

Molekulare Komponente lebender Organismen

- Zucker - Kohlenhydrate
- Lipide - Fettsäuren
- Aminosäuren
- Proteine
- Nukleinsäuren

1

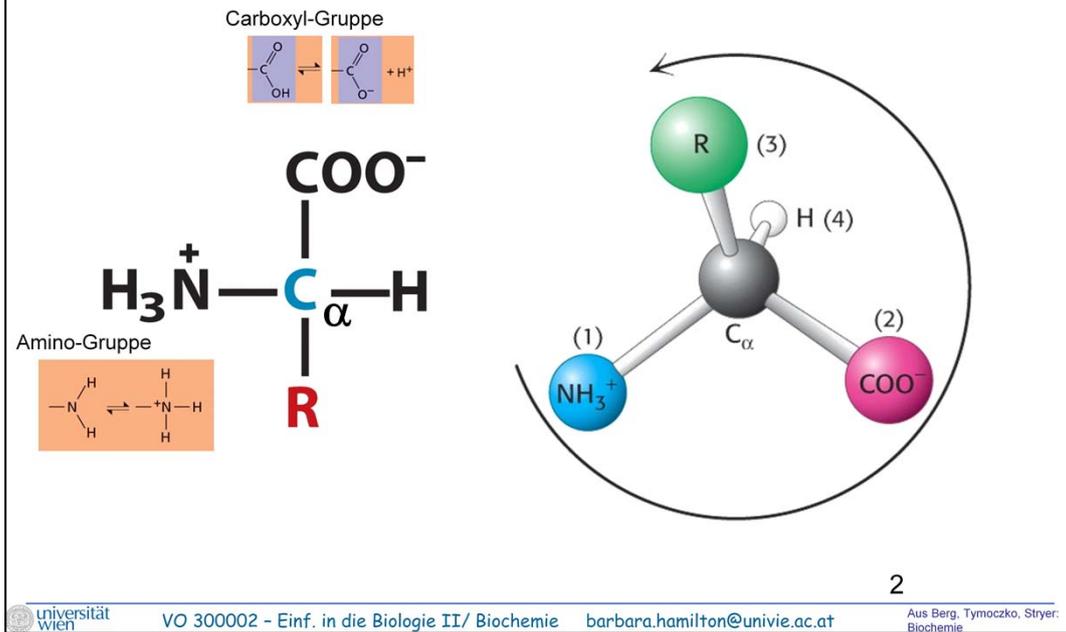
Zellen verwenden Aminosäuren um daraus Proteine zu bilden. Proteine sind Polymere aus Aminosäuren, die Kopf-zu-Schwanz in langen Ketten miteinander verknüpft sind und sich dann in eine für jede Sorte von Protein einzigartige, dreidimensionale Struktur falten. Die kovalente Bindung zwischen zwei benachbarten Aminosäuren in einer Proteinkette nennt man *Peptidbindung*, die Aminosäurekette wird auch als Polypeptid bezeichnet.

Die chemische Vielseitigkeit der 20 Standard-Aminosäuren ist für die Funktion der Proteine lebenswichtig. Fünf der 20 Aminosäuren haben Seitenketten, die in Lösung Ionen bilden können und deshalb eine Ladung tragen (z. B. Lysin und Glutaminsäure). Die anderen sind ungeladen. Einige Aminosäuren sind polar und hydrophil und andere sind unpolar und hydrophob. Die Eigenschaften der Aminosäure-Seitenketten in ihrer Gesamtheit begründen die unterschiedlichen und raffinierten Funktionen der Proteine.

Unabhängig von den spezifischen Aminosäuren, die das Polypeptid enthält, besitzt es immer Amino (NH₂)-Gruppe an dem einen Ende (dem *N-Terminus*) und eine Carboxyl (COOH)-Gruppe am anderen Ende (dem *C-Terminus*). Dies gibt dem Protein eine eindeutige Richtung, eine strukturelle (im Gegensatz zur elektrischen) Polarität.

Aminosäuren - Formel und Struktur

In Proteinen kommen nur L-Aminosäuren vor



Das C_α -Atom hat – mit einer Ausnahme = Glycin – 4 verschiedene Substituenten (besitzen ein asymmetrisches C_α -Atom), wobei in natürlichen Proteinen nur das **L-Isomer** vorkommt.

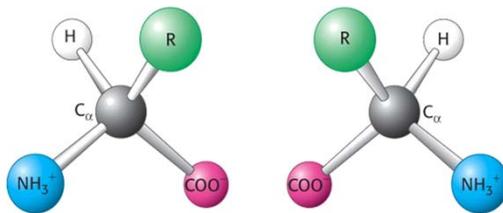
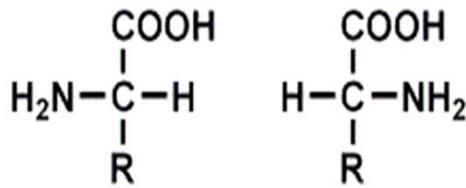
Daraus folgt ein **einfacher Merksatz: Aminosäuren kommen in der L-Form vor, Saccharide in der D-Form.**

Als Wiederholung (siehe Kohlenhydrate): In der **Fischer-Projektion** schauen die vertikalen Bindungen hinter die Papierebene, die horizontalen nach vorne. Im Geiste dreht man dieses Molekül so, dass der Substituent mit der geringsten Wertigkeit nach hinten schaut vom Beobachter wegweisend (meist das Wasserstoff Atom), und die drei anderen Ecken des Tetraeder in der Papierebene ein Dreieck bilden. Priorität (Wertigkeiten) die von der Ordnungszahl des, an das chirale Zentrum direkt gebundenen Atoms abhängt. - $^7\text{NH}_3^+$ > - $^6\text{C}^8\text{O}^8\text{OH}$ > - $^6\text{C}-^6\text{R}$ > ^1H (Ordnungszahlen links oben als Hochzahl).

Nimmt die Priorität der drei Gruppen im Uhrzeigersinn ab liegt das Molekül in der **D/R-**(rectus) Konfiguration vor; wenn sie gegen den Uhrzeigersinn abnimmt in der **S-**(sinister) links = **L-Konfiguration**.

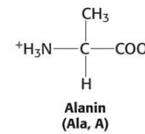
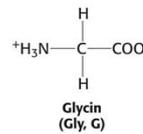
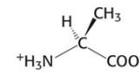
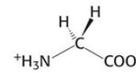
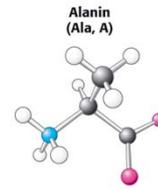
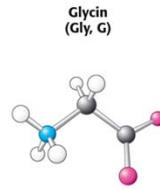
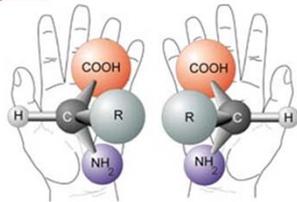
Vertreter der D-Aminosäuren wurden in Bakterienzellwänden und in einigen Antibiotika gefunden. Der Grund für die ausschließliche Nutzung der L-Aminosäuren in Proteinen ist ein weiteres ungelöstes Rätsel der Evolution.

Aminosäuren - Konfiguration - Glycin



L isomer

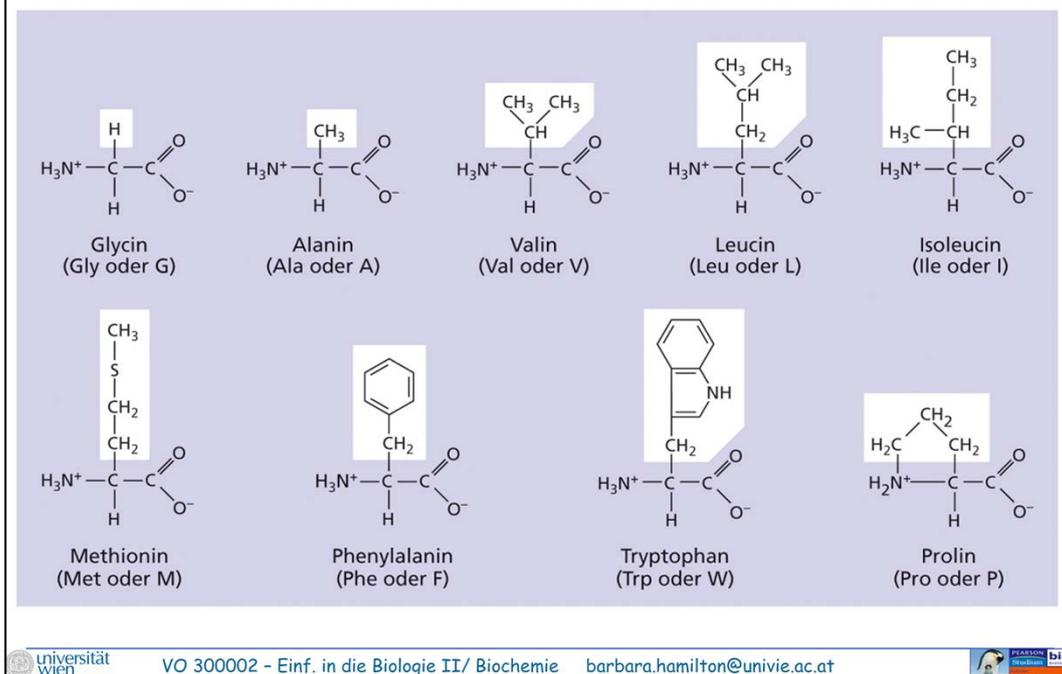
D isomer



Die Aminosäuren sind eine sehr abwechslungsreiche Klasse von Molekülen mit einer definierenden Eigenschaft: alle 20 Standard-Aminosäuren sind nach dem gleichen Prinzip aufgebaut: ein C-Atom (als α bezeichnet), an welchem eine Carboxylgruppe und eine Aminogruppe gebunden ist, sowie ein Wasserstoff-Atom und eine Seitenkette, anhand derer sich die Aminosäuren voneinander unterscheiden. Diese Seitenketten machen die spezifischen Eigenschaften der jeweiligen Aminosäure aus, sind für ihre Löslichkeit, ihre Struktur, Größe, Ladung etc. verantwortlich.

Die α -C-Atome sind, mit Ausnahme von Glycin, chiral, d.h. sie besitzen (mindestens) ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Es gibt also jeweils eine D- und L-Form (Enantiomere). „**Proteinogen**“ sind nur die L-Aminosäuren.

Aminosäuren - 1 (R = unpolar, nicht reaktiv)



Man kann Aminosäuren nach verschiedenen Gesichtspunkten gruppieren, und erhält dann eine unterschiedliche Zahl an Gruppen oder Typen. In der hier angeführten Klassifizierung sind diese 9 Aminosäuren jene, die keine funktionelle Gruppen an den Seitenketten tragen, also eher wenig reaktiv sind.

Es sind dies Glycin (**Gly** od. **G**), die einfachste Aminosäure, die auch kein asymmetrisches C-Atom besitzt, daher auch keine D- oder L-Form, **Ala**, **Val**, **Leu**, **Ile**, **Met**. Diese 6 Aminosäuren sind unpolar, im wesentlichen hydrophob, und tragen **aliphatische Seitenketten**, wobei **Gly** nicht wirklich hydrophob ist. Die weiteren Aminosäuren auf diesem Bild sind **Phe** und **Trp**, sie besitzen eine **aromatische Seitenkette**, und sind recht hydrophob. Ein spezieller Fall ist **Pro**, etwas polarer als die anderen hier angeführten Aminosäuren, aber ohne funktionelle Gruppe, jedoch mit einer charakteristischen zyklischen Struktur, die eine Einschränkung der Flexibilität bewirkt.

Aromatische Kohlenwasserstoffe (**Aromaten**) sind cyclische Moleküle mit einem vollständig über den Ring verteilten konjugierten Doppelbindungs-System. Alle Atome des Rings zeigen sp²-Hybridorbitale.

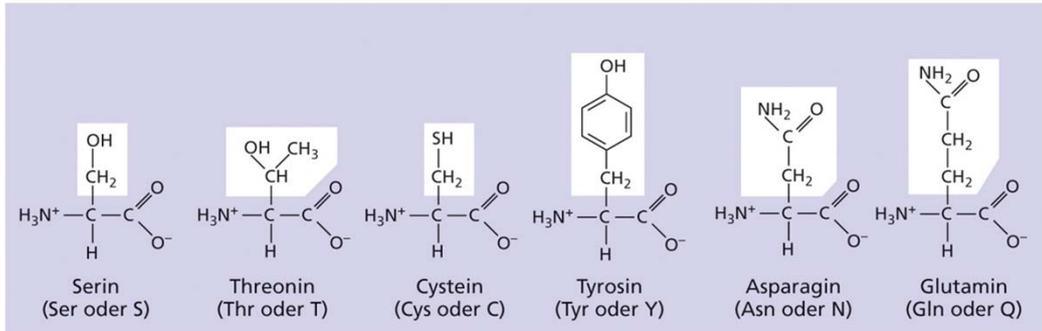
Aliphatische Kohlenwasserstoffe (Aliphaten) sind organische chemische Verbindungen, die aus Kohlenstoff und Wasserstoff zusammengesetzt und nicht aromatisch sind.

