

PD Dr. Reinhard Wanner

Abteilung Molekularbiologie und Bioinformatik

Institut für Molekularbiologie und Biochemie

FU Berlin

Arnimalle 22, 14195 Berlin

Tel. 030/8445-1585, Email [rw@zedat.fu-berlin.de](mailto:rw@zedat.fu-berlin.de)

Vorlesungsteil "Evolution von Proteinen - Domänen"

Sommersemester 2001

Molekularbiologie für Bioinformatiker, 2. Semester

Für die Animation brauchen Sie: [tetramer.avi](#)

# Myoglobin

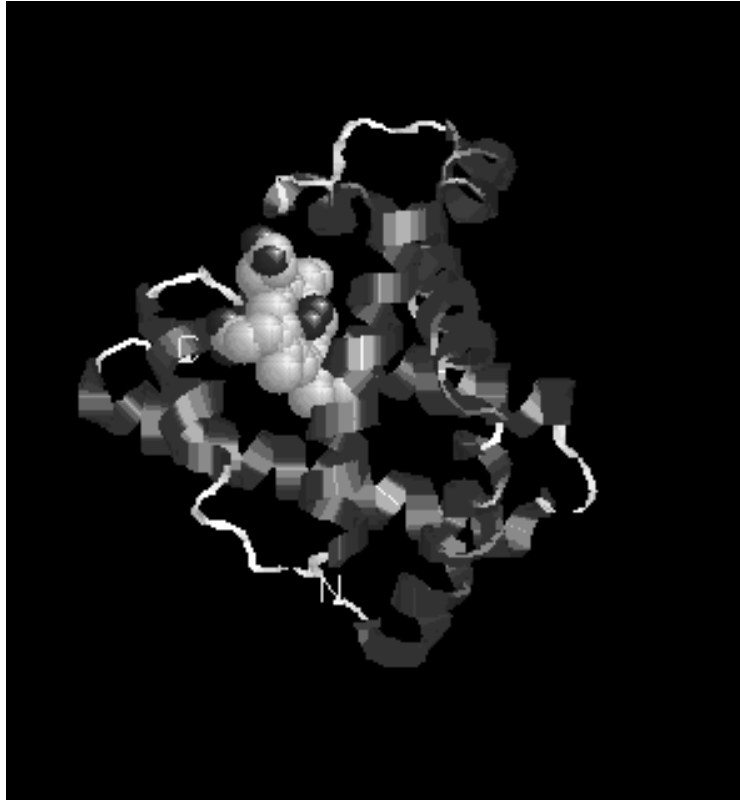
globuläres Protein mit Häm-Gruppe  
(Eisen-Porphyrinring)

sehr kompakt, innen gerade Platz für 4  
Wassermoleküle

hydrophobe AS eingeschlossen, polare  
AS auf der Oberfläche

8 x  $\alpha$ -Helix, alle rechsgängig,  
Prolylreste nur in Biegungen

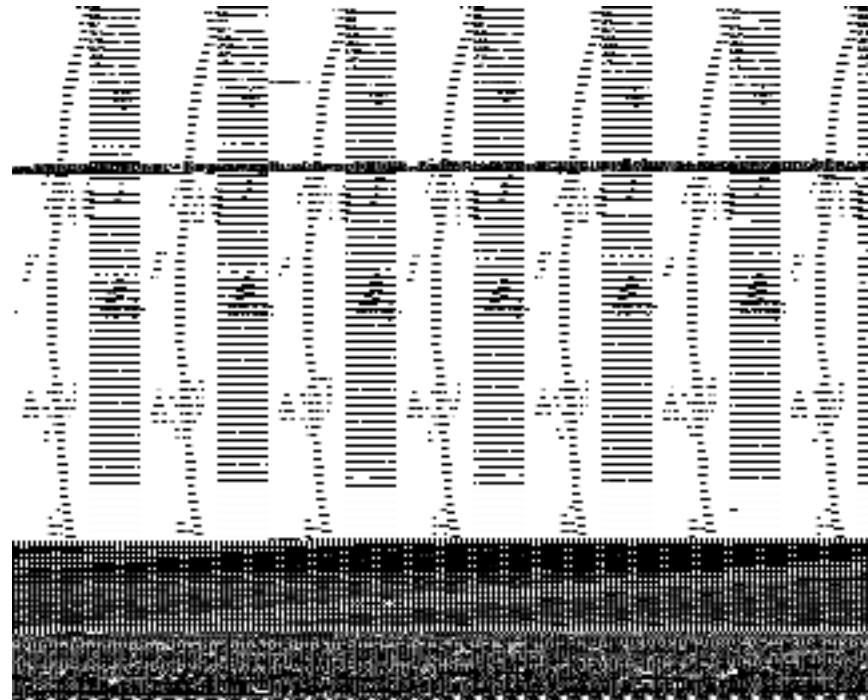
besitzt in unterschiedlichen Tierarten  
trotz Aminosäureaustauschen die  
gleiche dreidimensionale Struktur;  
wichtige Positionen konserviert

