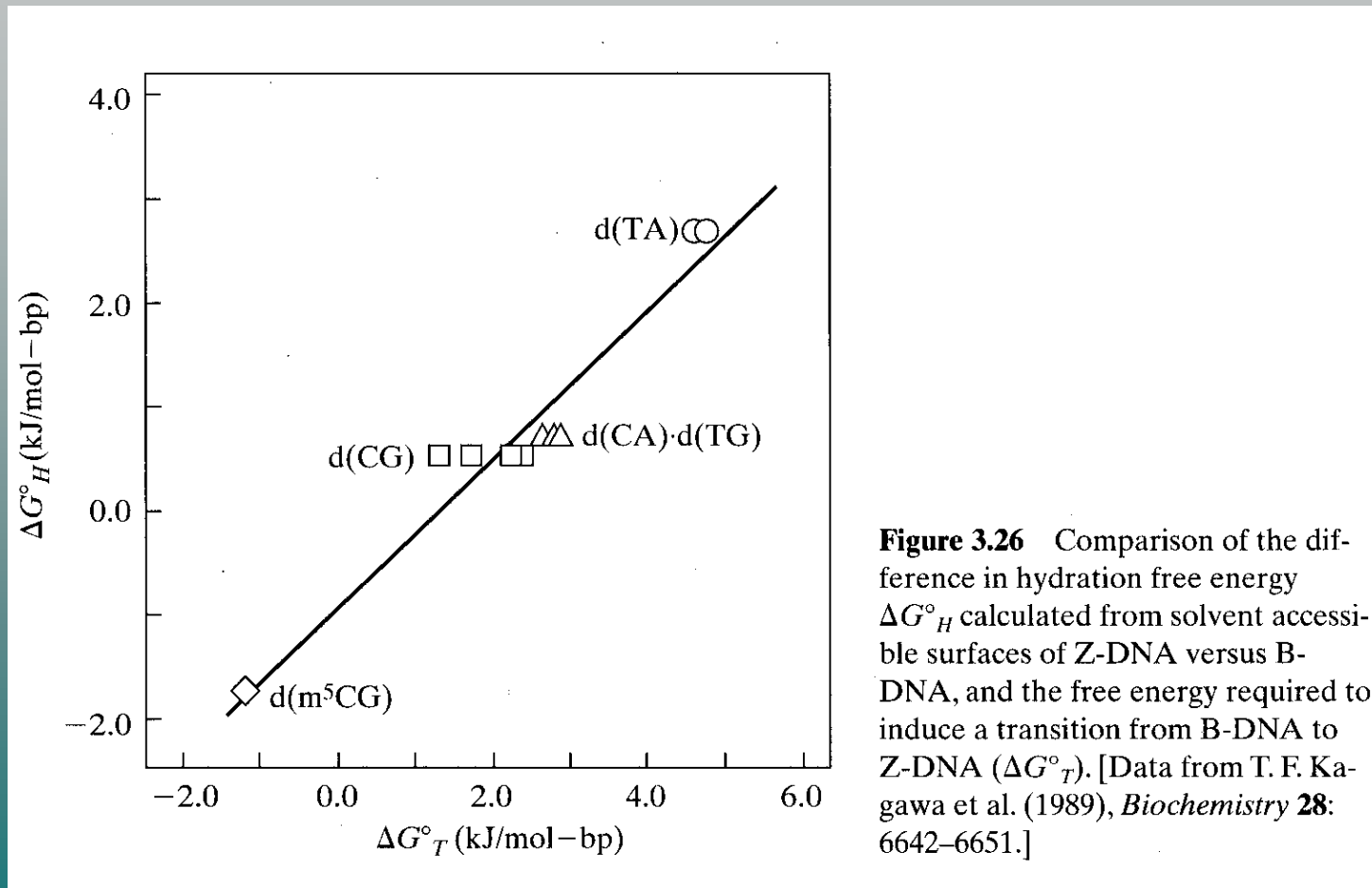


Figure 3.26 Comparison of the difference in hydration free energy ΔG°_H calculated from solvent accessible surfaces of Z-DNA versus B-DNA, and the free energy required to induce a transition from B-DNA to Z-DNA (ΔG°_T). [Data from T. F. Kagawa et al. (1989), *Biochemistry* **28**: 6642–6651.]

