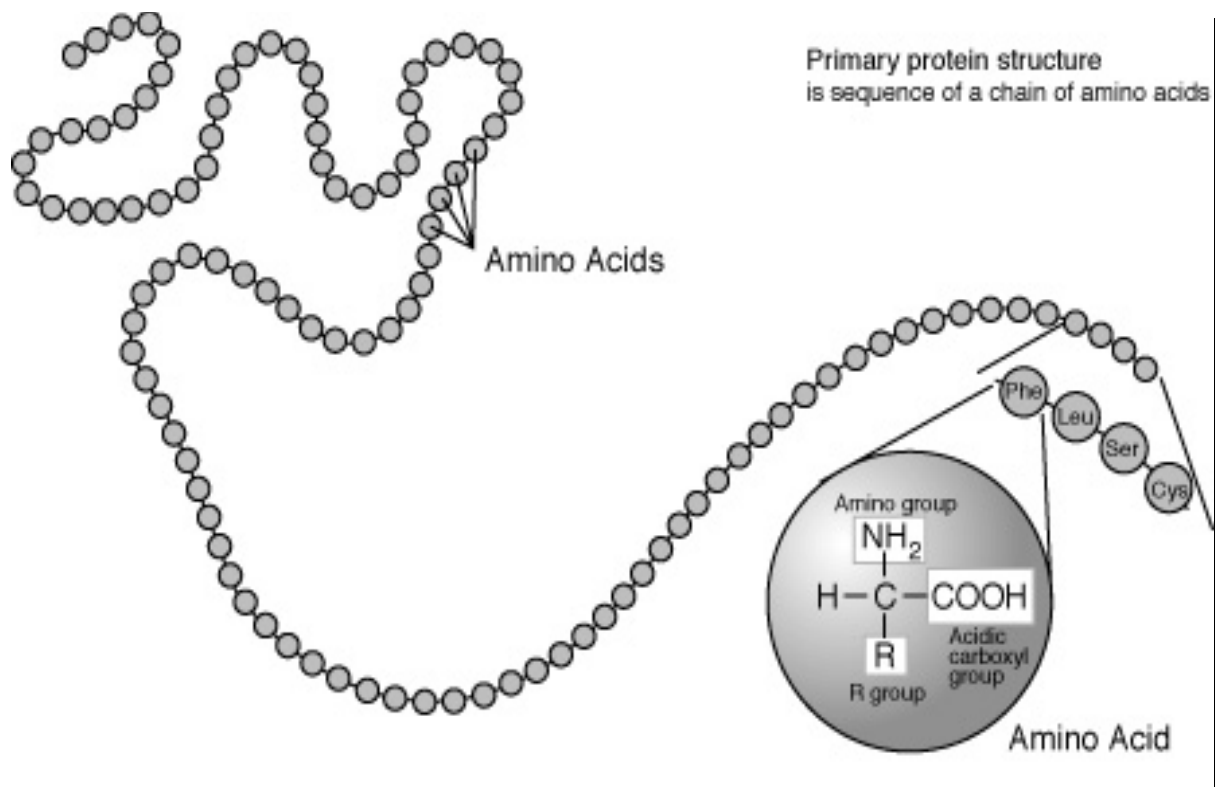


# PROTEINE

- Basics
- Proteinstrukturen
- Proteine als Katalysatoren
- Geburt, Leben und Tod