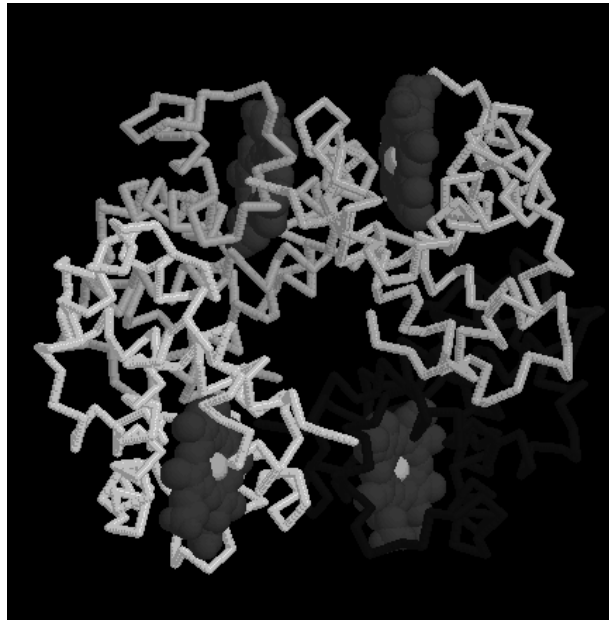


**Sequenzveränderungen häufiger als Strukturveränderungen**

# Evolution eines Proteins

## Beispiel Hämoglobin





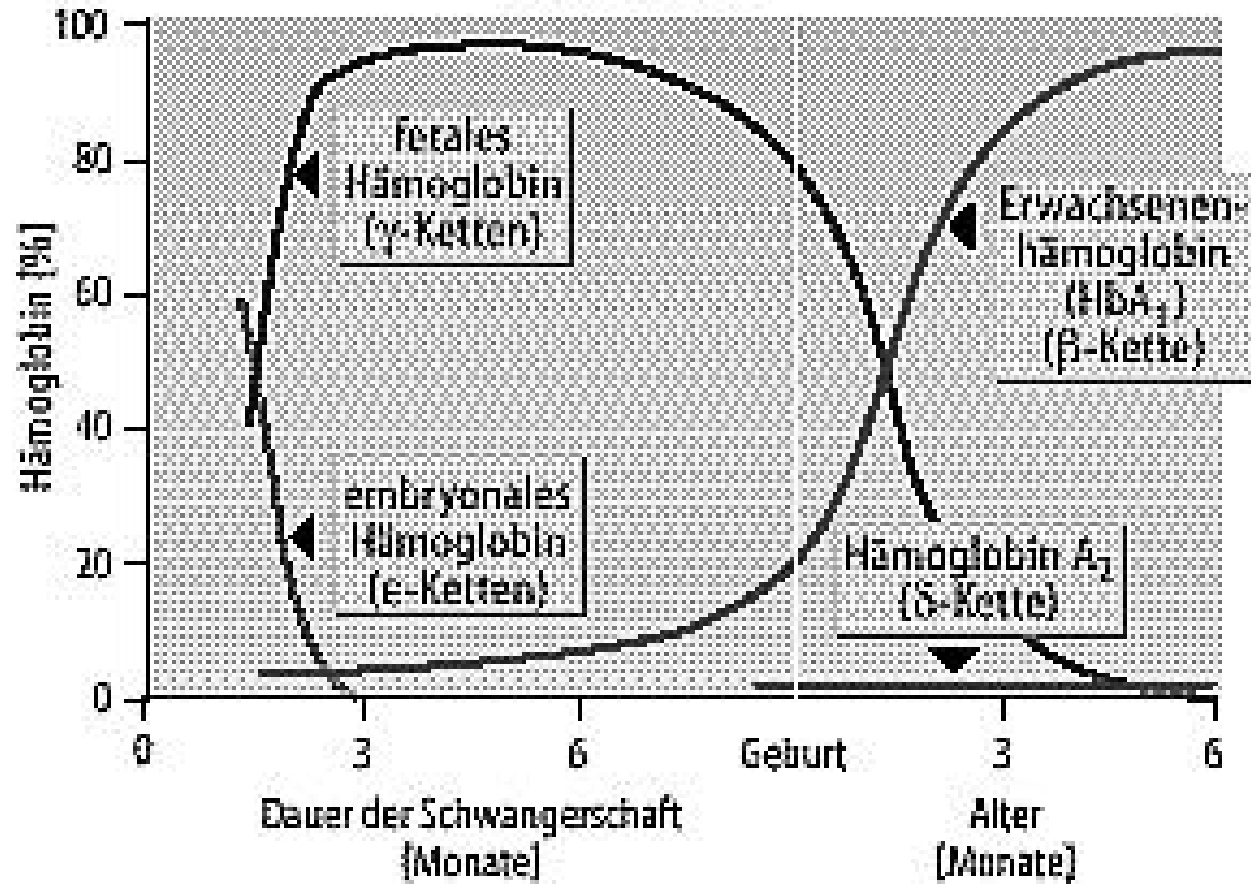
**4 Ketten, je 2 identisch**

**Haupthäemoglobin des Menschen, HbA: 2 a, 2 b**

**Daneben zu etwa 2% HbA<sub>2</sub>: 2 a, 2 d**

**Fetales Häemoglobin HbF: 2 a, 2 g**

# Hämoglobin



## **Ähnlichkeiten**

**72 % der AS in a-Ketten findet man an gleichen Stellen in b-Ketten**

**Größere Ähnlichkeiten bestehen aber zwischen b-, d- und g-Ketten**



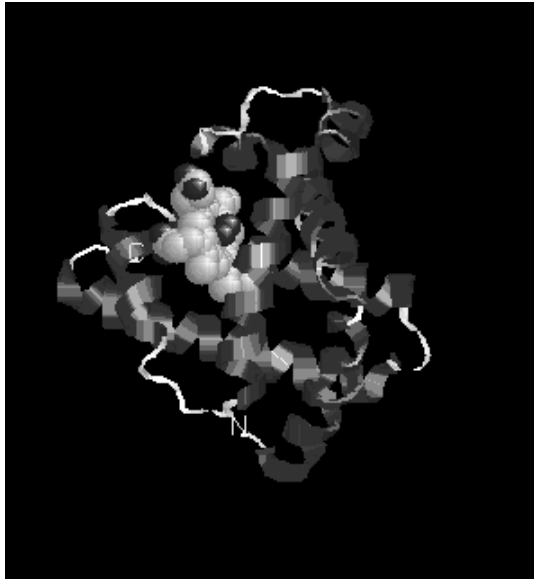
**2 Familien von Globinketten:**

**a-Ketten und Nicht-a-Ketten**



**a-Kette des Menschen hat mehr Sequenzhomologien mit der a-Kette anderer Säuger als mit der eigenen menschlichen b-Kette**

**Entsprechend ähneln die Nicht-a-Ketten des Menschen denen anderer Säuger**



**Nur 20% der Aminosäuresequenzen  
von Myoglobin und Hämoglobin sind  
homolog**

**Aber:**

**Proteinkette des Myoglobins ist  
ähnlich gefaltet wie die der Globine  
des Hämoglobions**

**Hämgruppe in seiner Mitte**

**Sauerstoffanlagerndes Protein**

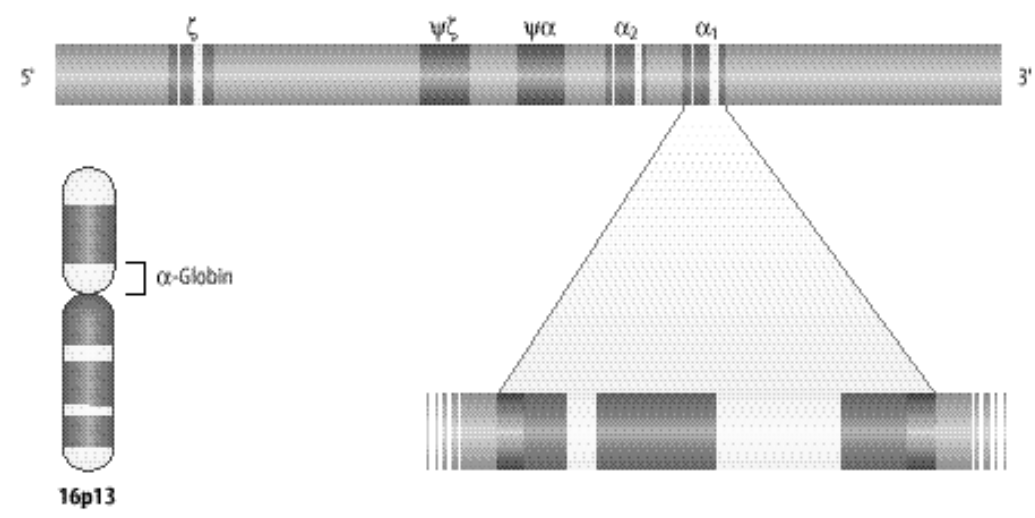
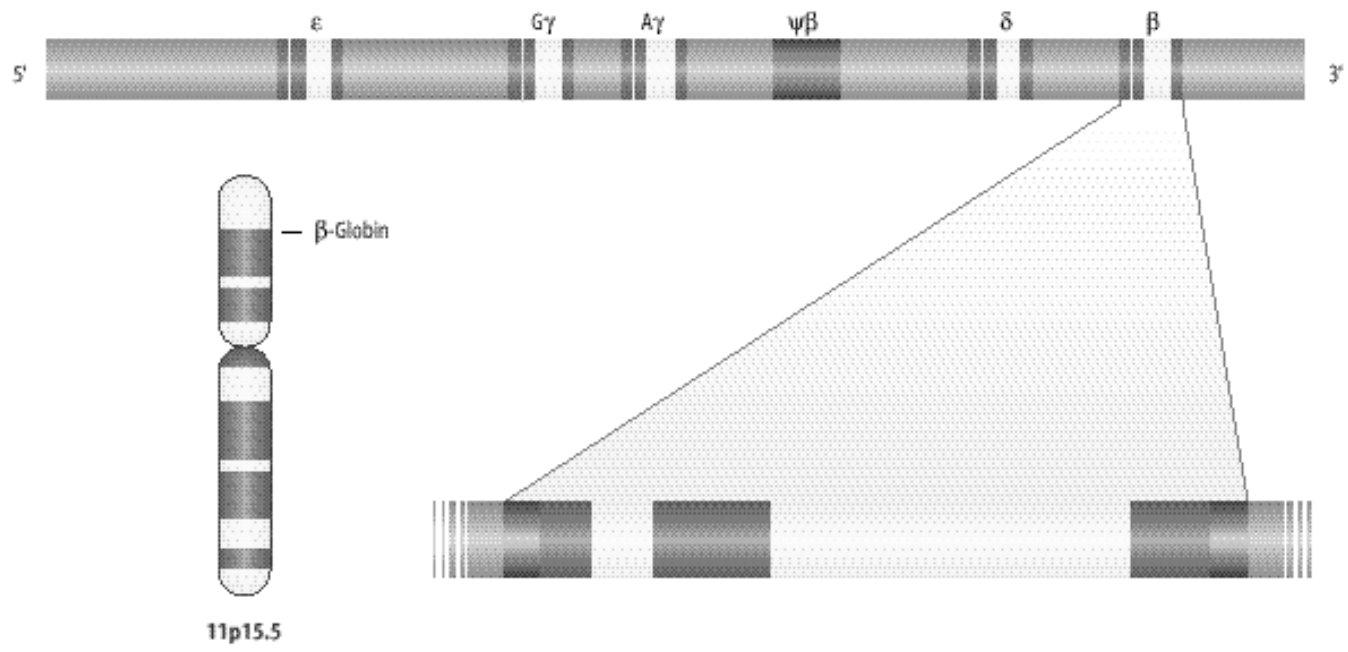
**—> Auch Myoglobin gehört zur Globinfamilie**