1. Ungeladene nicht reaktiven Seitenketten

1.1) Aminosäuren mit aliphatischer Seitenkette - Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Methionin und Prolin;

1.2) Aminosäuren mit aromatischer Seitenkette - Phenylalanin, Tryptophan;

Aminosäuren - 2 (R = polar, ungeladen)



5

Das zweite Bild zeigt die Aminosäuren mit Seitenketten, die eine funktionelle Gruppe tragen, aber nicht geladen sind. Dazu gehören also **Ser**, **Thr**, **Cys**, **Tyr**, **Asn**, und **Gln**, als polare Aminosäure und, **Tyr** davon als aromatische Aminosäure.

2. Polar Ungeladene Seitenketten

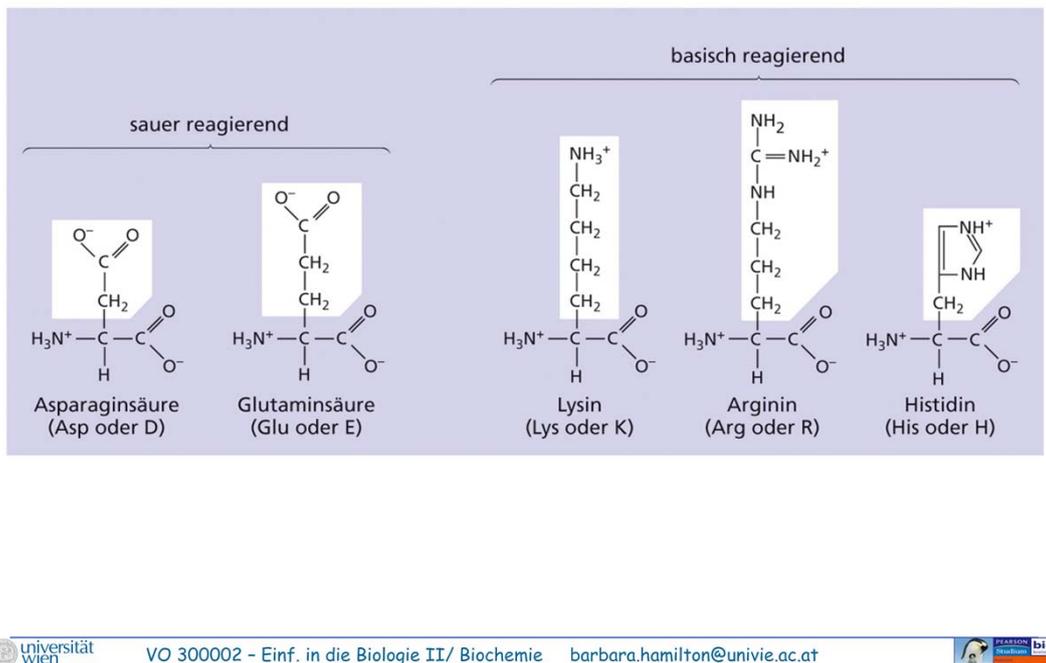
2.2) Aminosäuren mit aromatischer Seitenkette - Tyrosin;

2.3) Aminosäuren mit aliphatischen Seitenketten, die Hydroxylgruppen enthalten - Serin und Threonin;

2.4) das sulfhydrylhaltige Cystein;

2.5) carboxamidhaltige Seitenketten - Asparagin und Glutamin;

Aminosäuren - 3 (R = -/+ geladen)



Das letzte Bild zeigt jene Aminosäuren, die geladene Seitenketten tragen, sie sind stark hydrophil, weil die geladene Seitenkette zur Löslichkeit in Wasser beiträgt. Das können positiv geladene Seitenketten sein, wie im Fall des **Lysins**, des **Arg** und des **His**, oder negativ geladene wie bei **Asp** (Asparaginsäure, od. Aspartat) und **Glu** (Glutaminsäure, od. Glutamat).

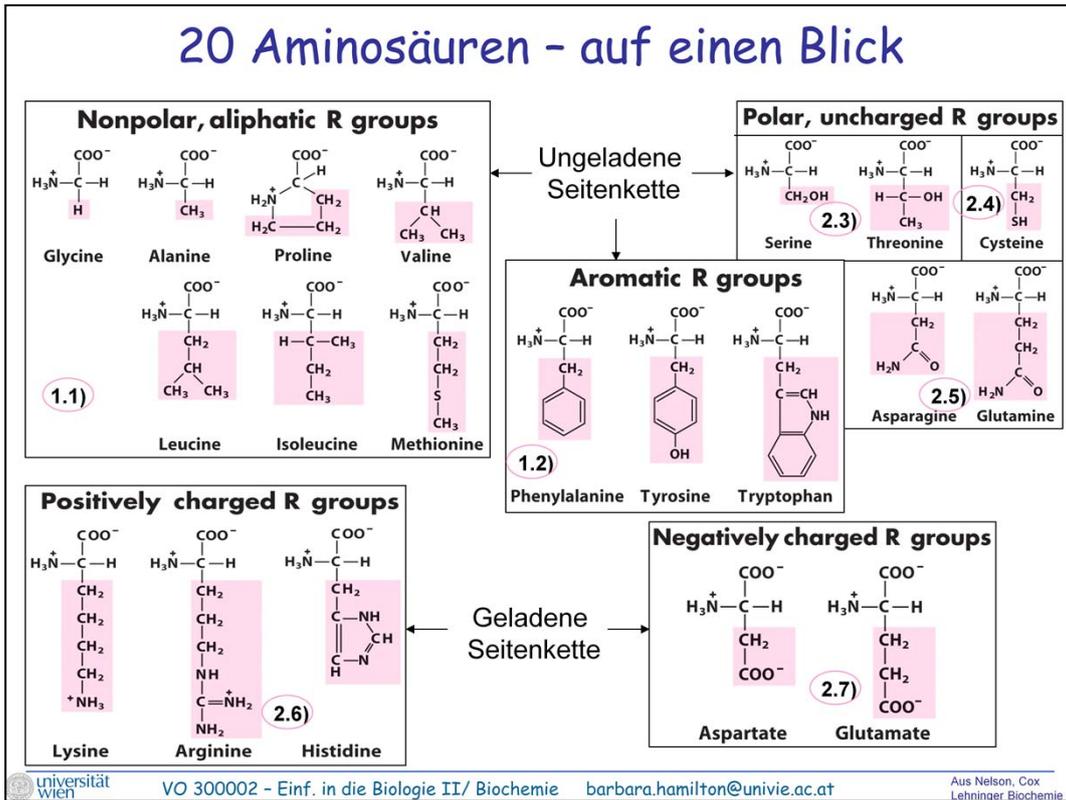
3. Geladene Seitenketten

3.6) Aminosäuren mit basischer Seitenkette - Lysin, Arginin und Histidin;

3.7) Aminosäuren mit saurer Seitenkette - Asparaginsäure und Glutaminsäure.

Diese Einteilung ist zu einem gewissen Grad willkürlich, sodass viele andere sinnvolle Gruppierungen möglich sind.

20 Aminosäuren - auf einen Blick



1. Ungeladene Seitenketten

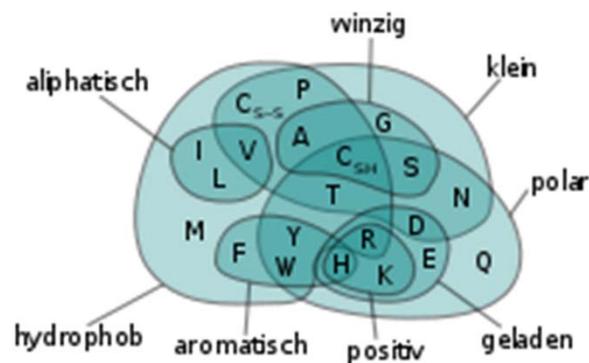
- 1.1) Aminosäuren mit aliphatischer Seitenkette - Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Methionin und Prolin;
- 1.2) Aminosäuren mit aromatischer Seitenkette - Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan;
- 2.3) Aminosäuren mit aliphatischen Seitenketten, die Hydroxylgruppen enthalten - Serin und Threonin;
- 2.4) das sulfhydrylhaltige Cystein;
- 2.5) carboxamidhaltige Seitenketten - Asparagin und Glutamin;

2. Geladene Seitenketten

- 2.6) Aminosäuren mit basischer Seitenkette - Lysin, Arginin und Histidin;
- 2.7) Aminosäuren mit saurer Seitenkette - Asparaginsäure und Glutaminsäure.

Diese Einteilung ist zu einem gewissen Grad willkürlich, sodass viele andere sinnvolle Gruppierungen möglich sind.

20 Aminosäuren - Eigenschaften



A	Alanin	L	Leucin
R	Arginin	K	Lysin
N	Asparagin	M	Methionin
D	Asparaginsäure	F	Phenylalanin
C	Cystein	P	Prolin
E	Glutaminsäure	S	Serin
Q	Glutamin	T	Threonin
G	Glycin	W	Tryptophan
H	Histidin	Y	Tyrosin
I	Isoleucin	V	Valin

8

Chemisch-physikalische Eigenschaften

Die proteinogenen Aminosäuren lassen sich nach ihren Resten in Gruppen aufteilen (siehe Tabellenübersicht der Eigenschaften). Dabei kann eine Aminosäure in verschiedenen Gruppen gleichzeitig auftauchen. In einem Mengendiagramm lassen sich die Überlappungen der Gruppen grafisch darstellen.

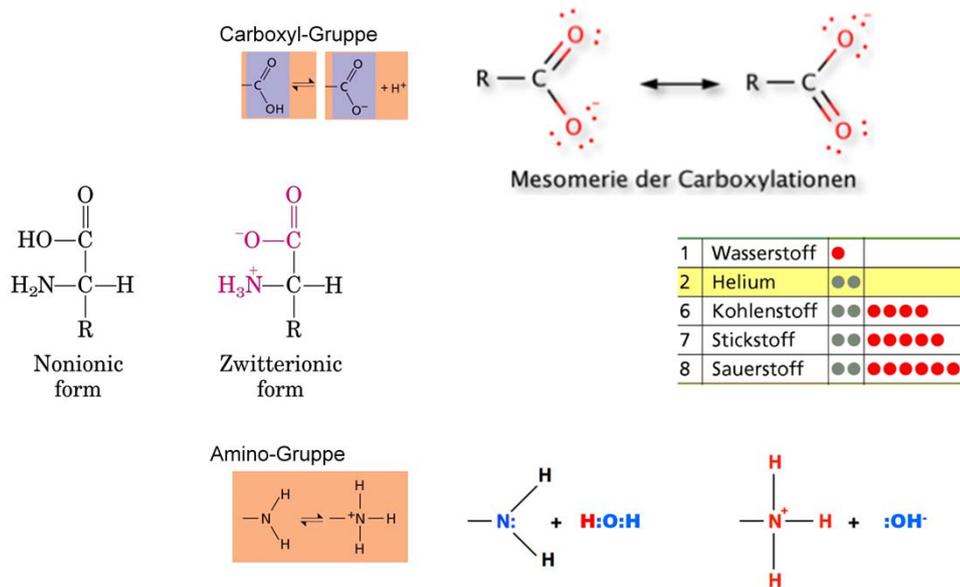
Die Eigenschaften der Seitenkette von Cystein betreffend haben die Autoren unterschiedliche Ansichten: Löffler hält sie für polar, während Alberts sie für unpolar hält. Richtigerweise handelt es sich bei Schwefel um ein Heteroatom, folglich gilt: Die Seitenkette von Cystein hat schwach polare Eigenschaften.

Säure- und Basen-Verhalten

Für das Säure-Base-Verhalten proteinogener Aminosäuren ist vor allem das Verhalten der Seitenkette der Aminosäure (mit *R* bezeichnet) interessant: In Proteinen sind die NH_2 - und COOH -Gruppen bei physiologischen pH-Wert (um pH 7) wegen der Peptidbindung nicht protonierbar. Die Ausnahme ist der Amino- und der Carboxy-Terminus des Proteins. Daher ist für das Säure-Base-Verhalten von Proteinen und Peptiden der Seitenkettenrest *R* maßgeblich.

Das Verhalten der Seitenkette *R* hängt von ihrer Konstitution ab, das heißt ob die Seitenkette selbst wieder als Protonenakzeptor oder -donator wirken kann. Die Seitenketten von Tyrosin und Cystein sind zwar im Vergleich zu den anderen unpolaren Seitenketten relativ sauer, neigen aber erst bei unphysiologisch hohen pH-Werten zum Deprotonieren. Prolin ist eine sekundäre Aminosäure, da der N-Terminus mit der Seitenkette einen fünfatomigen Ring schließt. Innerhalb eines Proteins bindet der Carboxy-Terminus einer vorhergehenden Aminosäure an den Stickstoff des Prolins, welcher aufgrund der bereits erwähnten Peptidbindung nicht protonierbar ist. Histidin, Tyrosin und Methionin kommen jeweils in zwei Untergruppen vor.