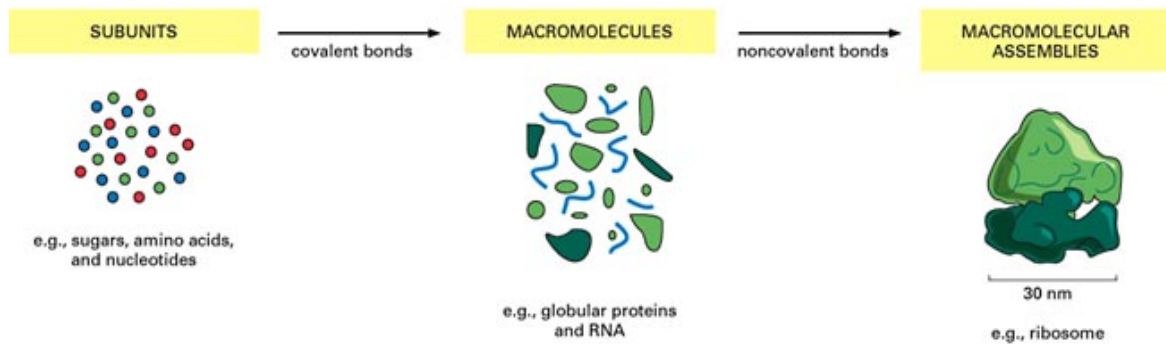
## BASICS

**PROTEINE** sind langkettige Biopolymere, deren Bausteine (Monomere) die **AMINOSÄUREN** sind (siehe Bild)

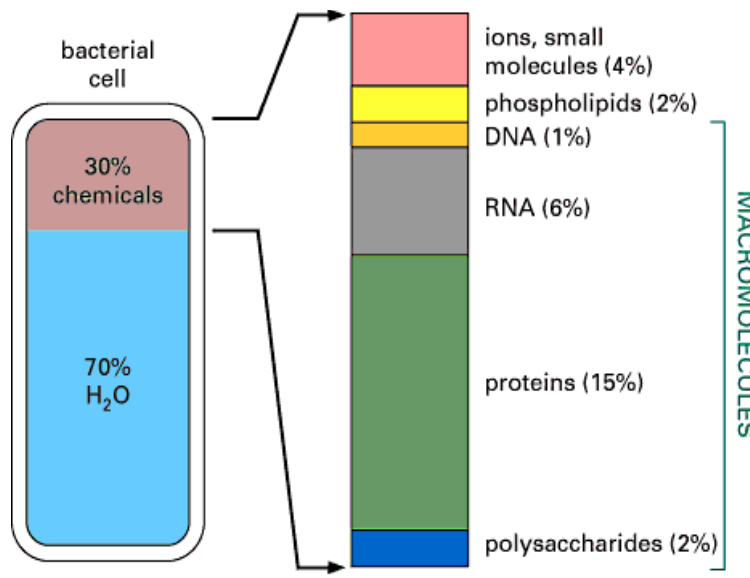


## FACTS

- Molekulargewichte: ca. ab 10000 – 1Mio. g/mol bzw Dalton aufwärts
- Größe: zwischen kleinen organischen Molekülen und Zellorganellen (siehe folgendes Kästchen)



- durchschnittlicher Gehalt in Zellen (in Gew.-%) ca. 15%, 70% Wasser (siehe folgendes Kästchen)



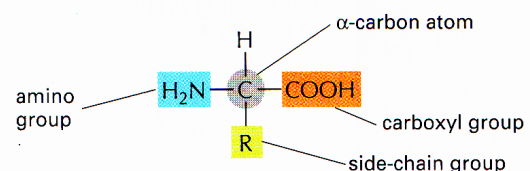
## AMINOSÄUREN

Im Allgemeinen sind die Aminosäuren chemisch unterschiedlich. Jedoch beinhalten alle einen *Carboxyl-* und eine *Aminogruppe*, die beide an ein einzelnes C-Atom ( $\alpha$ -C) gebunden sind (siehe nebenstehende Abb).

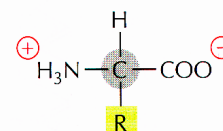
Obwohl es sehr viele verschiedene Aminosäuren gibt, existieren nur **20**, die in allen Proteinen vorkommen. Jede dieser sog. natürlich vorkommenden Aminosäuren hat

## THE AMINO ACID

The general formula of an amino acid is



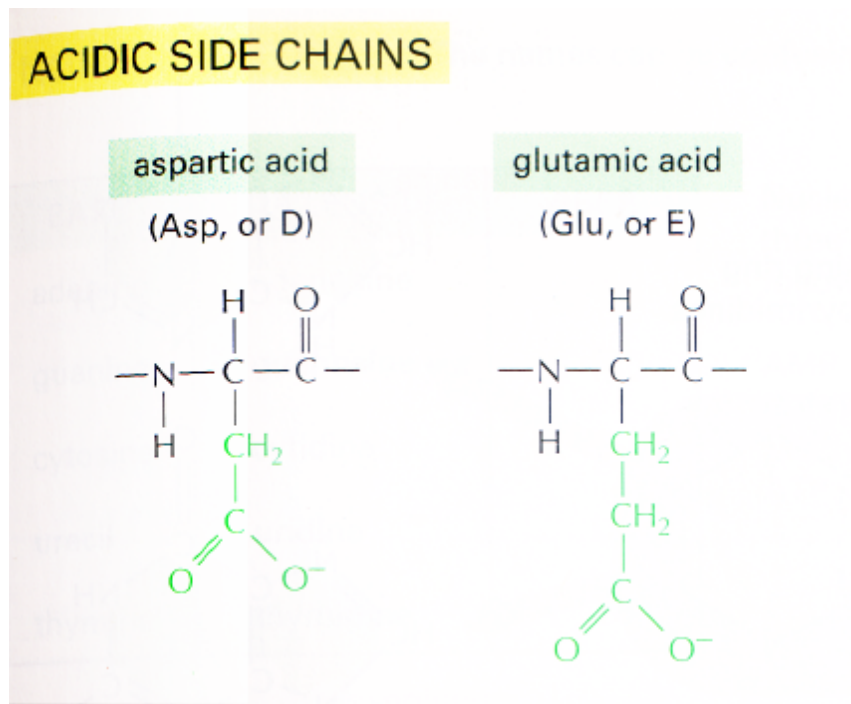
R is commonly one of 20 different side chains. At pH 7 both the amino and carboxyl groups are ionized.