**Säuger besitzen also 5 Globinkettenarten**

**müssen also mindestens 5 verschiedene Globin-Gene haben**

**Die Homologien untereinander deuten auf die Abstammung von einem Urglobingen**

**Vervielfältigung des Urglobingens und unabhängige Sequenzveränderungen im Lauf der Evolution**



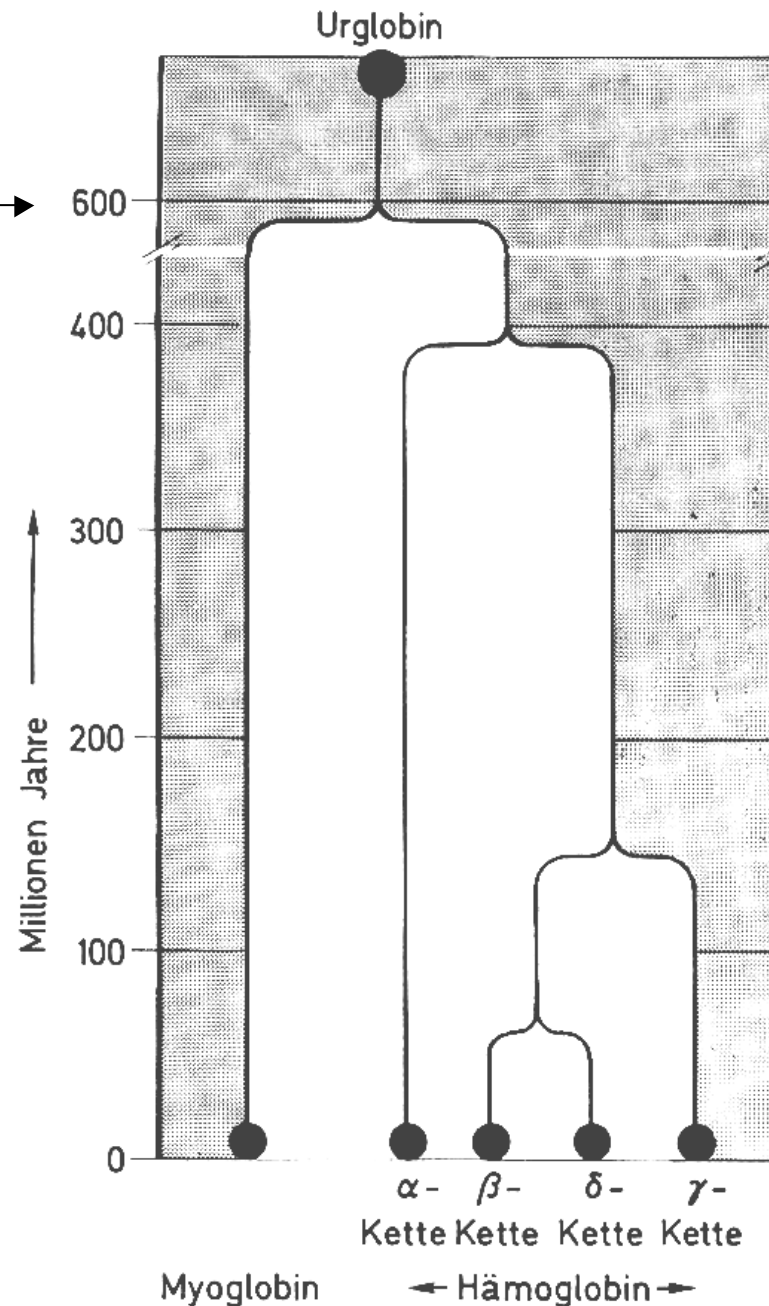
Entwicklungswege der Wirbeltiere zweigen von Nicht-Wirbeltieren ab

Mensch / Pferd Unterschied:

18 von 141 AS in  $\alpha$ -Kette

25 von 146 AS in  $\beta$ -Kette

Viele weitere Vergleiche zw. Tierspezies und der Kenntnis ihrer Evolution aus Fossilien deuten auf 12 Aminosäureaustausche pro 100 Millionen Jahre



Variationen in der Aminosäuresequenz der  $\beta$ -Kette

Stelle in der Sequenz	Aminosäure-austausch	Bezeichnung	klinische Bedeutung
2	His→Arg	Hb Deer Lodge	-
6	Glu→Val	Hb S	Sichelzellanämie
6	Glu→Lys	Hb C	-
10	Ala→Asp	Hb Ankara	-
15	Trp→Arg	Hb Belfast	Hämolyse
17	Lys→Glu	Hb Nagasaki	-
20	Val→Asp	Hb Strasbourg	Hämolyse
26	Glu→Lys	Hb E	-
39	Glu→Lys	Hb Alabama	-
50	Thr→Lys	Hb Edmonton	-
56	Gly→Asp	Hb J	-
63	His→Arg	Hb Zürich	Hämolyse
75	Leu→Pro	Hb Atlanta	Hämolyse
82	Lys→Met	Hb Helsinki	-
92	His→Pro	Hb Newcastle	-
98	Val→Met	Hb Köln	Hämolyse
113	Val→Glu	Hb NewYork	-
121	Glu→Gln	Hb D	-
141	Leu→Arg	Hb Olmstedt	-

**Andere Proteine zeigen andere Austauschraten**

**Ribonuclease: 30 Austausche pro 100 Millionen Jahre**



**Je näher verwandt 2 Spezies sind, desto größer sind die Ähnlichkeiten in der Aminosäuresequenz funktionell vergleichbarer Proteine**

**Damit kann die vergleichende Sequenzanalyse die klassische Arteneinteilung aufgrund morphologischer Merkmale ergänzen**