Aminosäuren sind Zwitterionen

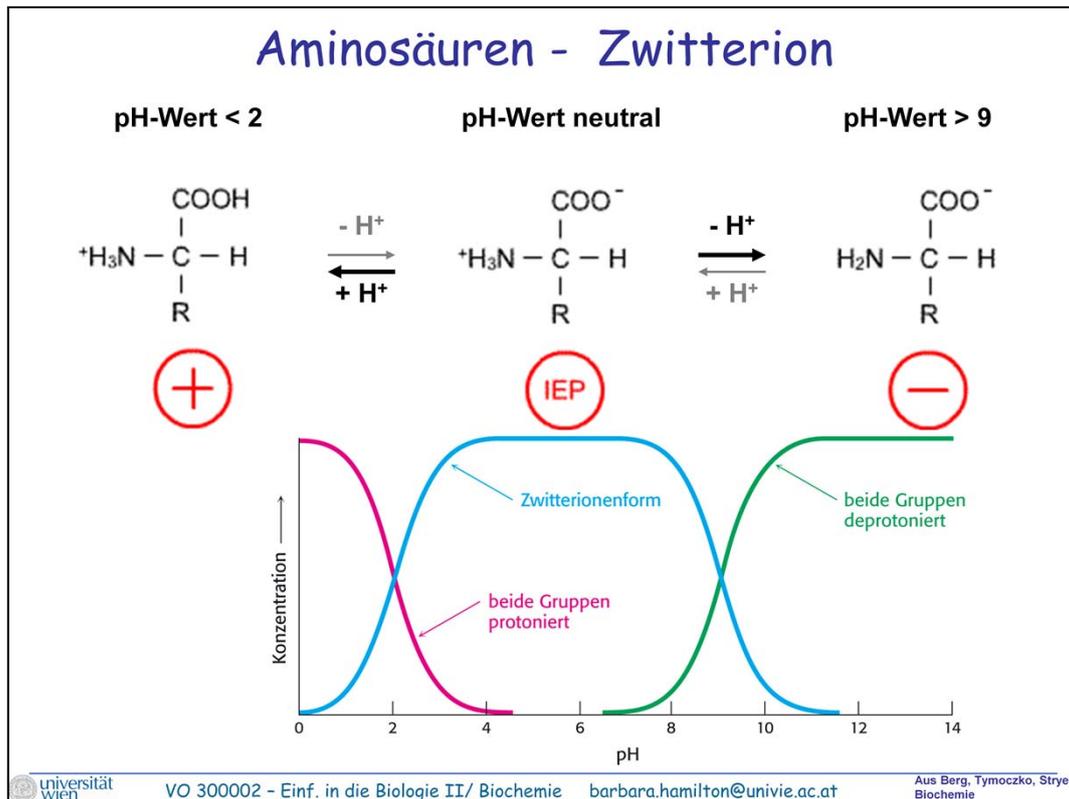


9

Was passiert, wenn man eine Aminosäure in Wasser löst? Weil jede Aminosäure zwei ganz unterschiedliche funktionelle Gruppen hat, nämlich $-\text{COOH}$ und $-\text{NH}_2$, welche bei Lösung in Wasser dissoziieren $-\text{COO}^-$ und $-\text{NH}_3^+$, liegen sie üblicherweise in Lösung in ganz bestimmten Formen vor, nämlich als Zwitterion (**Aminosäuren** liegen in wässriger Lösung als Ionen vor und können sowohl als Säure wie als Base wirken).

- Ein Zwitterion kann als **Säure** fungieren, dann gibt es Protonen ab, (Nettoladung -1):
Bei einem Carboxylation ist die Bindungslängen zwischen dem Kohlenstoffatom und den beiden Sauerstoffatomen gleich. Theoretisch müsste jedoch die Bindungslänge für eine Doppelbindung kleiner sein als die für eine Einfachbindung. Daraus kann geschlossen werden, dass die in der Aminosäure angegebene Strukturformel die wahren Bindungsverhältnisse nicht korrekt wiedergibt. Das Carboxylat-Ion ist mesomeriestabilisiert, die π -Elektronen sind delokalisiert.
- Ein Zwitterion kann als **Base** agieren, dann nimmt es Protonen auf. (Nettoladung +1):
Eine Aminogruppe besitzt ein N-Atom, das wegen der hohen Elektronegativität und wegen des freien Elektronenpaares leicht das Proton H^+ aufnehmen kann. Damit hat die Aminogruppe die Eigenschaften einer Base!

Im IEP (isoelektrischen Punkt) sind die Aminosäuren nach außen elektrisch ungeladen, da sich die positive und die negative Ladung aufheben.

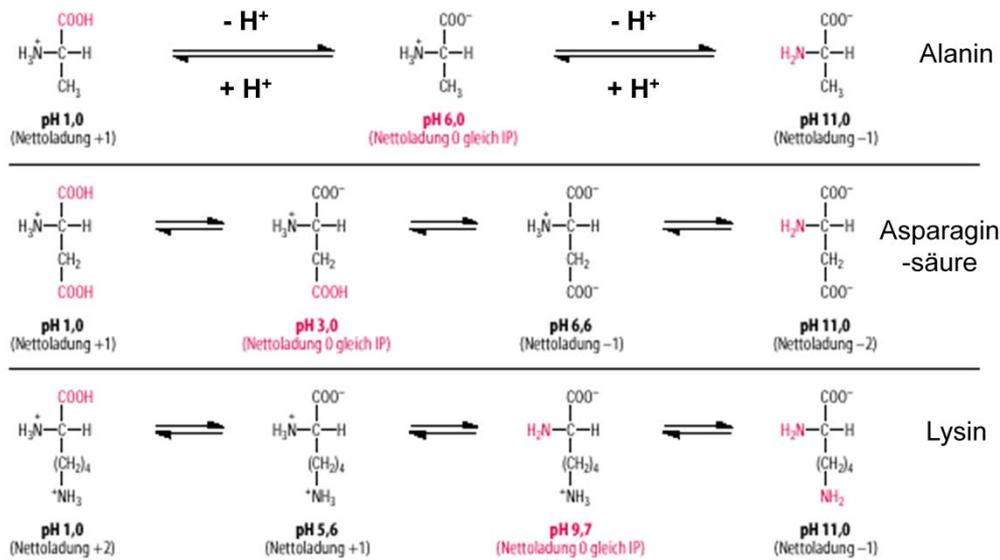


Aminosäuren liegen in Lösung bei neutralem pH-Wert vorwiegend als dipolare Ionen (**Zwitterionen**) vor. Im dipolarem Zustand ist die **Aminogruppe protoniert** ($-\text{NH}_3^+$) und die **Carboxylgruppe dissoziiert (deprotoniert)** ($-\text{COO}^-$).

Der Dissoziationsgrad (Ladungszustand) einer Aminosäure ändert sich mit dem **pH-Wert** der Lösung: In sauren Lösungen (z.B. pH-Wert=1) ist die Aminogruppe protoniert und die Carboxylgruppe nicht dissoziiert. Wird der pH-Wert erhöht ist die Carboxylgruppe die erste, die ein Proton abgibt (liegt doch ihr pKs-Wert bei 2. Dieser Dipolzustand bleibt erhalten, bis sich der pH-Wert dem Wert 9 nähert, sodass auch die protonierte Aminogruppe ein Proton verliert.

Ist die H^+ -Konzentration hoch, also z.B.: im sauren Milieu, so liegt das Gleichgewicht in der Gleichung so, dass wesentlich mehr positiv geladene Ionen vorliegen als negativ geladene Aminosäuren (d.h.: das GGW liegt links). Umgekehrt, bei hohem pH, d.i.: in alkalischem Milieu, ist die H^+ -Konzentration sehr klein, die Gleichgewichte liegen daher stark auf der Seite der dissoziierten Form mit der negativen Ladung. (Das GGW liegt rechts). In Summe heißt das, dass bei saurem pH-Wert die vorherrschende Form der Aminosäuren **positiv geladene** sind, in Spuren noch das Zwitterion vorkommt, und die negativ geladene Form nicht vorkommt (und umgekehrt: bei alkalischem pH-Wert die vorherrschende Form der Aminosäuren **negativ geladene** sind, in Spuren noch das Zwitterion vorkommt, und die positiv geladene Form nicht vorkommt).

Aminosäuren - Ladungszustand (pH)



11

Im sauren Mileau sind Carbonsäuregruppen „protoniert“; pH-Wert 1 (nicht physiologisch)
Im alkalischen Mileau sind Aminogruppen „deprotoniert“, pH-Wert 11 (ebenfalls nicht physiologisch)

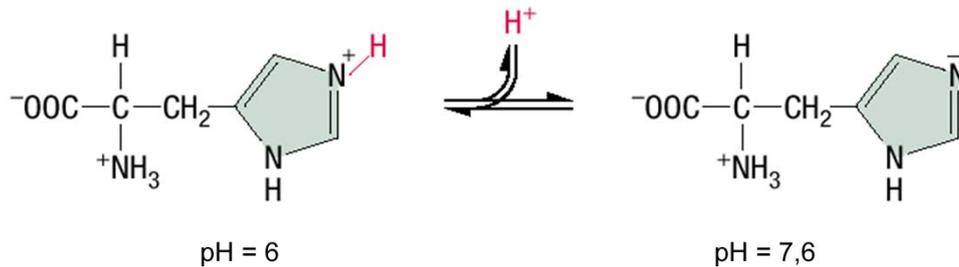
Trägt die Seitenkette zusätzlich eine funktionelle Gruppe, die als Säure oder Base wirken kann, so verändert das die möglich vorliegenden Substanzformen und beeinflusst das Gleichgewicht entsprechend. Wenn die Nettoladung gleich ist, d.h.: wenn das ganze Aminosäure-Molekül genauso viele positive wie negative Ladungen trägt, so spricht man vom „isoelektrischen Punkt“. Dieser ist also jener pH-Wert, bei welchem eine bestimmte Aminosäure keine Nettoladung mehr hat. In dem gegebenen Beispiel ist die Asparaginsäure bei physiologischem pH-Wert negativ geladen, dagegen die basische Aminosäure Lysin positiv.

Für den IP einer Aminosäure spielen alle möglichen Säure/Base-Kombinationen eine Rolle, also die Seitenketten ebenso wie die NH₂- und COOH-Gruppen, die den Aminosäuren den Namen gegeben haben. Aminosäuren haben einen pI zwischen 3,0 und 9,7.

Sieben der 20 Aminosäuren (alle Geladenen bzw. Asn u. Gln) verfügen über leicht ionisierbare Seitenketten. Diese sind in der Lage Protonen aufzunehmen, um Reaktionen zu ermöglichen oder Ionenbindungen einzugehen. Noch zwei weitere Gruppen können in einem Proteinmolekül ionisiert werden: die endständige Aminogruppe und die endständige Carboxylgruppe.

Aminosäuren - Ladungszustand

Die pH – Abhängigkeit des Ladungszustands (Histidin)



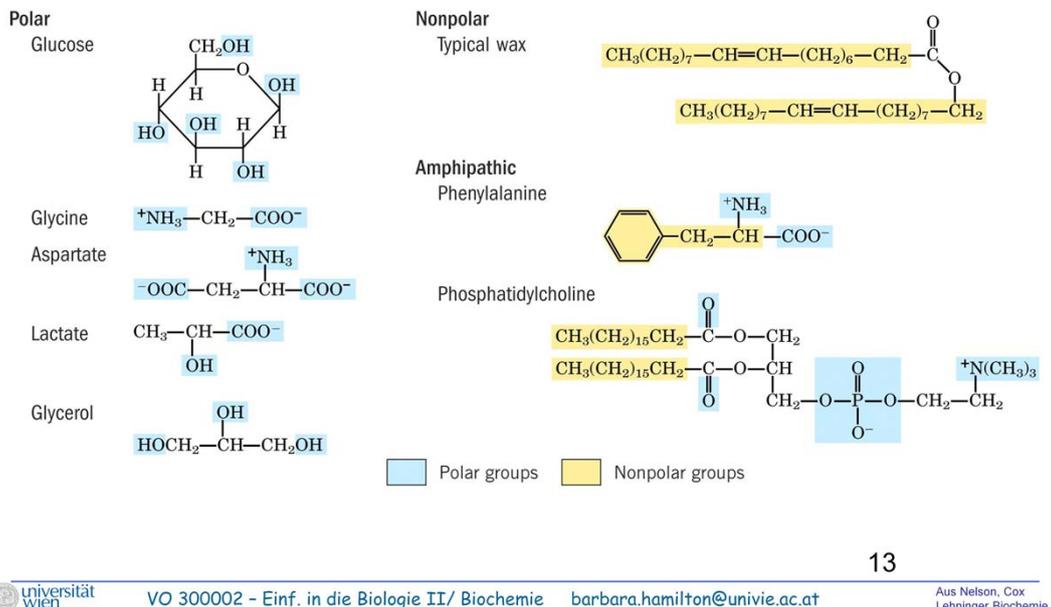
12

Eine einzige Aminosäure hat eine ganz spezielle Eigenschaft in diesem Zusammenhang: **Histidin**. Die Dissoziation der Seitenkette (!), und nur der Seitenkette, ist so beschaffen, daß die beiden in dieser Gleichung angeführten Substanzen in Lösung bei einem pH-Wert von 7,0 (neutral=physiologischer pH-Wert) in genau gleicher Konzentration vorkommen, d.h. dass die Seitenkette des Histidins bei annähernd neutralem pH, also unter physiologischen Bedingungen, als schwache Base agieren kann, als Protonenakzeptor. Bei allen anderen Seitenketten liegen diese Gleichgewicht beim physiologischen pH weit daneben (pK-Werte der Seitenketten: Asparaginsäure: 3,6; Lysin 10,5), sie können unter diesen Umständen keine Funktion als Base wahrnehmen.