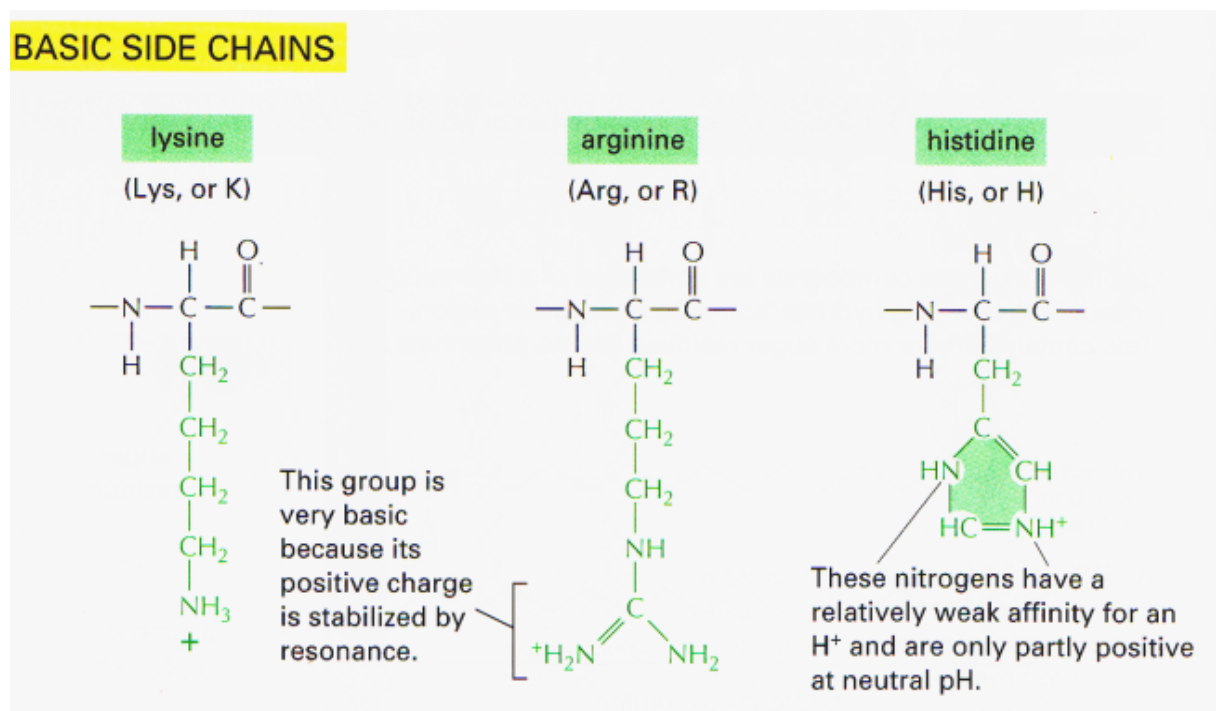
eine unterschiedliche **Seitenkette**, die an das  $\alpha$ -C-Atom gebunden ist. Diese Seitenkette verleiht der einzelnen Aminosäure ihre chemischen Eigenschaften, die für die Ausbildung von Strukturen in den Proteinen notwendig sind.