**Bindung von Stickstoff aus der Luft**

**Fotosynthese**

**Nutzen von Sauerstoff zur Atmung**

**Einzeller / Mehrzeller, Pflanzen /Tiere**

**Menschwerdung**



**Proteine:**

**Membran- und Cytoskelettbausteine**

**-Zellarchitektur**

**-Bewegung**

**Extrazelluläre Matrix**

**- Aufbau und Funktion von Geweben**

**Katalyse und Regulation chemischer Reaktionen, Enzyme**

**Übermittlung von Signalen von Zelle zu Zelle, Hormone**

**Erkennen der Signale und Weiterleitung zum Zellinneren, Rezeptoren und  
Signaltransduktionssysteme**

**Transport schwer wasserlöslicher Substanzen, (Sauerstoff, Eisen, Lipide)**

**Ionenkanäle und Pumpen**

**Immunität**

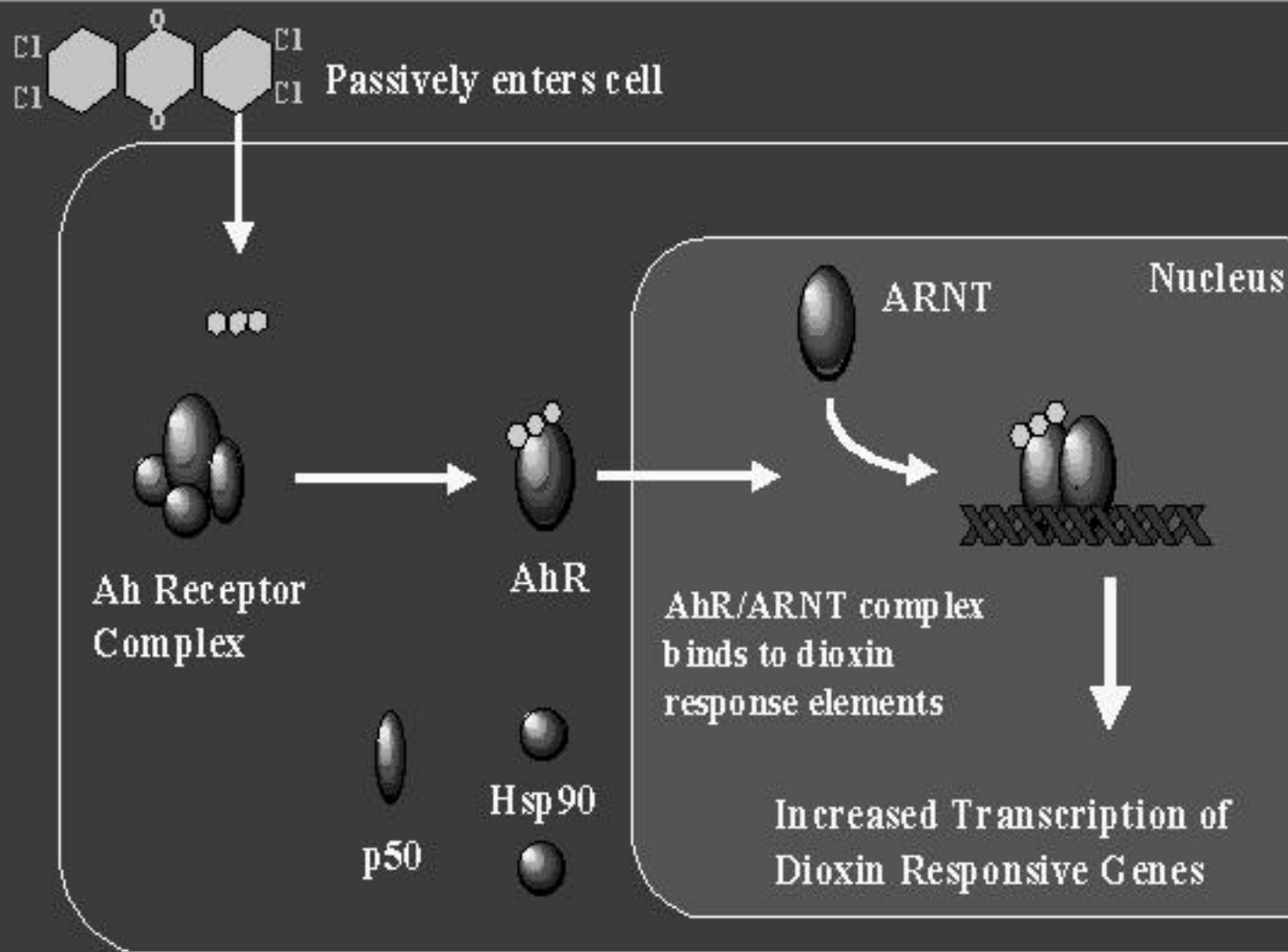
# **Domänenstruktur**

**Beispiel: Dioxinrezeptor**





# Mechanism of Action of Dioxin



# Domänen des Dioxinrezeptors

---