Die biologische Bedeutung liegt darin, dass viele durch Proteine katalysierte Reaktionen durch einen Histidin-Rest im aktiven Zentrum ermöglicht werden, weil His als H⁺-Akzeptor dienen kann.

Polarität von Verbindungen

Polare, unpolare und amphipatische Biomoleküle (bei einem pH-Wert = 7)



13

Zur Wiederholung: **Polare** kovalente Bindungen sind daher in der Biologie sehr wichtig, da sie es Molekülen erlauben über elektrische Anziehungskräfte miteinander in Kontakt zu treten. Jedes große Molekül mit vielen polaren Gruppen wird ein Muster an positiven und negativen **Partiellladungen** auf seiner Oberfläche tragen. Wenn ein solches Molekül auf ein zweites Molekül mit einem entgegengesetzten Ladungsmuster trifft, dann ziehen sich die beiden Moleküle durch elektrostatische Kräfte an. Wenn sich zwischen zwei großen Molekülen ausreichend viele dieser schwachen, nichtkovalenten Bindungen ausbilden, dann werden ihre Oberflächen spezifisch aneinanderhaften. In den meisten biologischen Umgebungen reduziert Wasser jedoch in hohem Maße die Anziehungskraft zwischen diesen Ladungen.

Moleküle wie z. B. Alkohole, die **polare** Bindungen enthalten und Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können, mischen sich gut mit Wasser. Im Allgemeinen kann sich eine Wasserstoffbrückenbindung immer dann ausbilden, wenn ein positiv geladenes H-Atom aus einem Molekül mit einer polaren kovalenten Bindung in die Nähe eines negativ geladenen Atoms, meist ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom kommt. Wie bereits erwähnt wurde, lösen sich Moleküle mit positiven oder negativen Ladungen (Ionen) ebenfalls sehr gut in Wasser. Solche Moleküle bezeichnet man als **hydrophil**, d. h. Wasser liebend. Notwendigerweise fällt ein großer Teil der Moleküle im wässrigen Milieu der Zelle in diese Gruppe, darunter die Zucker, DNA, RNA und die meisten Proteine. **Hydrophobe** (Wasser abstoßende), nicht-polare Moleküle sind im Gegensatz dazu ungeladen, bilden wenige oder keine Wasserstoffbrückenbindungen und sind deshalb in Wasser unlöslich. Kohlenwasserstoffe sind ein wichtiges Beispiel.

Unpolare (hydrophobe) Zellbestandteile: In diesen Molekülen sind die H-Atome kovalent durch eine größtenteils unpolare Bindung mit den C-Atomen verknüpft. Da die H-Atome in einer C-H Bindung nahezu keine positive Nettoladung tragen, können sie keine effektiven Wasserstoffbrückenbindungen zu anderen Molekülen ausbilden. Diese Eigenschaft macht die Kohlenwasserstoffe insgesamt hydrophob, was von der Zelle ausgenutzt wird, indem ihre Membranen aus Molekülen mit langen Kohlenwasserstoffschwänzen aufgebaut werden. Weil sie wasserunlöslich sind, können die hydrophoben Kohlenwasserstoffe die dünnen Membranbarrieren bilden, die das wässrige Zellinnere von der ebenfalls wässrigen Umgebung abtrennen.

Molekulare Komponente lebender Organismen

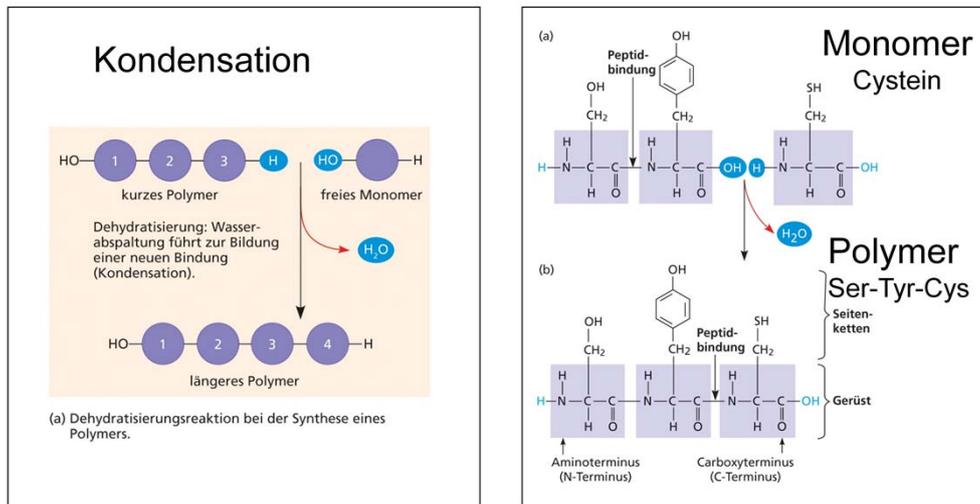
- Zucker - Kohlenhydrate
- Lipide - Fettsäuren
- Aminosäuren
- Proteine
- Nukleinsäuren

14

Proteine sind aus 20 verschiedenen Aminosäuren aufgebaut, die alle unterschiedliche chemische Eigenschaften haben. Ein Protein-Molekül besteht aus einer langen Kette dieser Aminosäuren, von dem jede mit ihrem Nachbarn über eine **kovalente Peptidbindung** verknüpft ist. Deshalb werden Proteine auch als Polypeptide oder als Polypeptidkette bezeichnet. In jedem Protein liegen die Aminosäuren in einer einzigartige Reihenfolge vor. Diese nennt man **Aminosäuresequenz**. Sie stimmt in jedem Molekül dieses Proteins exakt überein. Ein Insulinmolekül hat z.B. diese Aminosäuresequenz wie jedes andere Insulinmolekül. Es gibt viele tausend verschiedene Proteine und jedes von ihnen besitzt seine eigene charakteristische Aminosäuresequenz.

Aus chemischer Sicht sind Proteine die bei weitem strukturell komplexesten und funktionell raffiniertesten Moleküle, die wir kennen. Dies ist vielleicht nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass sich die Struktur und Aktivität jedes Proteins im Verlauf von Milliarden von Jahren entwickelt und verfeinert haben.

Baukastenprinzip (Polymere)

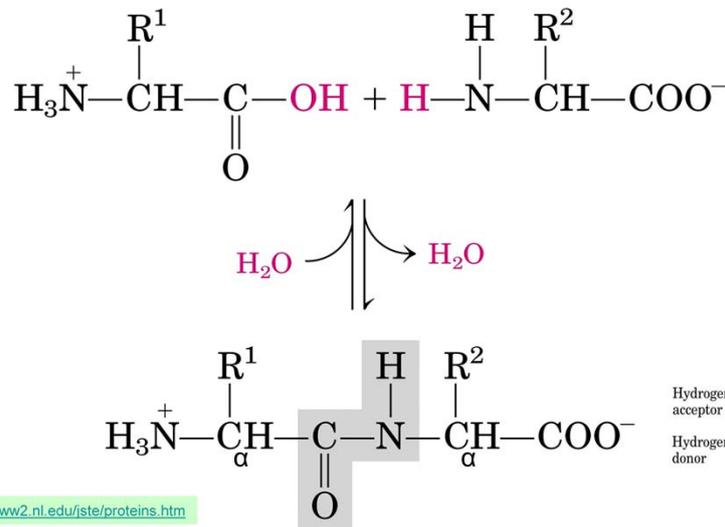


Aminosäuren (auch oft abgekürzt Aa = **Aminoacids**) sind die Grundbausteine von **Peptiden** und **Proteinen**. Die ersteren sind eher kurze (bis zu 30) Polymere von Aminosäuren, die letzteren sind lange Polymere, bis zu mehreren 1000. Manchmal verwendet man auch die Ausdrücke **Oligopeptid** oder für lange Ketten auch **Polypeptid**. Die Zusammensetzung und die Reihenfolge der Aminosäuren in den Proteinen macht ihre Unterschiede aus, ist verantwortlich für ihre Funktionen, für ihre Wechselwirkungen und Bindungen, für ihren Aufenthaltsort innerhalb der Zellen, etc..

Jede Polypeptidkette besteht aus einem Rückgrat, das die verschiedenen Aminosäure-Seitenketten trägt. Das Polypeptidgrundgerüst wird aus einer sich wiederholenden Folge der gruppenspezifischen Atome der Aminosäuren aufgebaut, die die Kette bilden. Aus dieser Kette ragen beliebige der 20 verschiedenen Aminosäure-Seitenketten heraus - die Teile der Aminosäuren, die nicht an der Ausbildung der Peptidbindung beteiligt sind.

Kondensation von 2 Aminosäuren

Bildung eines Säureamides (Peptidbindung)



PLAY

<http://www2.nl.edu/iste/proteins.htm>

Die Carbonsäuregruppe und die Aminogruppe reagieren unter Wasserabspaltung (Dehydratisierung) unter Bildung eines Säureamides (**PEPTIDBINDUNG**).

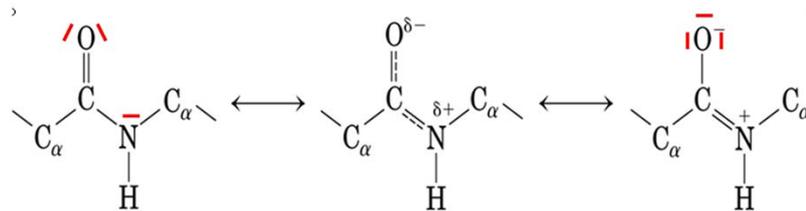
Es entsteht chemisch gesehen ein Säureamid, eine der beiden Aminosäuren behält die freie NH_2 -Gruppe, heißt daher **amino-terminal**, die andere die freie Carbonsäure, heißt daher **carboxy-terminal**. Das ganze Dipeptid hat nun die Zwitterion-Eigenschaften der ursprünglich einzelnen Aminosäuren, aber die am Säureamid beteiligten NH_2 bzw. COOH -Gruppen besitzen diese Eigenschaften NICHT mehr. In einem längeren Peptid sind dann fast alle NH_2 - und COOH -Gruppen verknüpft, und die Eigenschaften dieses Peptids ist **viel stärker von den Seitenketten bestimmt**. So z.B.: die Hydrophobizität oder die Löslichkeit oder auch der pI. Alle diese genannten Eigenschaften setzen sich dann nahezu additiv aus denen der einzelnen Seitenketten zusammen.

Das Polypeptidrückgrad verfügt über ein hohes Potenzial zur Ausbildung von **Wasserstoffbrücken**. Jeder Aminosäure enthält eine **Carbonylgruppe**, die ein ausgezeichneter Wasserstoffakzeptor ist, sowie (mit Ausnahme von Prolin, Ringschluss der R-Gruppe mit dem N) eine **NH-Gruppe**, die einen guten Wasserstoffdonor darstellt. Diese Gruppen interagieren sowohl miteinander als auch mit den funktionellen Gruppen der Seitenketten und vermögen so spezielle Strukturen zu stabilisieren.

Die Elektronenverteilung der Peptidbindung

Der Carbonyl-Sauerstoff hat eine negative der Amid-Stickstoff eine positive Partialladung, was zu einer Ausbildung eines schwachen Dipols führt.

Alle Peptidbindungen kommen in der Transkonfiguration vor.



