

Einführung in DSP - Proteine und ihre Struktur

Ihre Ziele:

Am Ende dieser Lektion sollten Sie in der Lage sein, Proteine und deren Struktur zu beschreiben.

Proteine sind aus Ketten von Aminosäuren aufgebaut. Ein typisches Protein enthält zwischen 200 und 300 Aminosäuren. Jede Aminosäure hat eine spezifische chemische Formel und Struktur.

Zellen stellen unverwechselbare Proteine her, indem sie die verschiedenen Aminosäuren in einzigartigen Sequenzen anordnen. Für jeden Proteintyp schreibt der genetische Code der Zelle vor, welche Aminosäuren in welcher Reihenfolge hinzugefügt werden.

Diese sorgfältig angeordneten Aminosäuren bilden eine kettenartige Struktur, die durch chemische Bindungen zusammengehalten wird. Da die chemischen Bindungen schwach sind, können sie leicht durch Faktoren wie Temperatur und pH-Wert beeinflusst werden.

Proteine können ihre Aufgabe nur erfüllen, wenn sie ihre Form beibehalten. Veränderungen in der Form eines Proteins führen dazu, dass es nicht mehr richtig funktionieren kann. Wenn das Zielprotein (Produkt) der falschen Temperatur oder dem falschen pH-Wert ausgesetzt wird, verliert die Proteinkette ihre Form und die Fähigkeit, vollständig zu funktionieren. Der Verlust der Proteinstruktur wird als Denaturierung bezeichnet. Ein denaturiertes Protein kann nicht in seine ursprüngliche Form zurückkehren.

Die **Proteinstruktur** ist die dreidimensionale Anordnung der Atome in einem Aminosäurekettenmolekül. Proteine sind **Polymere** - genauer gesagt Polypeptide - die aus Sequenzen von Aminosäuren, den Monomeren des Polymers, gebildet werden. Ein einzelnes Aminosäuremonomer kann auch als **Rest** bezeichnet werden, was auf eine sich wiederholende Einheit eines Polymers hinweist. Proteine bilden sich, indem Aminosäuren Kondensationsreaktionen durchlaufen, wobei die Aminosäuren pro Reaktion ein Wassermolekül verlieren, um eine Bindung aneinander zu knüpfen, die eine Peptidbindung aufweist. Nach Konvention wird eine Kette von weniger als 30 Aminosäuren oft als Peptid und nicht als Protein bezeichnet. Um ihre biologische Funktion erfüllen zu können, falten sich Proteine in eine oder mehrere spezifische räumliche Konformationen, die durch eine Reihe von **nicht-kovalenten Wechselwirkungen**, wie Wasserstoffbrückenbindungen, ionische Wechselwirkungen, Van-der-Waals-Kräfte und hydrophobe Packung, gesteuert werden. Um die Funktionen von Proteinen auf molekularer Ebene zu verstehen, ist es notwendig, ihre dreidimensionale Struktur zu bestimmen. Das wissenschaftliche Gebiet der StrukturbioLOGIE verwendet Techniken wie Röntgenkristallographie, NMR-Spektroskopie, kryogene (anstatt nur: kryo) Elektronenmikroskopie (Cryo-EM) und Dualpolarisationsinterferometrie, um die Struktur von Proteinen zu bestimmen.

Die Größe der Proteinstrukturen reicht von einigen zehn bis zu mehreren tausend Aminosäuren. Der physikalischen Größe nach werden Proteine als Nanopartikel mit einer Größe von 1-100 nm klassifiziert. Aus Proteinuntereinheiten können sehr große Aggregate gebildet werden. Zum Beispiel fügen sich viele Tausende von Aktinmolekülen zu einem Mikrofilament zusammen.

Ein Protein erfährt im Allgemeinen reversible strukturelle Veränderungen bei der Ausübung seiner biologischen Funktion. Die alternativen Strukturen desselben Proteins werden als unterschiedliche Konformationsisomere oder einfach als Konformationen bezeichnet, und die Übergänge zwischen ihnen werden als Konformationsänderungen bezeichnet.