Kovalente Bindungen

- Energien:
 - Kovalente Bindungen $\approx 300-600$ kJ/mol
 - H-Brücken $\approx 15-30$ kJ/mol
 - Andere schwache WW $\approx 0-10$ kJ/mol
- RT ($T=298\text{K}$) = 2.5 kJ/mol
- Kovalente Bindungen werden durch thermische Energie nur leicht verformt:

$$U(r) = k_{\text{bond}} (r - r_0)^2 \text{ (elastische Deformation)}$$

Forces in larger systems

- Superposition of arbitrary potentials will always result in a total potential which is harmonic

$$U(x) = \sum_{i=1}^n V_i(x) = \frac{D}{2} x^2 \quad \text{for large } n$$

- Reason: central limit theorem of statistics
 - If X_1, \dots, X_n are n independent random variables with finite variance, their sum is always Gaussian-distributed:

$$Z = \sum_{i=1}^n X_i = A e^{-\left(\frac{z^2}{\sigma^2}\right)} \propto e^{-U(x)/kT}$$

- Thus: in large biomolecules (DNA, filamentous proteins) the response to an external force is in general elastic

$$F = -Dx \quad (\text{Hooke's law})$$

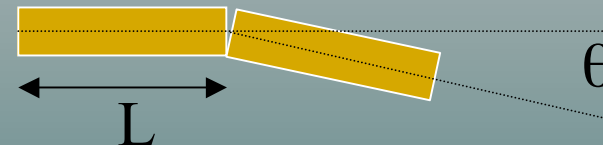
Elastische Kräfte

- Kräfte zwischen Untereinheiten von Biopolymeren können oft durch ein **harmonisches Potential** beschrieben werden:

- $U(x) = 1/2 D (x - x_0)^2$; $F(x) = - D (x - x_0)$
(Hookesches Gesetz mit Federkonstante D)



- $U(\theta) = (2L)^{-1} A (\theta - \theta_0)^2$; $T(x) = - A / L \cdot (\theta - \theta_0)$
(Biegepotential; A [N m²]; T ist Drehmoment)



- Definition für fadenförmige Polymere:

Persistenzlänge $L_p = A / kT$ (für Biegung und Rotation)

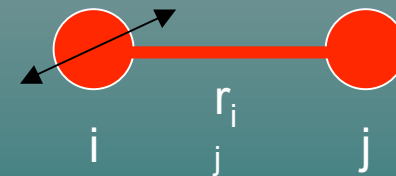
= die Länge, nach der das Makromolekül die ursprüngliche Orientierung verloren hat

Hydrodynamische Wechselwirkungen

- treten bei der Bewegung von Molekülen oder Untereinheiten in Lösung auf
- Reibungskraft auf eine Kugel (Radius R), die sich durch ein Medium der Viskosität η mit der Geschwindigkeit v bewegt:
 $F = -f \cdot v$ mit $f = 6\pi\eta R$ (Stokes' Gesetz)
- Reibungskoeffizient f hängt mit dem Diffusionskoeffizienten D zusammen: $f = kT / D$ (nach Einstein)
- Bewegung von Untereinheiten gegeneinander:
Eine Kraft an i induziert eine Strömungsgeschwindigkeit bei j nach

$$\Delta v_i = \mathbf{T} \cdot \mathbf{F}_j$$
$$\langle \mathbf{T} \rangle = \frac{1}{6\pi\eta r_{ij}} \cdot \mathbf{I}$$

\mathbf{T} : 'Oseen-Tensor'
(rotationsgemittelt)



Hydrodynamischer Reibungsfaktor von Biopolymeren

- Abschätzung für ein Molekül aus N kugelförmigen Untereinheiten mit Radius R nach der **Kirkwood**-Näherung:

$$f = \frac{N \cdot 6\pi\eta R}{1 + \frac{R}{N} \sum_i \sum_{j \neq i} r_{ij}^{-1}}$$

- Annahmen:
 - Untereinheiten klein, alle gleichen Radius
 - Oseen-Tensor rotationsgemittelt (keine Orientierung in der Strömung)

The End