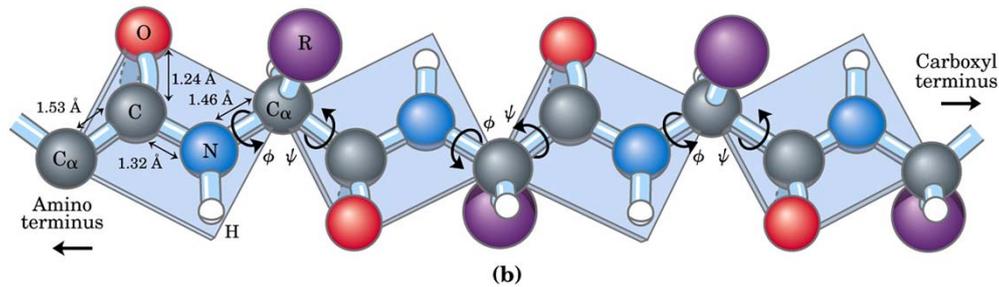
Ausbildung einer
Resonanzstruktur

17

Aufgrund der **Elektronen-Verteilung (2 freie e⁻-Paare am O, 1 freies e⁻-Paar am N)** hat auch die C-N-Bindung einen schwachen Doppelbindungscharakter = hat also **KEINE** freie Drehbarkeit um die Achse, sie hat eine eingeschränkte Beweglichkeit, eine gewisse **Starrheit**. Die **Peptidbindung** verfügt über mehrere wichtige Eigenschaften:

1. Zum einen ist sie **hydrolyseresistent**, sodass Proteine kinetisch bemerkenswert stabil sind (sie ist durch Wasser nicht spaltbar).
2. Zweitens ist die Peptidgruppe **planar**, da die C—N - Bindung in beträchtlichem Maß über den Charakter einer Doppelbindung verfügt.
3. Drittens besitzt jede Peptidbindung sowohl einen Wasserstoffdonor (die NH-Gruppe) als auch einen Wasserstoffakzeptor (die CO-Gruppe). **Wasserstoffbrücken** zwischen diesen Gruppen des Rückgrats sind ein charakteristisches Merkmal der Proteinstruktur.
4. Schließlich ist die **Peptidbindung ungeladen**, sodass sich Proteine zu dicht gepackten globulären Strukturen falten können, bei denen ein beträchtlicher Teil des Peptidgerüsts im Inneren des Proteins verborgen liegt.

Die planaren Peptidbindungen



6 Atome der Peptidbindung liegen auf einer Ebene, der Carbonyl-Sauerstoff und der Amid-Wasserstoff sind transkonfiguriert.

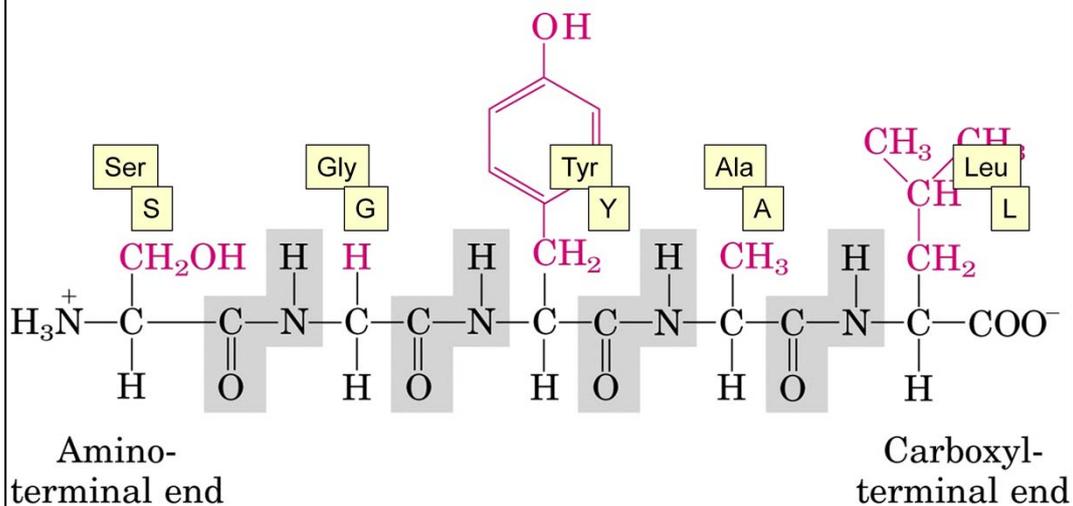
C_{α} ist der gemeinsame Drehpunkt zwischen den Ebenen.

18

Die **Säureamidbindung** ist sehr speziell: Sie besitzt zwei C-Atome als Substituenten, und zwar die C_{α} -Atome der beiden an der Bindung beteiligten Aminosäure. Die eingeschränkte Drehbarkeit der Peptidbindung führt dazu, dass 6 Atome in einer Ebene zu liegen kommen, nämlich $O=C-N-H$ und die beiden C_{α} , wobei die beiden Einfachbindungen $C_{\alpha}-CO$ und $N-C_{\alpha}$ frei drehbar sind. Das müsste nicht so sein, es könnte auch eine andere vorgegebene rigide Struktur einnehmen, aber die Bindungs-Orbitale der beteiligten Atome bewirken eben diese Ebene. **Die beiden C_{α} liegen in derselben Ebene, aber die Bindungen sind in ihrer Achse frei drehbar.** Das wiederum führt dazu, dass nur die jeweiligen Peptidbindungsebenen gegeneinander drehbar sind, als ganze Ebenen, aber sonst ist die Beweglichkeit sehr eingeschränkt. Deshalb kann eine Abfolge von Aminosäuren nicht jede beliebige Struktur einnehmen, sondern nur bestimmte Strukturen. (Winkel Phi und Psi).

Dazwischen sind nun die Seitenketten angeordnet, dies bedingt folgende Einschränkungen, dem ein Aminosäurepolymer dieser Art unterliegt: Lauter Ebenen, in denen 6 Atome zu liegen haben, dazwischen unterschiedlich lange, unterschiedlich große, unterschiedlich flexible Seitenketten (von H bis Pro oder Trp). Glycin z.B.: mit seinem H-Atom wird kaum eine Restriktion der möglichen Winkel bewirken, Prolin mit seinem Ring aber eine ziemlich drastische.

Kurze Aminosäureketten (Peptide)



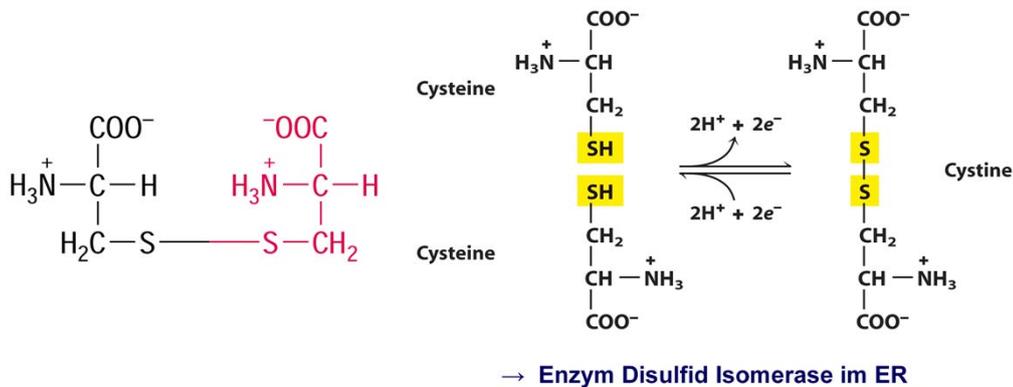
19

Da es sich bei den Kondensationsprodukten von Aminosäuren um lineare Polymere handelt, lassen sich Proteine als **Aminosäuresequenzen** darstellen. Solche Sequenzen werden per Konvention vom amino- zum carboxyterminalen Ende notiert.

Eine kurze Kette von Aa könnte dann so ausschauen. Längere Ketten sind dann nicht mehr so linear angeordnet, ohne interne Wechselwirkungen oder ohne Struktur, sondern besitzen aufgrund intramolekularer Wechselwirkungen eine ausgeprägte Struktur, die sogar in Kristallen ihren Niederschlag findet. Die gezeigten Einschränkungen bei den Peptidbindungen führen aber dazu, daß nur bestimmte Strukturen möglich sind.

Aminosäuren - Cystein - Cystin

Die Aminosäure Cystein führt zu Quervernetzungen



Cystein-Moleküle können untereinander **Disulfidbrücken** bilden. Das entstandene Dimer wird als **Cystin** bezeichnet und ist maßgeblich an der Raumstruktur der Proteine beteiligt.

20

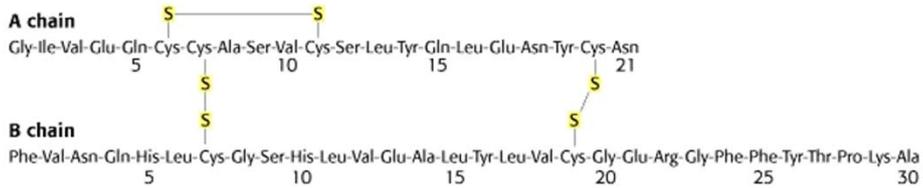
Speziellen Eigenschaften von Aminosäuren: **Cys**, mit seiner freien SH-Gruppe, führt häufig dazu, dass Aminosäureketten durch eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft ist. Das kann innerhalb derselben Kette passieren, oder zwischen zwei unterschiedlichen Ketten.

Bei manchen Proteinen enthalten die linearen Polypeptidketten Querbrücken. Die häufigste Verknüpfung dieser Art sind Disulfidbrücken, die durch die **Oxidation** von zwei Cystein-Resten entstehen. Wenn die Sulfhydrylgruppe zweier Cysteinmoleküle durch Oxidation verknüpft werden, entsteht ein **Disulfid (Cystin)**. Dabei werden insgesamt **2 Elektronen auf einen Elektronenakzeptor** (Oxidationsmittel) übertragen.

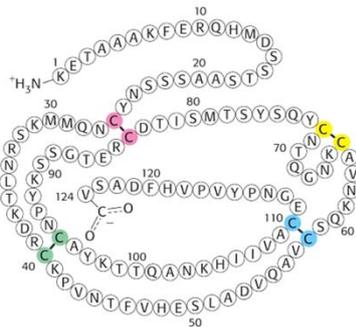
Eigenschaften von **Cystein**: Auch wenn die Seitenkette von Cystein leicht hydrophob ist, besitzt sie dennoch eine hohe Reaktivität. Wegen der Polarisierbarkeit des S-Atoms kann die Sulfhydrylgruppe Wasserstoffbrücken zu Sauerstoff und Stickstoff bilden. Darüber hinaus ist die Sulfhydrylgruppe eine schwache Säure, so dass sie durch die Abspaltung eines Protons in ein negativ geladenes Thiolat-Ion umgewandelt werden kann.

Proteine: der Übergang in die 3-D Welt

Rinderinsulin (Frederick Sanger 1953)



Ribonuklease



Aus allem gesagten kann abgeleitet werden, dass Proteine keineswegs in gestreckten langen Ketten vorkommt.

Frederick Sanger ermittelte 1953 die Aminosäuresequenz von (Rinder-)Insulin, einem Peptid(Protein)-Hormons, damit konnte erstmals gezeigt werden, dass Proteine eine genau definierte Aminosäuresequenz besitzen. Zudem erbrachte sie den Nachweis, dass Insulin ausschließlich L-Aminosäuren besitzt.

Die Aminosäure-Sequenz wird heufig als **Primärstruktur** bezeichnet.

Eine ungeordnete Abfolge von kovalenten Bindungen – in diesem Fall von Peptidbindungen – ohne irgendeine Struktur hat keine biologische Aktivität. Diese kommt erst dadurch zustande, daß sich unter Berücksichtigung aller möglicher Einschränkungen und Wechselwirkungen zwischen den Peptidbindungen bzw. zwischen den Seitenketten eine Struktur ergibt, die dem Protein erlaubt, als Katalysator zu wirken, oder als Bindungspartner oder was auch immer. Dafür ist eine spezifische Faltung der Kette notwendig. Das ist bei vielen biologisch wichtigen Molekülen der Fall, und jedenfalls bei allen Proteinen.

schwache Wechselwirkungen in Proteinen

(1) Hydrogen bonds

Between neutral groups

C=O...H-O

Between peptide bonds

C=O...H-N

(2) Ionic interactions

Attraction

[NH3+]...[O-]

Repulsion

[NH3+]...[NH3+]

(4) Hydrophobic interactions

(3) van der Waals interactions

Any two atoms in close proximity

(1)

Aus Alberts: Molekulare Zellbiologie

(4)

Aus Berg, Tymoczko, Stryer: Biochemie

PLAY

http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/8/bc/vlu/chem_grundlagen/wechselwirkungen/vlu/Page/vsc/de/ch/8/bc/chemische_grundlagen/hydropho_www.vscml.html

universität wien

VO 300002 - Einf. in die Biologie II/ Biochemie

barbara.hamilton@univie.ac.at

Aus Alberts: Lehrbuch Molekulare Zellbiologie

Der Übergang in die 3-D Welt der Proteine wird durch **nicht**-kovalenten Bindungen bestimmt, mit deren Hilfe die Form eines Proteins aufrechterhalten wird. Man unterscheidet drei Typen **nichtkovalenter Bindungen**, die an der Faltung eines Proteins beteiligt sind. Eine einzelne solche Bindung ist zwar ziemlich schwach, aber oft bilden sich viele von ihnen gleichzeitig aus und erzeugen auf diese Weise eine feste Bindungsanordnung, wie im hier gezeigten Beispiel.