Primärstruktur

Die Primärstruktur eines Proteins bezieht sich auf die Abfolge der Aminosäuren in der Polypeptidkette. Die Primärstruktur wird durch Peptidbindungen zusammengehalten, die während des Prozesses der Proteinbiosynthese entstehen. Die beiden Enden der Polypeptidkette werden als Carboxylterminus (C-Terminus) und als Aminoterminal (N-Terminus) bezeichnet, basierend auf der Art der freien Gruppe an jedem Ende. Eine Zählung der Reste beginnt immer am N-terminalen Ende (NH₂-Gruppe), das ist das Ende, an dem die Aminogruppe nicht an einer Peptidbindung beteiligt ist. Die Primärstruktur eines Proteins wird durch das Gen bestimmt, das dem Protein entspricht. Eine bestimmte Sequenz von Nukleotiden in der DNA wird in mRNA transkribiert, die vom Ribosom in einem Prozess namens **Translation** abgelesen wird. Die Sequenz der Aminosäuren im Insulin wurde von Frederick Sanger entdeckt, der feststellte, dass Proteine definierte Aminosäuresequenzen haben. Die Sequenz eines Proteins ist einzigartig für dieses Protein und definiert die Struktur und Funktion des Proteins. Die Sequenz eines Proteins kann mit Methoden wie dem Edman-Abbau oder der Tandem-Massenspektrometrie bestimmt werden. Oft wird sie aber auch direkt aus der Sequenz des Gens abgelesen, indem der genetische Code verwendet wird. Wenn von Proteinen die Rede ist, sollte grundsätzlich von "Aminosäureresten" gesprochen werden, da bei der Bildung einer Peptidbindung ein Wassermolekül verloren geht und Proteine somit aus Aminosäureresten aufgebaut sind. Posttranslationale Modifikationen wie Phosphorylierungen und Glykosylierungen werden in der Regel ebenfalls als Teil der Primärstruktur betrachtet und können nicht aus dem Gen abgelesen werden. Zum Beispiel besteht Insulin aus 51 Aminosäuren in zwei Ketten. Eine Kette besteht aus 31 Aminosäuren, die andere aus 20 Aminosäuren.

Sekundärstruktur

Die Sekundärstruktur bezieht sich auf hochgradig regelmäßige lokale Unterstrukturen auf der eigentlichen Polypeptid-Rückgratkette. Zwei Haupttypen von Sekundärstrukturen, die α -Helix und der β -Strang oder β -Sheets, wurden 1951 von Linus Pauling et al. vorgeschlagen. Sie haben eine regelmäßige Geometrie und sind auf bestimmte Werte der Flächenwinkel ψ und ϕ auf dem Ramachandran-Plot beschränkt. Sowohl die α -Helix als auch das β -Faltblatt stellen eine Möglichkeit dar, alle Wasserstoffbrückenbindungs-Donatoren und -Akzeptoren im Peptidrückgrat zu sättigen. Einige Teile des Proteins sind geordnet, bilden aber keine regelmäßigen Strukturen. Sie sollten nicht mit der "Random Coil" verwechselt werden, einer

ungefalteten Polypeptidkette, die keine feste dreidimensionale Struktur aufweist. Mehrere aufeinanderfolgende Sekundärstrukturen können eine "supersekundäre Einheit" bilden.

Tertiärstruktur

Unter Tertiärstruktur versteht man die dreidimensionale Struktur von monomeren und multimeren Proteinmolekülen. Die α -Helixen und β -Faltblätter sind zu einer kompakten globulären Struktur gefaltet. Die Faltung wird durch die unspezifischen hydrophoben Wechselwirkungen, die Verschüttung hydrophober Reste vor Wasser, angetrieben. Die Struktur ist jedoch nur dann stabil, wenn die Teile einer Proteindomäne durch spezifische tertiäre Wechselwirkungen, wie Salzbrücken, Wasserstoffbrücken und die enge Packung von Seitenketten und Disulfidbindungen, an ihrem Platz einrasten. Die Disulfidbindungen sind in zytosolischen Proteinen extrem selten, da das Zytosol (intrazelluläre Flüssigkeit) im Allgemeinen eine reduzierende Umgebung ist.

Quaternäre Struktur

Die Quartärstruktur ist die dreidimensionale Struktur, die aus der Aggregation von zwei oder mehr einzelnen Polypeptidketten (Untereinheiten) besteht, die als eine Funktionseinheit (Multimer) wirken. Das resultierende Multimer wird durch die gleichen nicht-kovalenten Wechselwirkungen und Disulfidbindungen stabilisiert wie bei einer Tertiärstruktur. Es gibt viele mögliche quaternäre Strukturorganisationen. Komplexe aus zwei oder mehr Polypeptiden (d. h. mehreren Untereinheiten) werden als Multimere bezeichnet. Genauer gesagt würde man von einem Dimer sprechen, wenn es zwei Untereinheiten enthält, von einem Trimer mit drei Untereinheiten, von einem Tetramer bei vier Untereinheiten und von einem Pentamer bei fünf Untereinheiten. Die Untereinheiten sind häufig durch Symmetrioperationen miteinander verbunden, wie z. B. eine zweifache Achse bei einem Dimer. Multimere, die aus gleichen Untereinheiten bestehen, werden mit der Vorsilbe "homo-" bezeichnet, während solche, die aus unterschiedlichen Untereinheiten bestehen, die Vorsilbe "hetero-" tragen, wie bei einem Heterotetramer: zwei alpha- und zwei beta-Ketten des Hämoglobins.