Ligandbindung

Bindung der  
Hitzeschockproteine

PAS Domäne  
zentral



# Domänen des Dioxinrezeptors

---

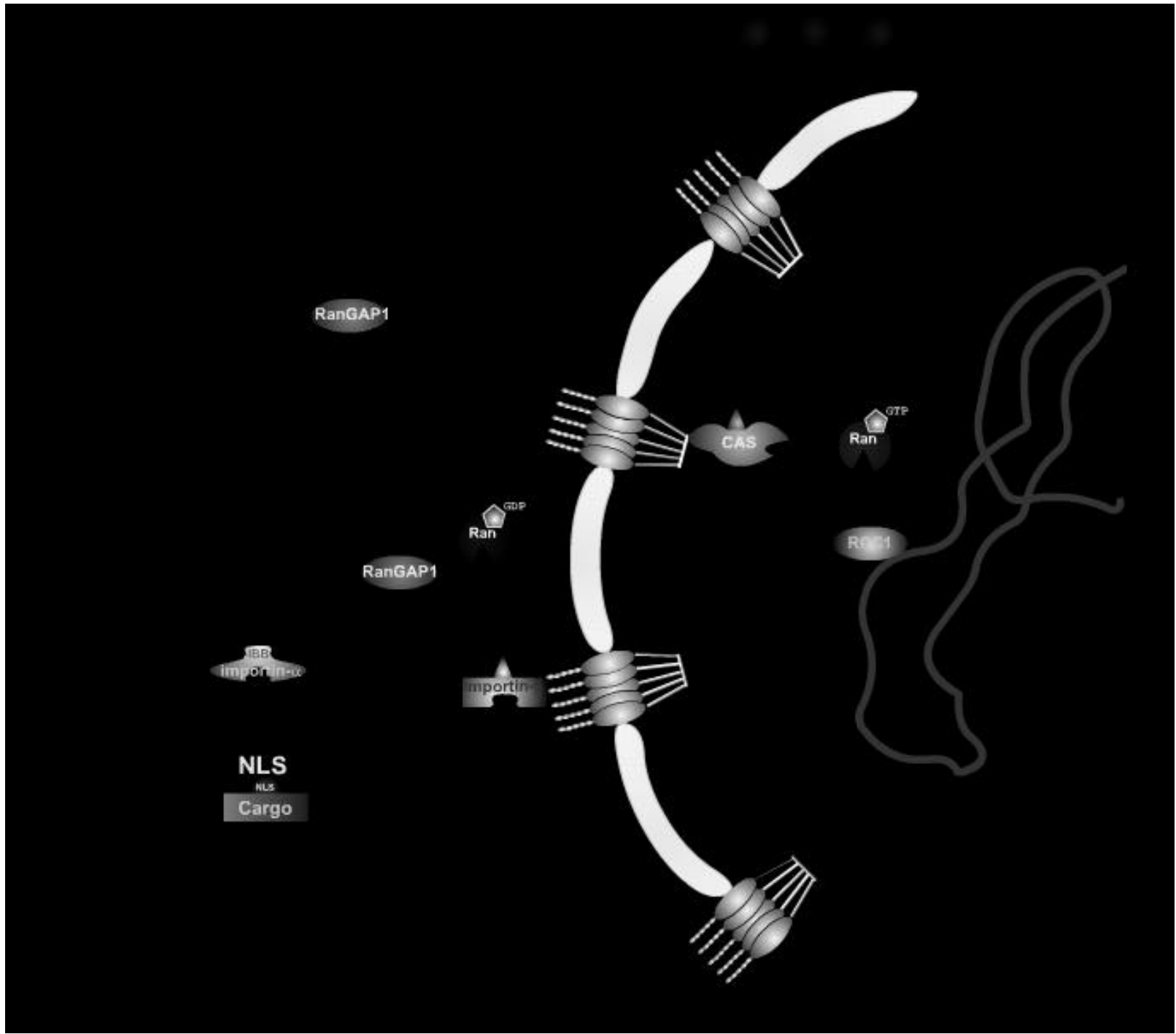
Ligandbindung

Bindung der  
Hitzeschockproteine

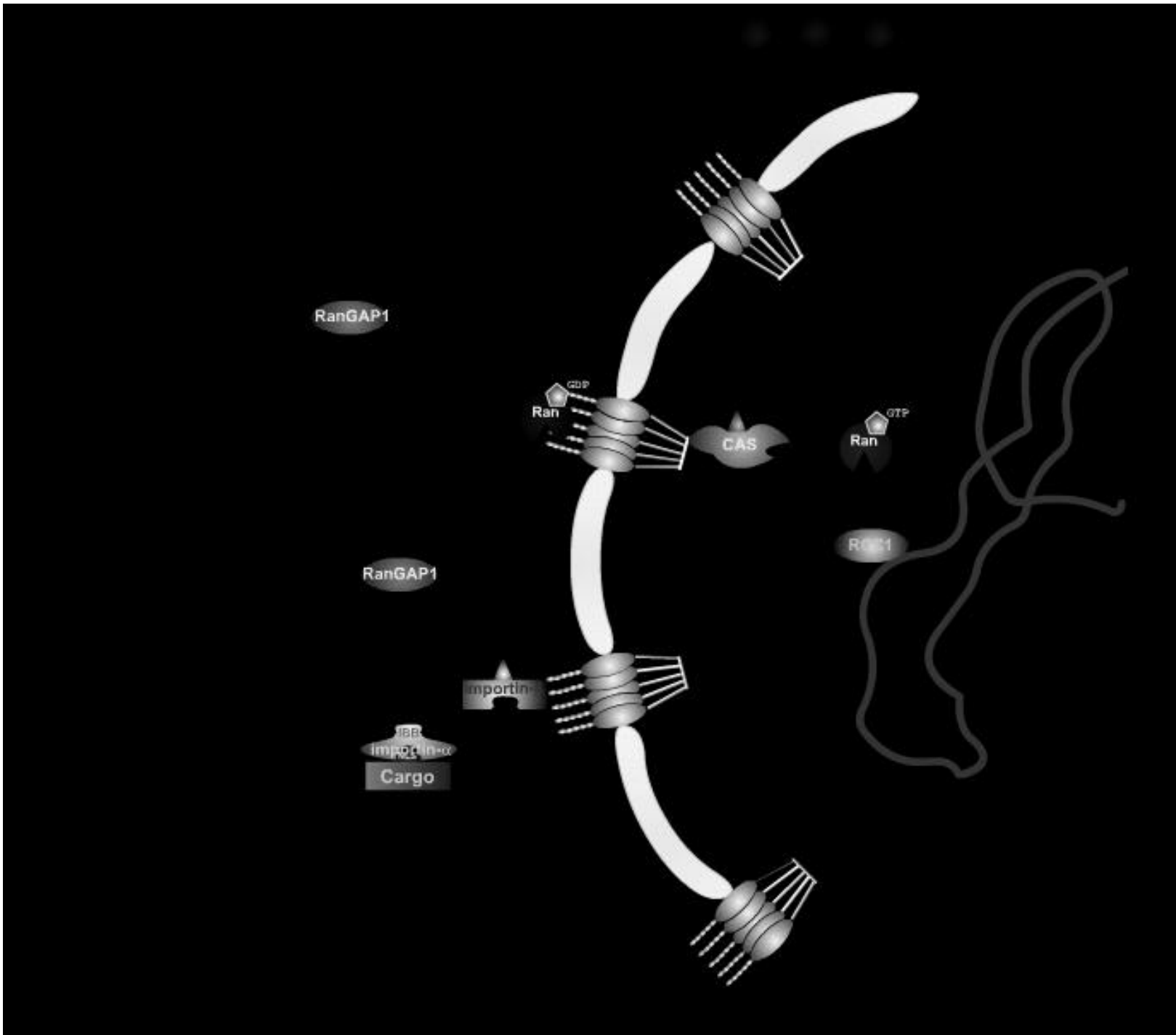
PAS Domäne  
zentral

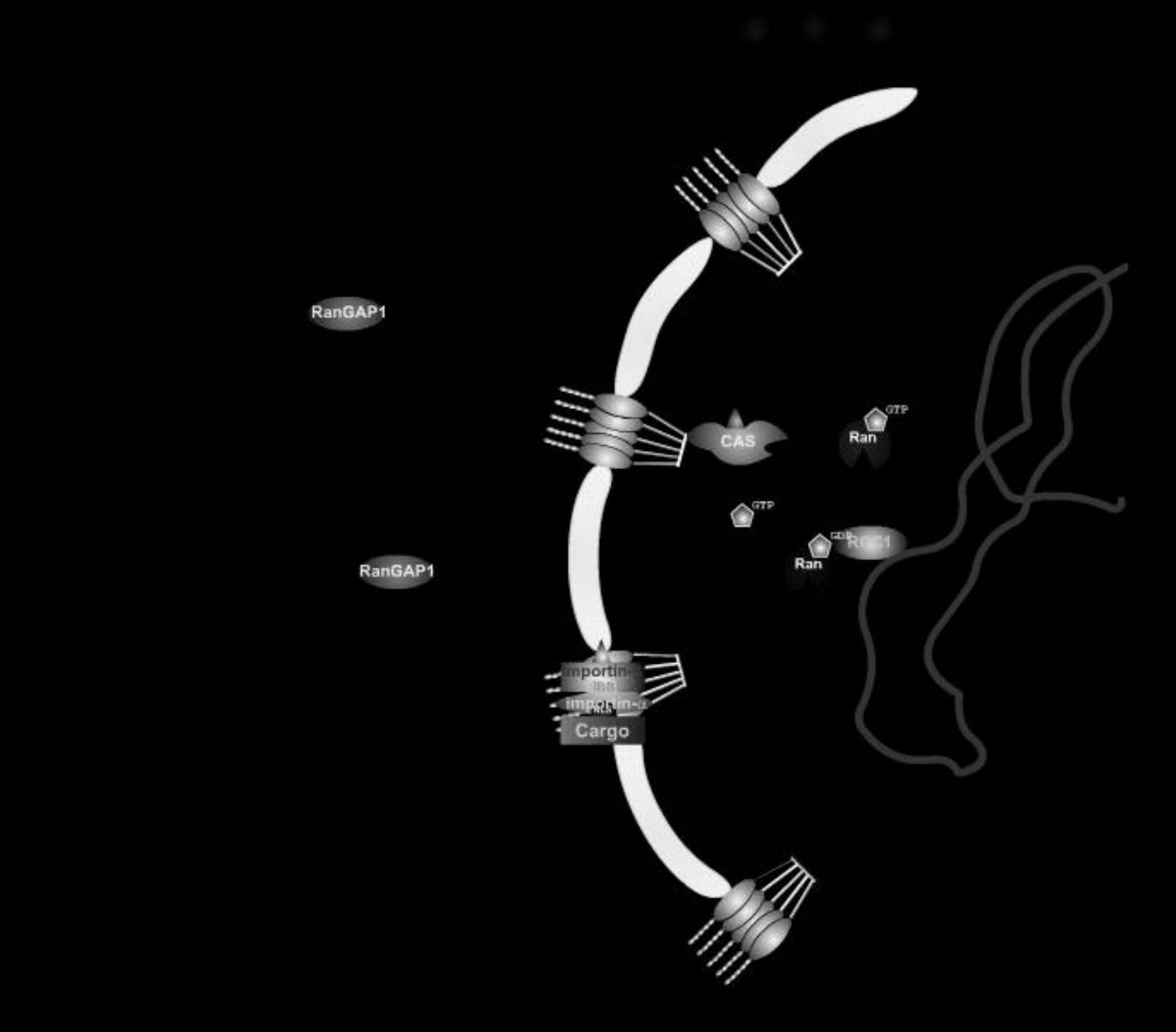
---

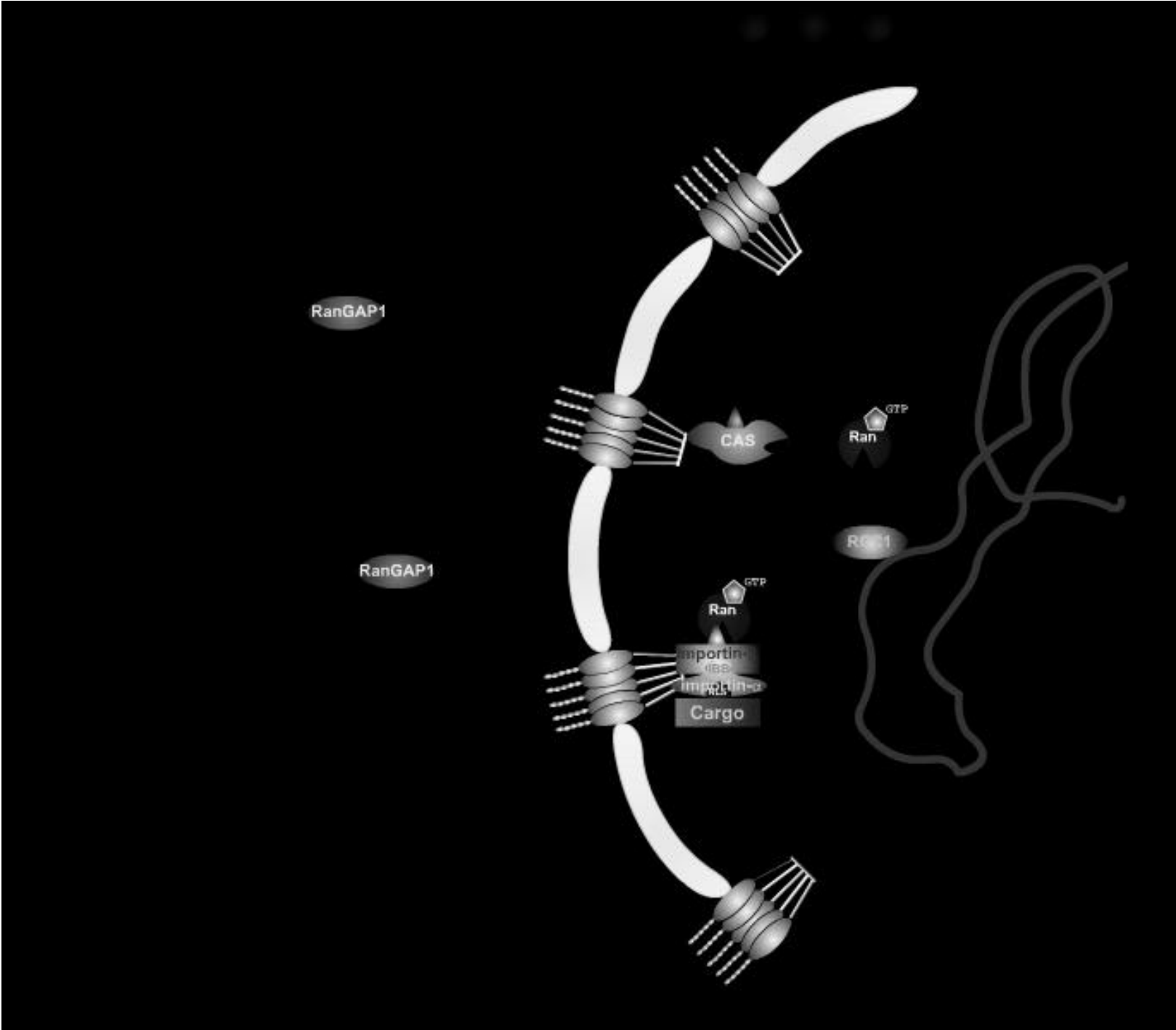
Signalsequenz für die  
Translokation in den Zellkern