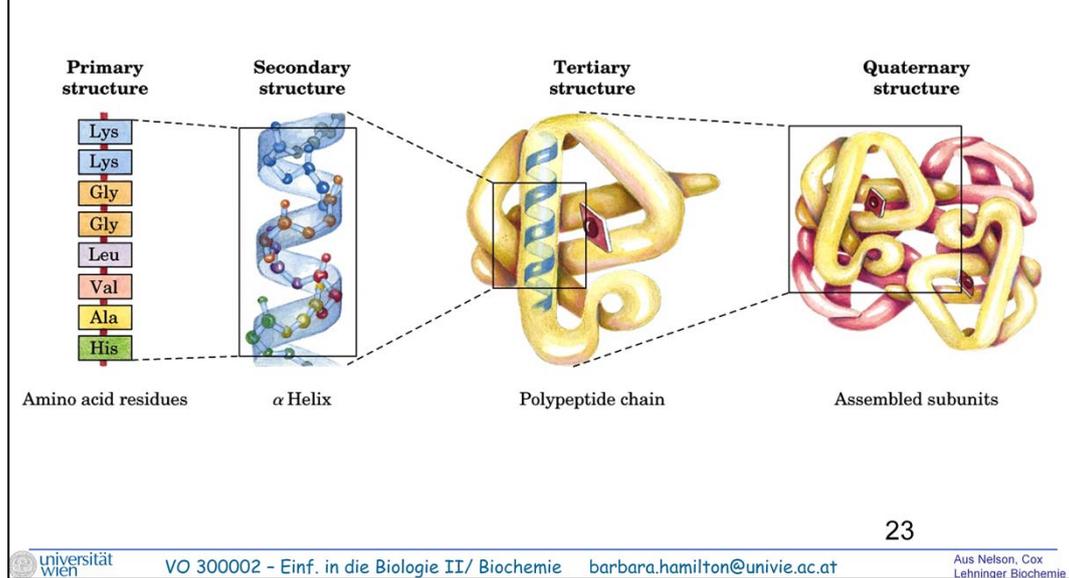
- (1) **Wasserstoffbrückenbindungen**
- (2) **elektrostatische Anziehungen** und
- (3) **Van der Waals-Wechselwirkungen**.

Weil einzelne nichtkovalente Bindungen viel schwächer sind als kovalente Bindungen, sind viele nichtkovalente Bindungen nötig, um zwei Bereiche einer Polypeptidkette fest zusammenzuhalten. Die Kombination der Vielzahl solcher nichtkovalenten Wechselwirkungen wird sich deshalb auf die Stabilität jeder gefalteten Form auswirken.

(4) Eine vierte schwache Kraft (**hydrophobe Wechselwirkungen**) spielt ebenfalls eine zentrale Rolle bei der Festlegung der Gestalt eines Proteins. Hydrophobe Moleküle, wozu auch die unpolaren Seitenketten bestimmter Aminosäuren gehören, werden in wässriger Umgebung gezwungen, sich zusammenzulagern, um ihren zerstörerischen Einfluss auf das Netzwerk aus Wasserstoffbrückenbindungen der sie umgebenden Wassermoleküle zu minimieren.

Deshalb ist die Verteilung der polaren und unpolaren Aminosäuren ein wichtiger Faktor, der die Faltung jedes Proteins bestimmt. Die unpolaren (hydrophoben) Seitenketten, neigen dazu, sich im Inneren des gefalteten Proteins zusammenzudrängen (so wie hydrophobe Öltröpfchen sich zu einem großen Tropfen verbinden). Indem sie im Inneren des gefalteten Proteins versteckt sind, können die hydrophoben Seitenketten den Kontakt mit dem wässrigen Cytosol vermeiden, das sie in einer Zelle umgibt. Im Gegensatz dazu neigen polare Seitenketten dazu, sich auf der Oberfläche des gefalteten Proteins anzuordnen, wo sie Wasserstoffbrückenbindungen mit Wasser und anderen polaren Molekülen eingehen können. Wenn polare Aminosäuren im Inneren des Proteins verborgen sind, bilden sie gewöhnlich Wasserstoffbrückenbindungen mit anderen polaren Aminosäuren oder dem Polypeptidgerüst aus.

Strukturebenen von Proteinen



Jedes Protein hat eine bestimmte dreidimensionale Struktur, die durch die Abfolge der Aminosäuren in seiner Kette bestimmt wird. Die endgültige gefaltete Struktur oder Konformation, die eine Polypeptidkette einnimmt, wird nach energetischen Gesichtspunkten festgelegt: Ein Protein faltet sich im Allgemeinen in eine Form, **in der die Freie Enthalpie (G) ein Minimum aufweist**.

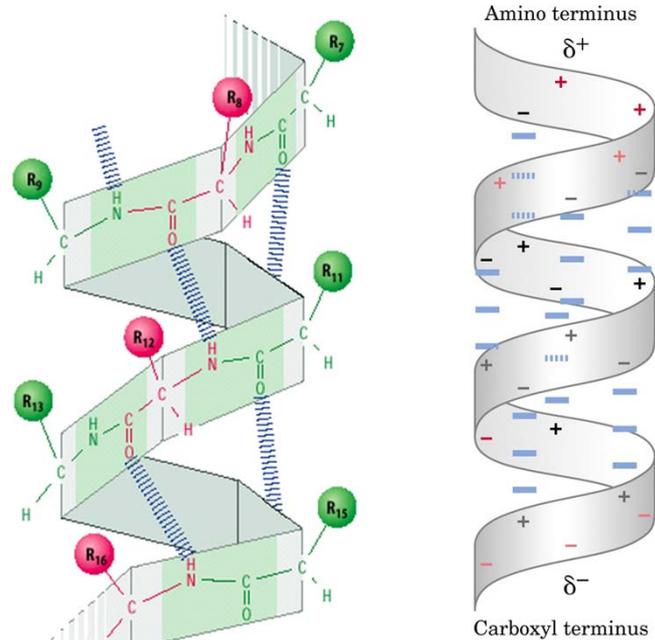
Die **Primärstruktur** beschreibt **alle kovalenten** Bindungen (d.s.: Peptidbindungen und S-S-Brücken), das ist im wesentlichen die Abfolge der Aminosäuren, die lineare Sequenz der Aminosäurereste. Diese Primärstruktur sagt nichts über die Lage der Aminosäuren im Raum aus, es ist bloß die Abfolge derselben.

Die **Sekundärstruktur** bezieht sich auf besonders stabile und daher häufig wiederholte Anordnungen der Aminosäurekette im Raum, beschränkt sich aber im wesentlichen auf die Lage des „Rückgrats“, also der Peptidbindungen. Bekannte Sekundärstrukturen sind α -Helices, β -Stränge und connecting loops („random coil“). Die beiden Faltungsmuster (α -Helices, β -Stränge) sind besonders gebräuchlich, weil sie aus Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den N—H- und C=O-Gruppen im Polypeptidgerüst resultieren.

Die **Tertiärstruktur** hingegen beschreibt alle Aspekte der 3-D Faltung eines Polypeptids, die Lage jedes Atoms und jeder Bindung im dreidimensionalen Raum.

Besitzt ein Protein mehr als eine Untereinheit, so beschreibt die **Quartärstruktur** deren räumliche Anordnungen.

Sekundär-Struktur: Alpha-Helix



24

Ein Vergleich der dreidimensionalen Strukturen vieler verschiedener Proteine verdeutlicht, dass häufig zwei regelmäßige Faltungsmuster in Teilbereichen des Proteins vorkommen, obwohl die Gesamtkonformation jedes Proteins einzigartig ist. Beide Motive wurden vor mehr als 50 Jahren bei Untersuchungen an Haar und Seide entdeckt. Das zuerst entdeckte Faltungsmuster, die α -Helix, wurde im Protein α -Keratin gefunden, das in der Haut und von ihr abgeleiteten Geweben — wie Haare und Nägel — reichlich vorhanden ist.

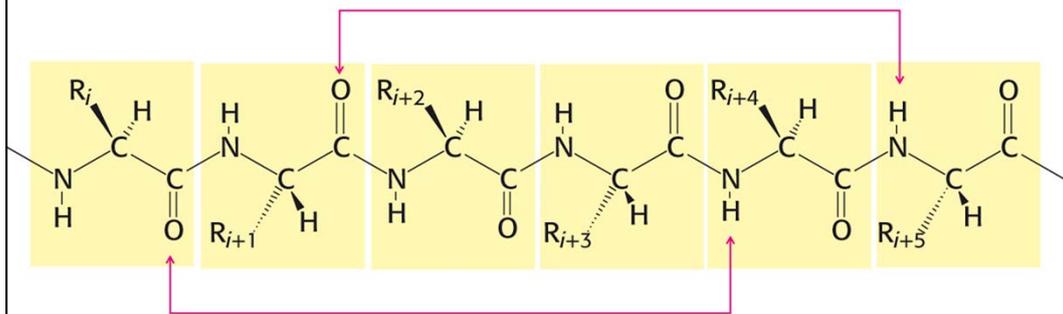
Pauling und Corey untersuchten (1951) die Strukturen der Proteine die die potenziell möglichen Strukturen, die das Potenzial zur Ausschöpfung der Bildung von Wasserstoffbrücken möglichst ausschöpft. Die erste von ihnen vorgeschlagene Struktur, die α -Helix, ist ein stabförmiges Element, das eng aufgewickelte Rückgrat bildet den inneren Teil des Stabes, während die Seitenketten in schraubenartigen Anordnungen nach außen weisen.

In der α -Helix ist die Polypeptidkette zu einem dicht verdrillten Stab gepackt. Innerhalb der Helix ist die CO-Gruppe **jeder** Aminosäure über Wasserstoffbrücken mit der NH-Gruppe der viertnächsten Aminosäure in dem Strang verknüpft.

Jeder Rest ist gegen den nächsten um 0,15nm verschoben und um 100° verdreht (Ganghöhe 0,54nm) sodass eine volle Umdrehung der Helix 3,6 Aminosäurereste entspricht. Sowohl rechts- als auch linksgängige Helices sind möglich, die rechtsgängige Helix ist energetisch günstiger. Die Reste entscheiden, ob die Seiten der Helix (zB. hydrophob) im inneren eines z.B löslicher Proteine liegen od ev. nach außen in einem Transmembranprotein.

(Helices werden in Proteinen als Bänder oder Stäbe dargestellt.)

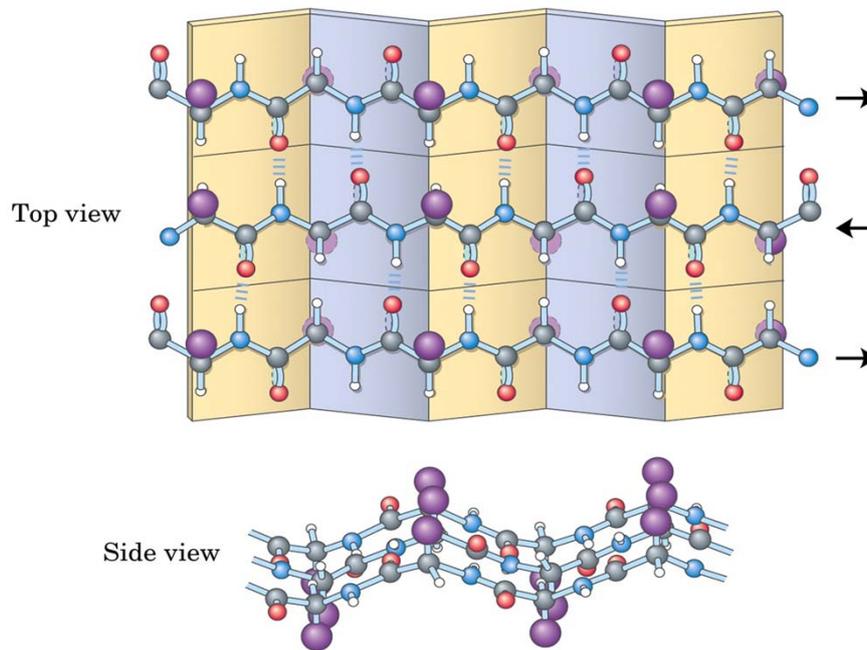
Sekundär-Struktur: Alpha-Helix



Wasserstoffbrücken einer α -Helix. Die C=O (H-Akzeptor) Bindung einer Aminosäure i bildet innerhalb einer α -Helix eine Wasserstoffbrücke mit der N-H-Gruppe $i+4$ (H-Donator).

Der α -Helix -Anteil in Proteinen ist sehr unterschiedlich von 0 bis fast 100%. Ferritin, ein Protein für die Fe -Speicherung besitzt 75 % seiner Aminosäurereste in α -Helix Form. Einzelne α -Helices sind selten länger als 4,5nm (entspricht ca. 9 Windungen, also 32-33 Aminosäuren).

