

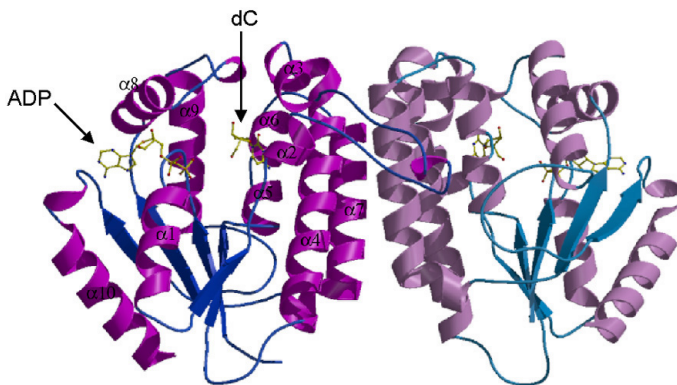
Struktur der Proteine

AUFGABEN

- ❶ Erläutern Sie, wie aus Polypeptidketten dreidimensionale Proteinmoleküle werden!
- ❷ Welche Probleme können sich bei den Faltungen ergeben.
- ❸ Beschreiben Sie die Folgen möglicher Fehlfaltungen!

A1: PROTEINE FALTEN SICH

Nehmen Sie hundert aneinander gereihete LEGO-Bausteine und formen Sie daraus ein möglichst kugelförmiges Gebilde – Sie haben fünf Sekunden Zeit. Geht nicht? Doch. Tatsächlich gelingt es den Zellen in unserem Körper, fortwährend und teilweise sekunden-schnell aus kettenförmig aneinander gereihten Aminosäurebausteinen dreidimensionale Proteinmoleküle zu falten. Erst durch diesen Formungsprozess werden diese biologisch aktiv.



Eine nahezu beliebige Polypeptidkette faltet sich in eine Struktur mit regelmäßig wiederholten „Motiven“ – die α -Helix und das β -Faltblatt. Vor allem drei Arten von Kräften bestimmen ihren dreidimensionalen Aufbau: elektrostatische Anziehungskräfte zwischen Resten, die elektrische Ladungen tragen, Wasserstoffbrückenbindungen und Wasser verdrängende Kräfte zwischen hydrophoben Resten, die so genannten van-der-Waals-Kräfte.

Proteine, die aus mehr als einer Polypeptidkette bestehen, zeigen weitere strukturelle Organisationsebenen. Dazu zählen kompakte globuläre Faltungseinheiten, Domänen genannt, die zwischen 50 und 300 Aminosäurereste umfassen.

A2: FEHLFALTUNGEN IN DER ZELLE

Wie aber gelingt es in der Zelle den korrekten Faltungsablauf der Proteine sicherzustellen? Schon seit geraumer Zeit ist bekannt, dass dieser Prozess in der Zelle nicht spontan abläuft. Darüber hinaus können fehlerhaft gefaltete Proteine zur Ablagerung faseriger Proteinaggregate im Gehirn führen, die dann die Ursache für eine ganze Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson, Creutzfeldt-Jacob oder Chorea Huntington sind.

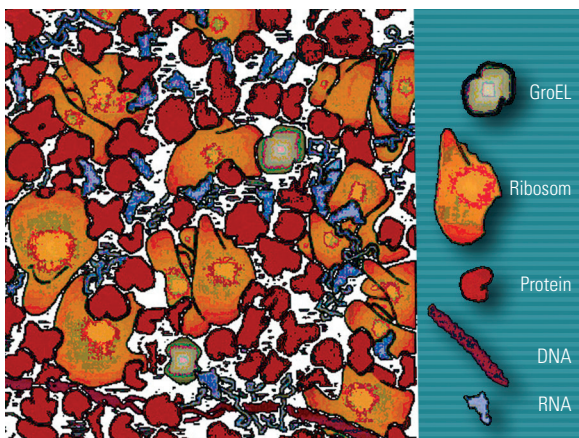
Das Risiko solcher Fehlfaltungen in der Zelle ist vergleichsweise hoch: Nimmt man einmal an, dass in einer Polypeptidkette jeder Aminosäurebaustein mindestens zwei Zustände einnehmen kann, die sich auf die Konformation auswirken, dann ergeben sich selbst für ein relativ kurzes Polypeptid von 100 Aminosäuren 2^{100} oder 10^{30} Möglichkeiten der räumlichen Gestalt. Nur eine davon entspricht dem in der Natur auftretenden Zustand des Proteins. Dieser Zustand kann nicht in einer Zufallssuche gefunden werden – das würde nämlich 10^7 Jahre dauern. Proteine dagegen falten sich je nach Größe in Sekunden bis Minuten. Dabei nehmen sie Zwischenstadien ein, die zu Verklumpung neigen; das betrifft vor allem langsam faltende Proteine mit komplexer Domänenstruktur.



Struktur der Proteine

→ A3: PROTEINE SIND WIE „KLUMPENDE PASTA“

Unter zellulären Bedingungen kann es schnell zu einer solchen Verklumpung kommen. Eine Proteindomäne kann ihre Faltung nämlich erst beenden, wenn die gesamte Sequenz aus dem Ribosom ausgetreten ist. Das hängt mit der Architektur der zellulären Proteinfabrik zusammen: So ist der Ausgangskanal eines Ribosoms nur etwa 100 Ångström lang – eine Distanz, die etwa eine Kette von 30 Aminosäureresten erfasst. Der Durchmesser des Kanals beträgt sogar nur 15 Ångström und verhindert somit die Faltung einer Helix innerhalb des Ribosoms. Der Faltungsprozess außerhalb des Ribosoms dauert mehr als eine Minute, und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die neu entstandenen Polypeptidketten, die ja dicht beieinander liegen, verklumpen – ähnlich wie Spaghetti in einem gut gefüllten Nudelkochtopf. Überdies ist das Zytosol einer Zelle voll gepackt mit Makromolekülen, die das Risiko der Verklumpung ebenfalls beträchtlich steigern. Im Darmbakterium *E. coli* schätzt man die Konzentration von Proteinen und anderen Makromolekülen auf etwa 300 bis 400 Gramm pro Liter Zellflüssigkeit.



(Bilder: „Räumliche Struktur eines Enzyms“ / „Das Innere einer *E. coli*-Zelle“ / MPG)