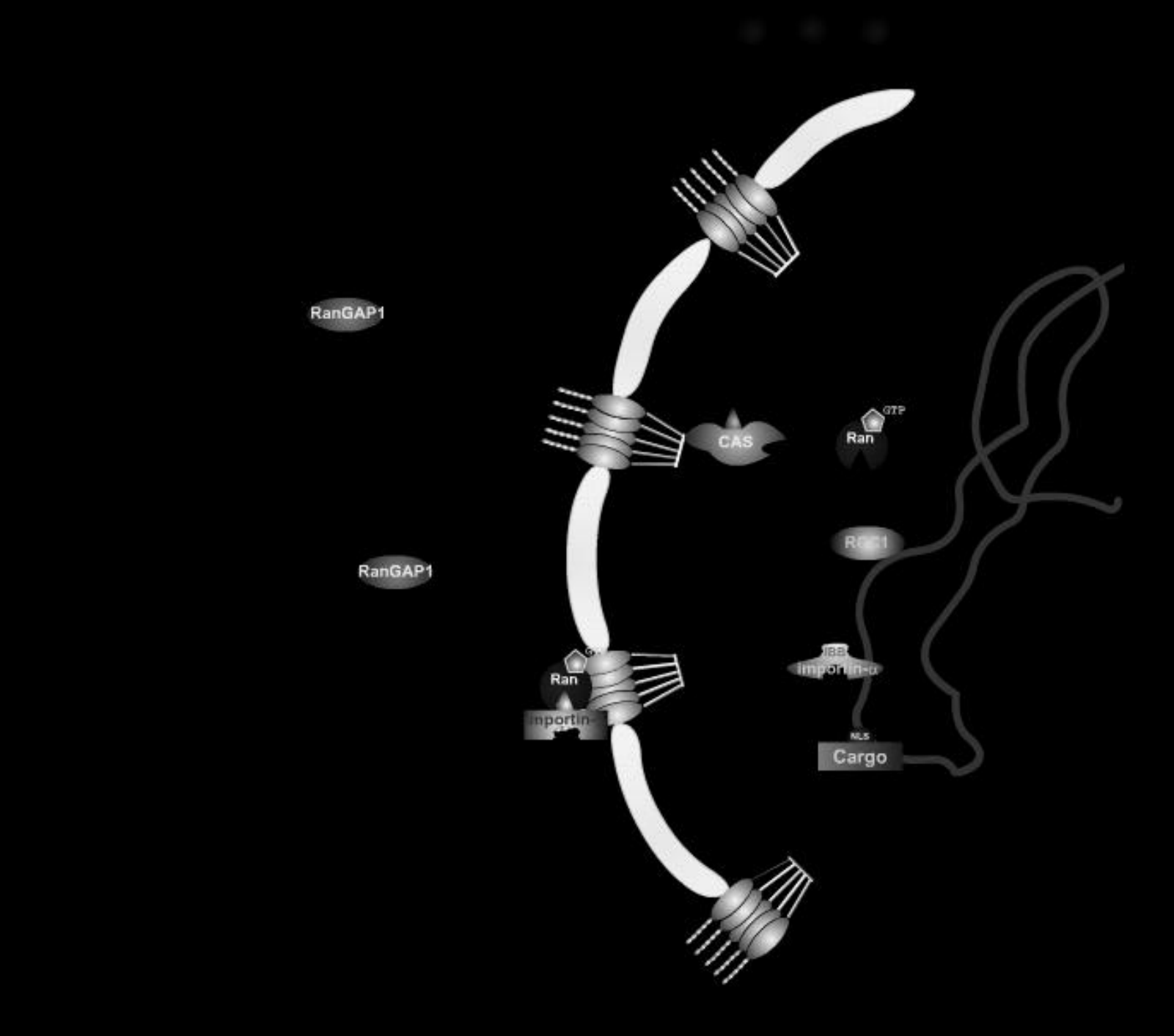


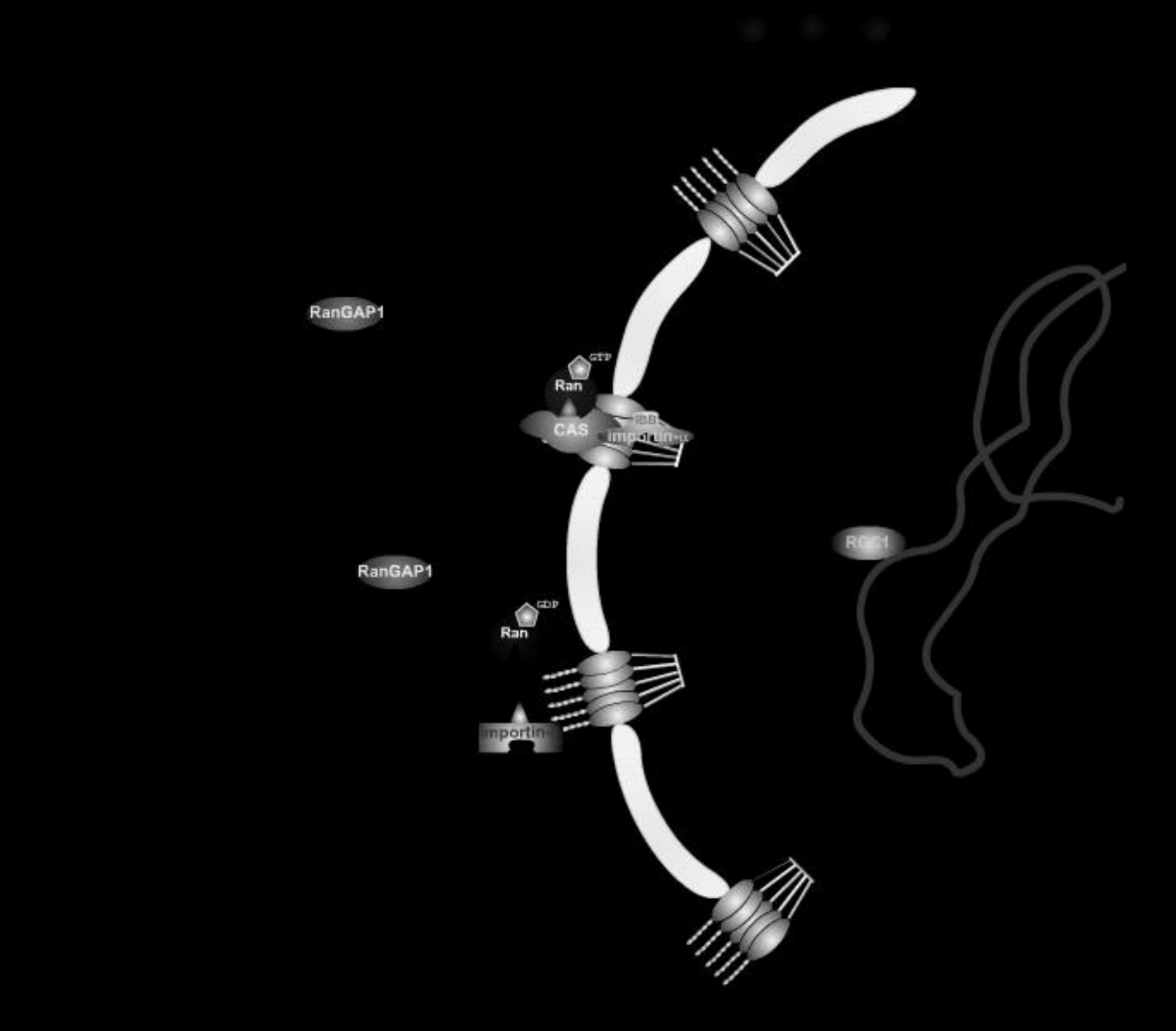


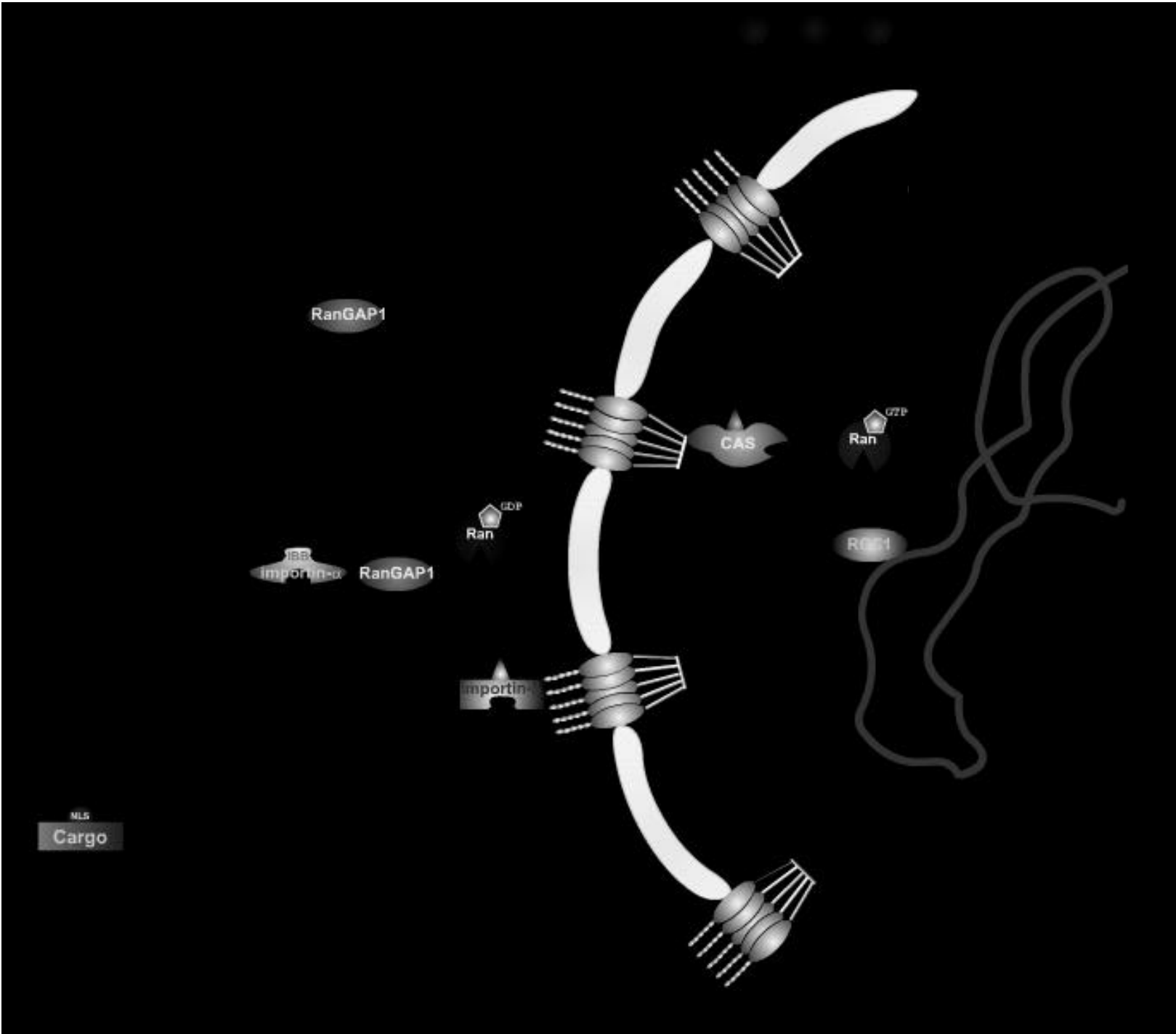


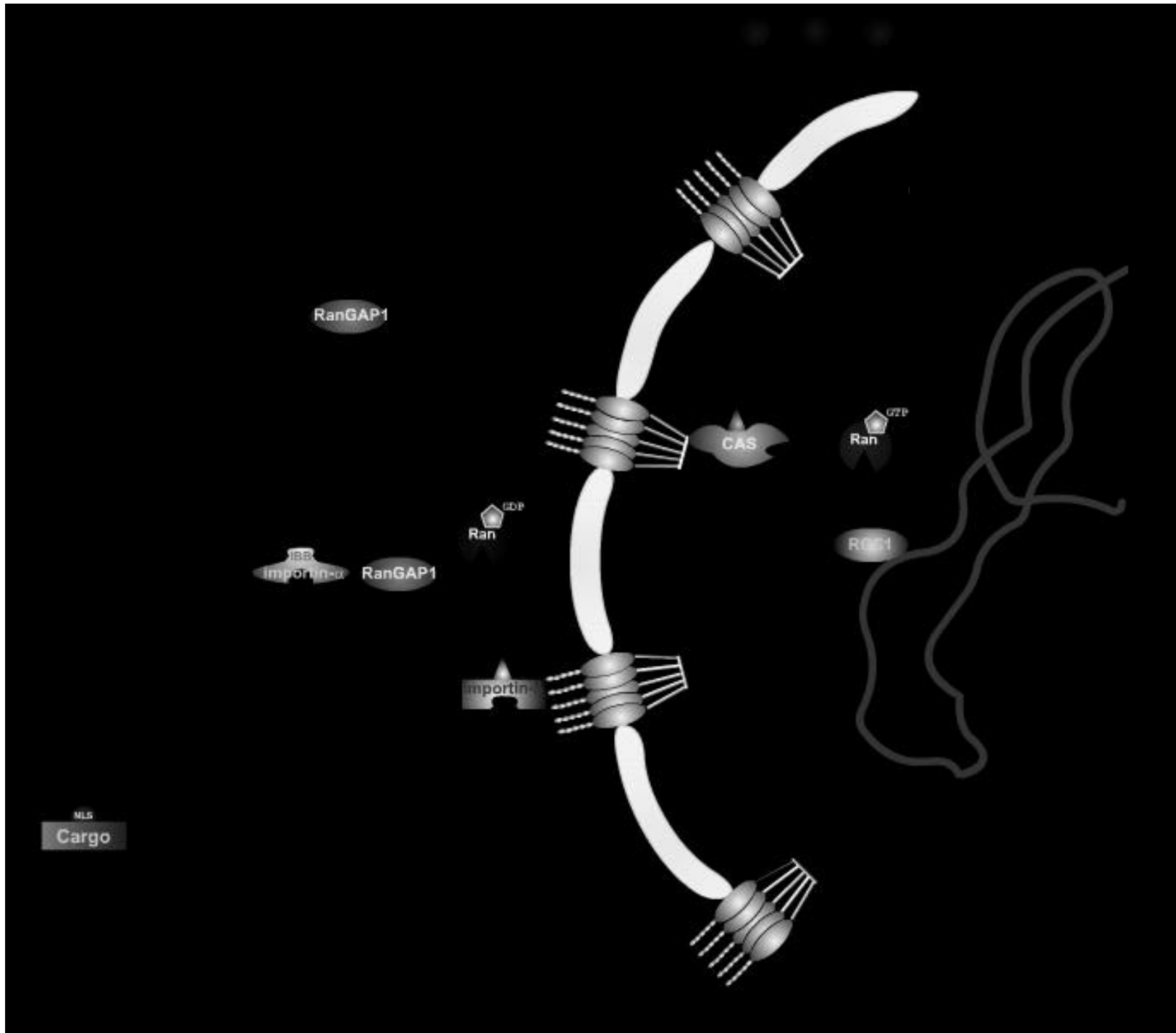












# Domänen des Dioxinrezeptors

---

Ligandbindung

Bindung der  
Hitzeschockproteine

PAS Domäne  
zentral

---

Signalsequenz für die  
Translokation in den Zellkern

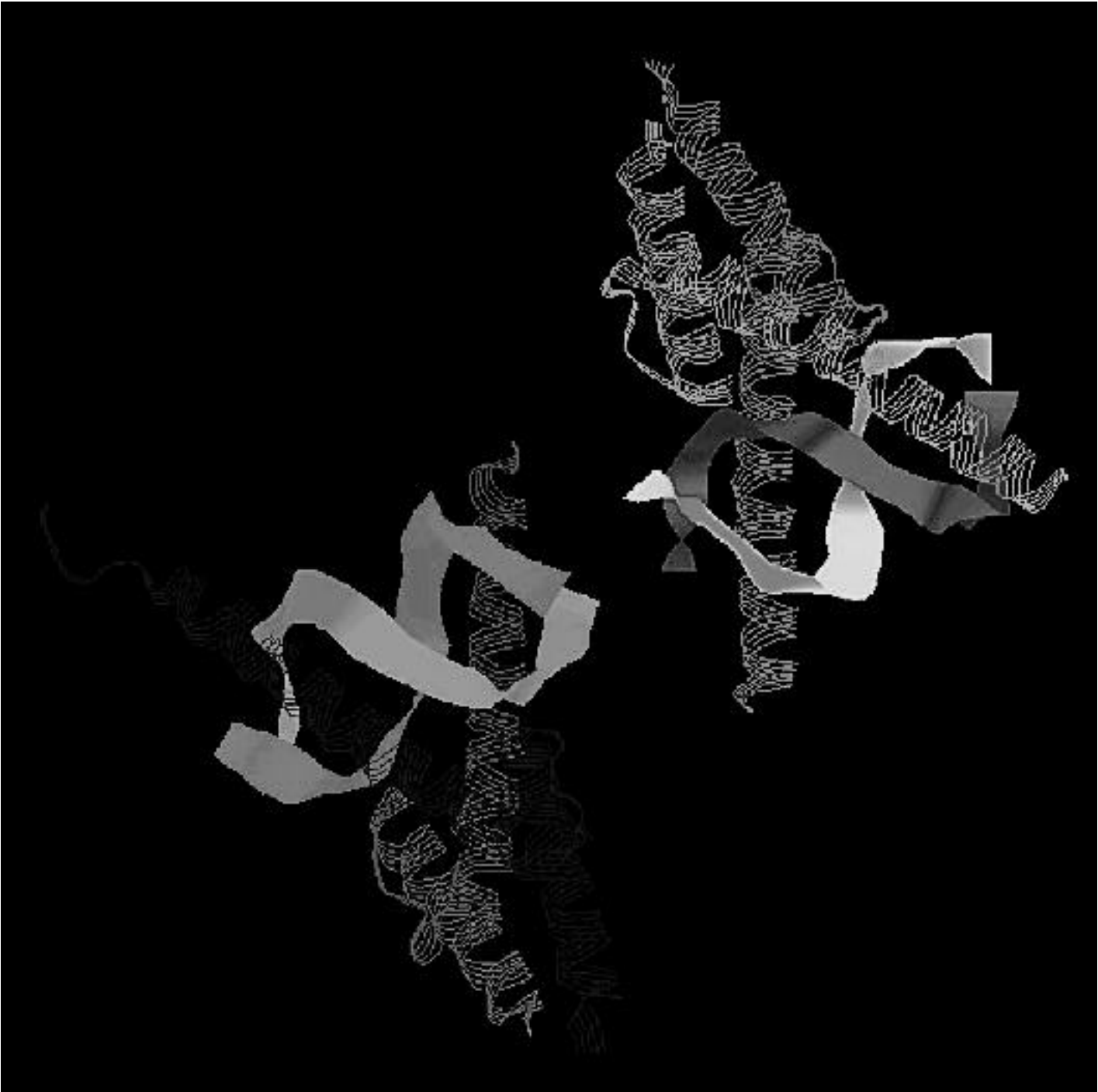
---

Interaktion mit ARNT

Spezifische Bindung an DNA  
(TNGCGTG)

Helix-  
Loop-Helix  
(N-terminal)





## Domänen des Dioxinrezeptors

---

Ligandbindung

Bindung der  
Hitzeschockproteine

PAS Domäne  
zentral

---

Signalsequenz für die  
Translokation in den Zellkern

---

Interaktion mit ARNT

Spezifische Bindung an DNA  
(TNGCGTG)

Helix-  
Loop-Helix  
(N-terminal)

---

Interaktion mit basalen  
Transkriptionsfaktoren

C-terminal  
Glutaminreich  
(polar)

---

## *"Genes Were Easy"*

There is no doubt that protein science is in the spotlight.