Sekundär-Struktur: β -Strang (antiparallel)



26

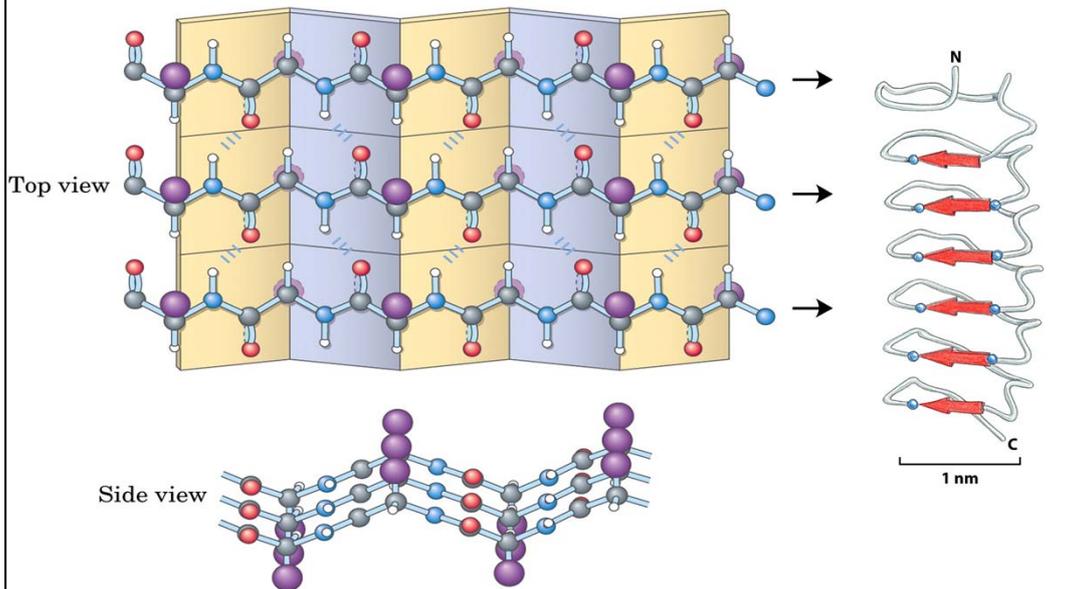
Innerhalb eines Jahres nach der Entdeckung der α -Helix wurde ein zweites Strukturmuster, das β -Strang, im Protein *Fibroin*, dem Hauptbestandteil von Seide, gefunden. (Biologen verwenden häufig griechische Buchstaben, um ihre Entdeckungen zu benennen, wobei die erste die Bezeichnung α , die zweite β usw. erhält.)

Im β -Strang liegt die Polypeptidkette fast völlig ausgestreckt vor. Zwei oder mehr über Wasserstoffbrücken zwischen CO- und NH-Gruppen vernetzte β -Stränge bilden ein β -Faltblatt. Benachbarte Stränge in einem β -Faltblatt können dieselbe Richtung aufweisen (paralleles β -Faltblatt) oder entgegengesetzt verlaufen (antiparalleles β -Faltblatt) oder eine Mischform bilden. Die Seitenketten der benachbarten Aminosäuren weisen in entgegengesetzter Richtung. Bis zu 10 und mehr Stränge können miteinander vernetzt sein (meist 4-5).

Darstellung als breite Pfeile, die in Richtung des Carboxyterminus weisen.

Wenn das Faltblatt aus einer Polypeptidkette besteht, die sich auf sich selbst zurückfaltet, wobei jeder Teil der Kette in entgegengesetzter Richtung zu seinem direkten Nachbarn verläuft, liegt ein *antiparalleles β -Faltblatt* vor. Wasserstoffbrücken zwischen NH- und CO-Gruppe verbinden jede Aminosäure mit einer anderen auf dem benachbarten Strang und stabilisieren so die Struktur. Nur der β -Strang wird als Strukturelement zu der Sekundärstruktur gezählt, das Faltblatt gehört streng genommen schon zu Tertiärstrukturelementen.

Sekundär-Struktur: β -Strang (parallel)



27

Wenn die Struktur aus benachbarten Polypeptidketten besteht, die in gleicher Richtung laufen (z. B. vom N-Terminus zum C-Terminus), handelt es sich um ein *paralleles Faltblatt*.

Benachbarter β -Stränge verlaufen in die gleiche Richtung. Wasserstoffbrücken verbinden jede Aminosäuren auf einem Strang mit je zwei Aminosäure auf dem benachbarten Strang.

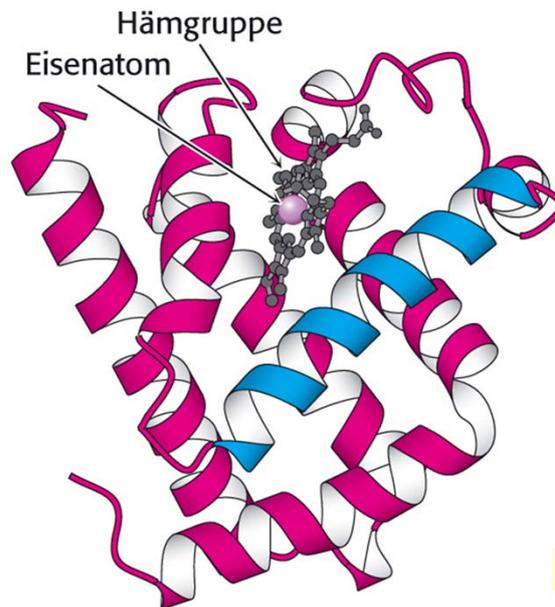
Beide Arten von β -Faltblättern erzeugen eine sehr starre, gefaltete Struktur und sie bilden den Kern (engl. *core*) vieler Proteine.

β -Faltblatt-Strukturen haben bemerkenswerte Eigenschaften: Sie verleihen den Seidenfäden ihre außergewöhnliche Zugfestigkeit, und sie können Insekten vor bewahren, in der Kälte zu erfrieren.

Abbildung rechte Seite: In einem „Gefrierschutzprotein“, das aus einem Käfer isoliert wurde, der in kalten Klimazonen vorkommt, bildet eine Reihe von parallelen β -Strängen eine schöne flache Oberfläche auf einer Seite des Proteinmoleküls. Diese Anordnung scheint eine perfekte Plattform für die Bindung an die gleichmäßig angeordneten Wassermoleküle in einem Eisgitter darzustellen (blaue Punkte= Hydroxylgruppen). Durch die Anheftung an die Eiskristalle, die entstehen, wenn Wasser unter seinen Gefrierpunkt abgekühlt wird, verhindert das Gefrierschutzprotein das Wachstum der Eiskristalle und bewahrt somit die Insektenzellen davor einzufrieren.

Tertiärstruktur von Proteinen

Hämoglobin



Bänderdiagramm

Tertiärstruktur: Wasserlösliche Proteine falten sich zu kompakten Strukturen mit einem unpolaren Kern

Die kompakte, asymmetrische Struktur, zu der die einzelnen Polypeptide angeordnet sind, bezeichnet man als Tertiärstruktur. Die Tertiärstrukturen wasserlöslicher Proteine haben verschiedene Merkmale gemeinsam:

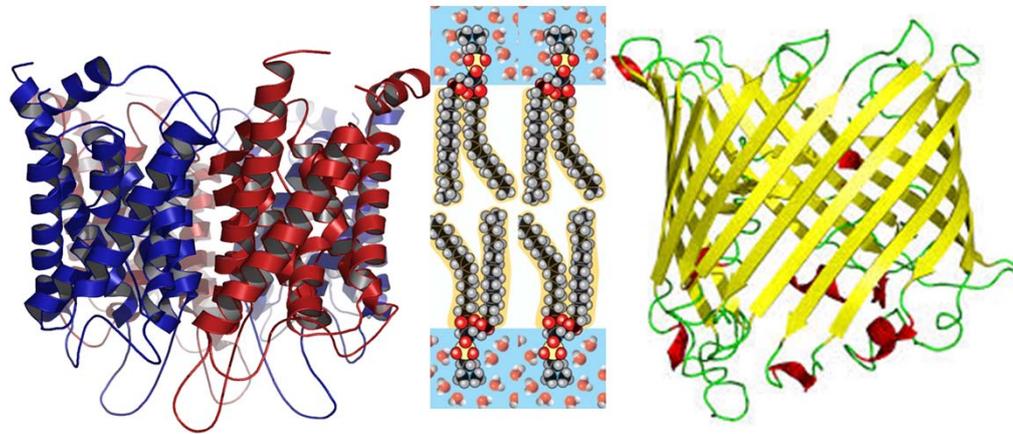
erstens einen **inneren Kern aus Aminosäuren mit hydrophoben Seitenketten** und zweitens eine **Oberfläche aus zumeist hydrophilen Aminosäuren**, die mit der wässrigen Umgebung in Wechselwirkung treten.

Die treibende Kraft bei der Bildung der Tertiärstruktur wasserlöslicher Proteine sind die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen den inneren Aminosäuren.

Manche Proteine, die in einer hydrophoben Umgebung - zum Beispiel Membranen - vorliegen, weisen die umgekehrte Verteilung von hydrophilen und hydrophoben Aminosäureresten auf. Bei diesen Proteinen befinden sich die hydrophoben Aminosäuren zur Wechselwirkung mit der Umgebung auf der Oberfläche, während die hydrophilen Gruppen im Inneren des Proteins geschützt sind.

Die meisten Proteine haben eine kompakte, globuläre Gestalt, was häufige Richtungsänderungen der Polipeptidkette voraussetzt. Viele dieser Richtungsänderungen kommen durch ein allgemeines Strukturprinzip zustande. β -Kehre oder Haarnadelkehre (β -turn oder hairpin bend). Bei vielen dieser Kehren ist die CO-Gruppe der Aminosäure i mit der NH-Gruppe der Aminosäure $i + 3$ verbunden. Oder auch komplexere Ω -Schleifen (-loops). Haben zwar all keine regelmäßige Strukturen sind aber starr und wohldefiniert und liegen meist außen in globulären Proteinen (häufig an Interaktionen mit anderen Molekülen beteiligt).

Tertiärstruktur von Membran-Proteinen



29

Aquaporine (AQP) sind Proteine, die Kanäle in der Zellmembran bilden, um den Durchtritt von Wasser und einigen weiteren Molekülen zu erleichtern (Membrantransport). Sie werden daher auch **Wasserkanäle** genannt. Aquaporine kommen in allen Lebewesen mit Zellmembran vor; sie wurden in Archaeen, Bakterien und Eukaryoten gefunden. Die Primärstruktur von AQP1 besteht aus 268 Aminosäuren. Diese bilden sechs α -Helices, welche die Membran durchspannen (integrales Membranprotein). In biologischen Membranen bilden Aquaporine Homotetramere, das heißt, dass sich vier einzelfunktionelle Porenproteine aneinanderlagern.

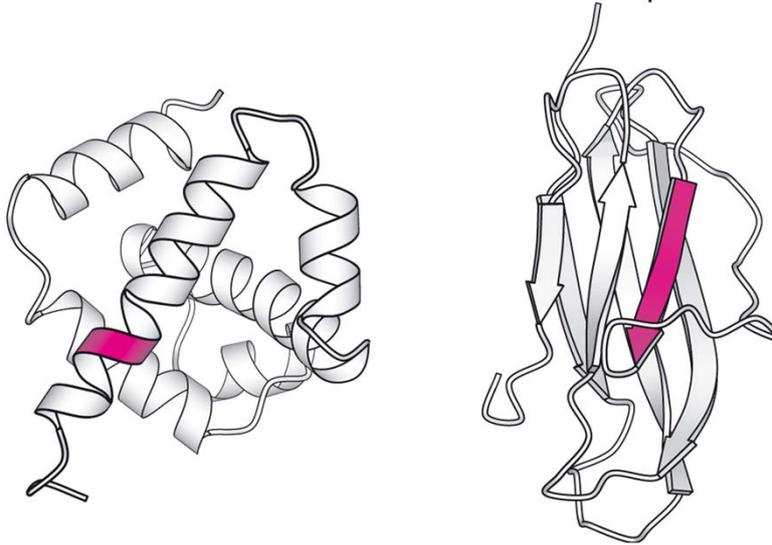
Da Biomembranen in ihrem Inneren wasserabweisend (hydrophob) sind, ist ihre Leitfähigkeit für Wassermoleküle sehr gering. Die Wasserleitfähigkeit eines Aquaporinkanals beträgt dagegen bis zu 3 Milliarden Moleküle pro Sekunde.

Porine sind porenformende Transmembranproteine in der äußeren Membran von gramnegativen Bakterien, Chloroplasten und Mitochondrien. Sie dienen dem Stoff-(Ionen-) Austausch durch die Membran hindurch.

Es herrscht bei allen Porinen ein übereinstimmendes Konstruktionsprinzip vor: Sie bestehen aus einer Kette von 300–420 Aminosäuren, die zu einem 16- oder 18-strängigen antiparallelen β -Fass gefaltet ist (β -Barrel, ein Strang entspricht einem β -Faltblatt). Die Wandung der Pore ist sehr dünn; sie besitzt nur die Stärke einer Aminosäure. Im Innern des Porins befindet sich eine Engstelle mit einigen ionisierbaren Aminosäuren, an der die Durchlasseigenschaften der Pore festgelegt werden.

Alternative Konformationen

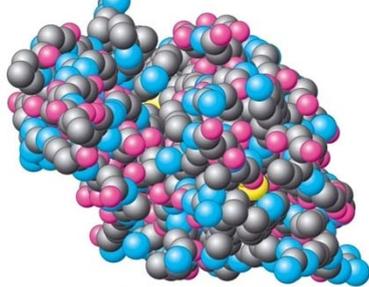
Die Sequenz ValAspLeuLeuLysAsn (VDLLKN)
einmal in einer α -Helix einmal in einem β -Faltblatt



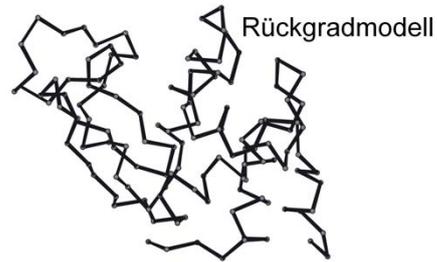
Alternative Konformationen einer Peptidsequenz: Viele Sequenzen können in verschiedenen Peptiden unterschiedliche Konformation einnehmen. Die hier rot markierten Sequenzen ValAspLeuLeuLysAsn (VDLLKN) ist in einem Protein Teil einer α -Helix-Struktur in einem anderen gehört sie einem β -Strang an.

Verschiedene Darstellung der Tertiärstruktur

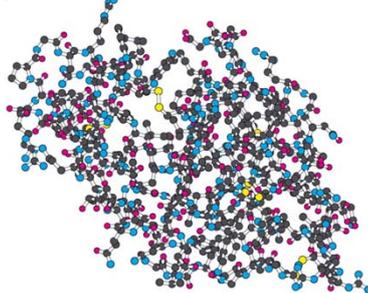
Kalottenmodell



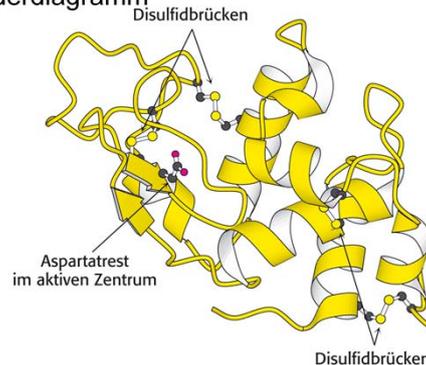
Protein Lysozym



Kugel-Stab-Modell



Bänderdiagramm



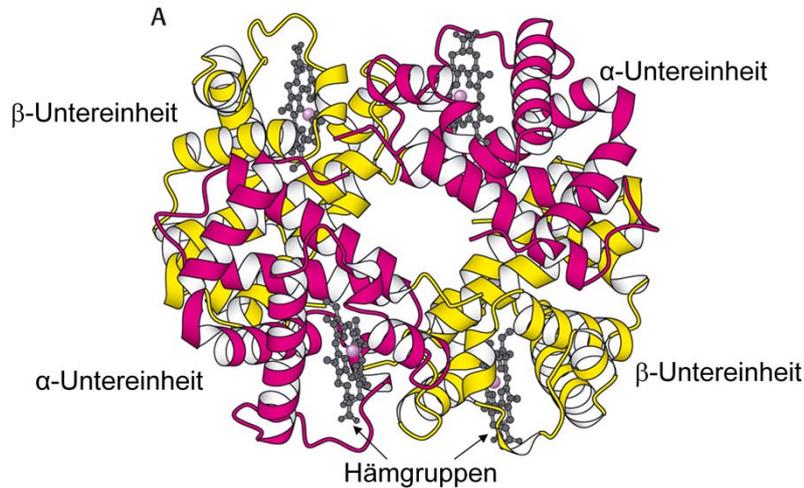
Unterschiedliche Darstellungen eines Proteins (Lysozym)

Kalottenmodell, Kugel-Stab-Modell (Farben Kohlenstoff=schwarz, Sauerstoff=rot/rosa, Stickstoff=blau, Schwefel=gelb, Wasserstoff=weiß meist nicht dargestellt), Rückgradmodell, Bänderdiagramm

Wenn Proteine sich falsch falten, können Aggregate entstehen, die den Zellen oder sogar dem ganzen Gewebe schaden können. Eine Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen, wie „Alzheimer“ oder „Huntington“, und die Prionenerkrankungen — wie Scrapie beim Schaf, bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE oder „Rinderwahnsinn“ beim Rind) und die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) beim Menschen — werden von aggregierten Proteinen verursacht. Das Prionprotein, PrP, kann eine spezielle, falsch gefaltete Form annehmen, die als „infektiös“ anzusehen ist, da sie im Kontakt mit richtig gefalteten Prionproteinen diese in die falsche Konformation umwandeln kann. Dadurch breitet sich die falsch gefaltete Form des PrP im Gehirn schnell aus. Ganze Gruppen von Nervenzellen sterben ab, und dies führt schließlich zum Tod des infizierten Tiers oder Menschen.

Quartärstruktur: Hämoglobin

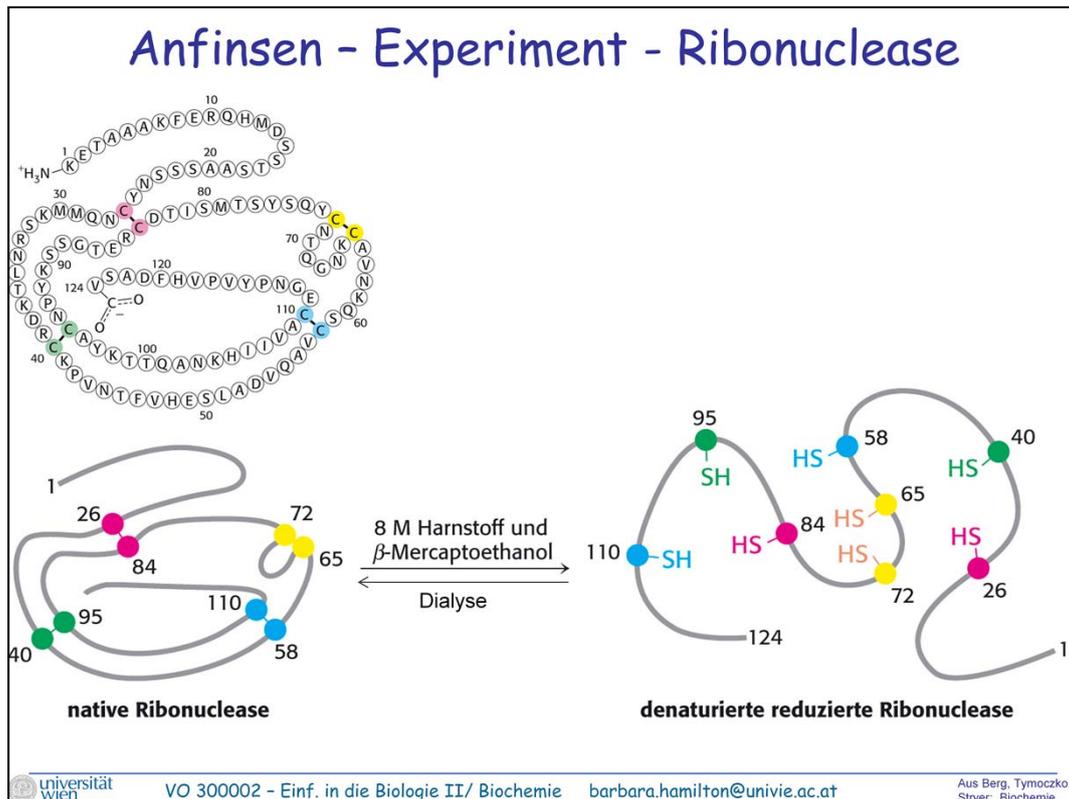
$\alpha_2\beta_2$ -Tetramer des menschlichen Hämoglobins



32

Quartärstruktur: Polypeptidketten können sich zu Komplexen aus vielen Untereinheiten zusammenfinden

Bei Proteinen, die aus mehr als einer Polypeptidkette zusammengesetzt sind, spricht man von einer Quartärstruktur und bezeichnet jedes einzelne daran beteiligte Polypeptid als **Untereinheit**. Die Quartärstruktur kann so einfach gestaltet sein wie ein Komplex aus zwei identischen Untereinheiten oder so komplex wie ein Zusammenschluss aus Dutzenden verschiedener Untereinheiten. In den meisten Fällen halten nichtkovalente Bindungen die Untereinheiten zusammen.



Das Anfinsen-Experiment

Chemische Verbindungen wie Harnstoff vermögen nicht kovalente Bindungen wirkungsvoll zu zerstören. Disulfidbindungen lassen sich durch Reduktion mit β -Merkaptoethanol reversibel spalten.

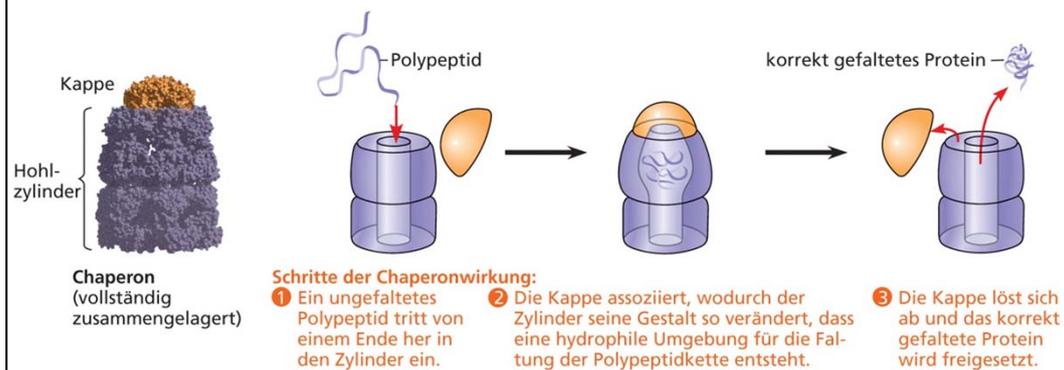
Das von Anfinsen durchgeführte Experiment: Wenn die Ribonuclease (ein Polypeptid mit 124 Aminosäuren und 4 Disulfidbrücken) mit 6M Harnstoff und β -Mercaptoethanol behandelt wurde, erhält man als Produkt eine vollständig reduzierte, zufällig gekneulte Polipeptidkette ohne jede enzymatische Aktivität. Ein Vorgang der als **Denaturierung** bezeichnet wird.

Anschließend machte Anfinsen die entscheidende Beobachtung, dass die denaturierte und anschließend mittels Dialyse von Harnstoff und β -Mercaptoethanol befreite Ribonuclease ihre enzymatische Aktivität allmählich wiedergewann. Er erkannte sofort die Bedeutung dieser eher zufälligen Entdeckung: Der Luftsauerstoff oxydierte die Sulfhydrylgruppe des denaturierten Enzyms, wodurch sich dieses spontan in die katalytisch aktive Form faltete (**Renaturierung**).

Detaillierte Untersuchungen ergaben dann, dass fast die gesamte ursprüngliche Enzymaktivität widerhergestellt werden konnte. Alle gemessenen physikalischen und chemischen Eigenschaften des Proteins stimmten praktisch genau mit denen des ursprünglichen nativen Proteins überein.

Anfinsen hatte damit gezeigt, dass die Information, die benötigt wird, um die dreidimensionale Struktur der Ribonuclease festzulegen, in der Aminosäuresequenz verankert ist (= **die Sequenz bestimmt die dreidimensionale Struktur**).

Chaperone erleichtern die Faltung von Proteinen



Chaperone sind Helferproteine, die andere Proteine beim Faltungsprozess unterstützen. Sie besitzen einen hohlen Innenraum, der eine geschützte Umgebung für die Faltung neu entstandener Polypeptidketten bildet.

Jedes Protein faltet sich normalerweise in eine einzige stabile Konformation. Diese Konformation ändert sich jedoch oftmals geringfügig, wenn das Protein mit anderen Molekülen in der Zelle wechselwirkt. Diese Konformationsänderung ist für die Funktion des Proteins entscheidend.

Die Aminosäuresequenz eines Proteins legt dessen dreidimensionale Struktur fest

Allein aus der Aminosäuresequenz ergeben sich die dreidimensionale Struktur und damit auch alle anderen Eigenschaften eines Proteins. Manche Proteine lassen sich vollständig entfalten und finden dennoch wieder zu ihrer nativen Form zurück, wenn man sie Bedingungen aussetzt, unter denen die gefaltete Form stabil ist. Die Aminosäuresequenz eines Proteins wird durch die Abfolge der Basen in einem DNA-Molekül festgelegt. Diese eindimensionale Sequenzinformation wird durch die Fähigkeit von Proteinen, sich spontan zu falten, in die dreidimensionale Welt überführt. Die Faltung von Proteinen ist ein **hochkooperativer Prozess**; Strukturintermediate zwischen gefalteten und ungefalteten Formen sammeln sich nicht in nennenswerter Menge an.

Zusätzlich erhöhen kovalente Modifikationen die Vielseitigkeit von Proteinen. Solche Modifikationen können funktionelle Gruppen umfassen, die in dem Repertoire der 20 Aminosäuren nicht enthalten sind. Andere Modifikationen sind für die Regulation der Proteinaktivität wichtig. Durch ihre strukturelle Stabilität, ihre Vielfalt und ihre chemische Reaktivität machen Proteine die meisten Schlüsselprozesse des Lebens möglich.