Diese 20 Aminosäuren können nach ihrer chemischen Natur in 4 Gruppen eingeteilt werden:

– sauer

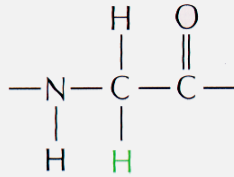


– basisch



- unpolar

## NONPOLAR SIDE CHAINS

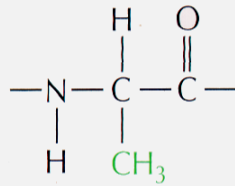


glycine

(Gly, or G)

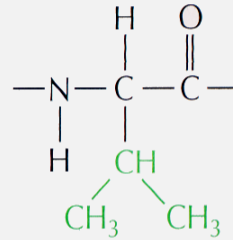
alanine

(Ala, or A)



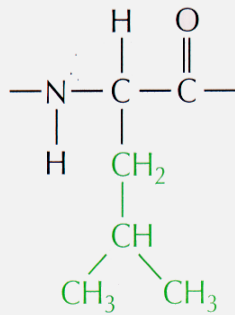
valine

(Val, or V)



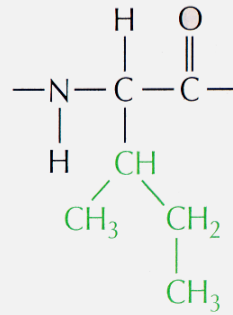
leucine

(Leu, or L)



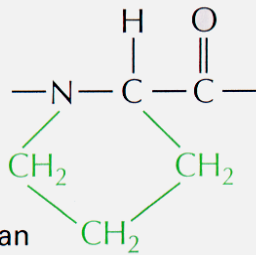
isoleucine

(Ile, or I)



proline

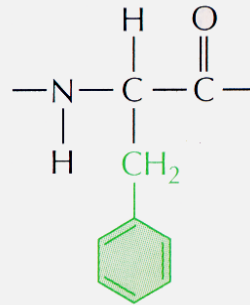
(Pro, or P)



(actually an imino acid)

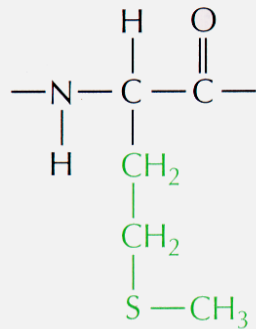
phenylalanine

(Phe, or F)



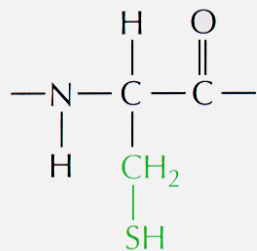
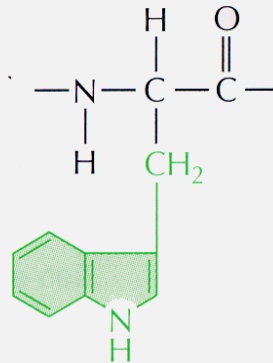
methionine

(Met, or M)



tryptophan

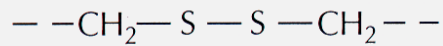
(Trp, or W)



cysteine

(Cys, or C)

Paired cysteines allow **disulfide bonds** to form in proteins.

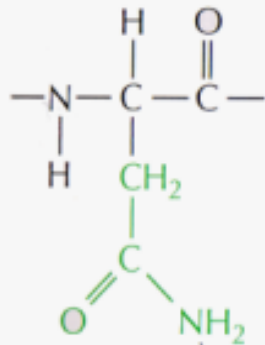


- ungeladen polar

## UNCHARGED POLAR SIDE CHAINS

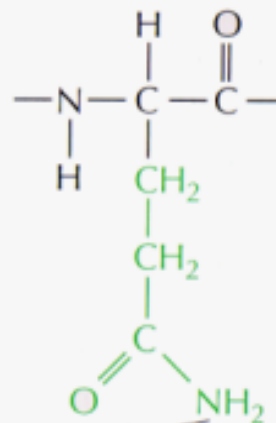
asparagine

(Asn, or N)



glutamine

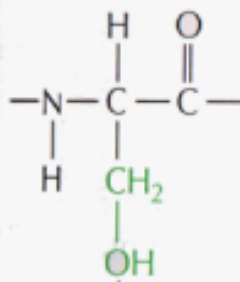
(Gln, or Q)



Although the amide N is not charged at neutral pH, it is polar.

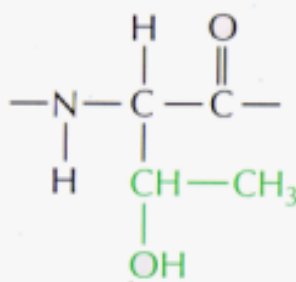
serine

(Ser, or S)



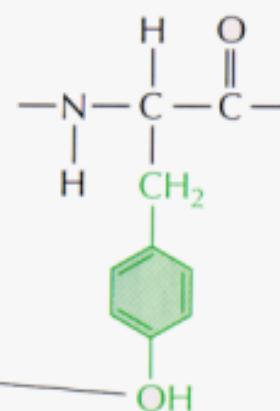
threonine

(Thr, or T)



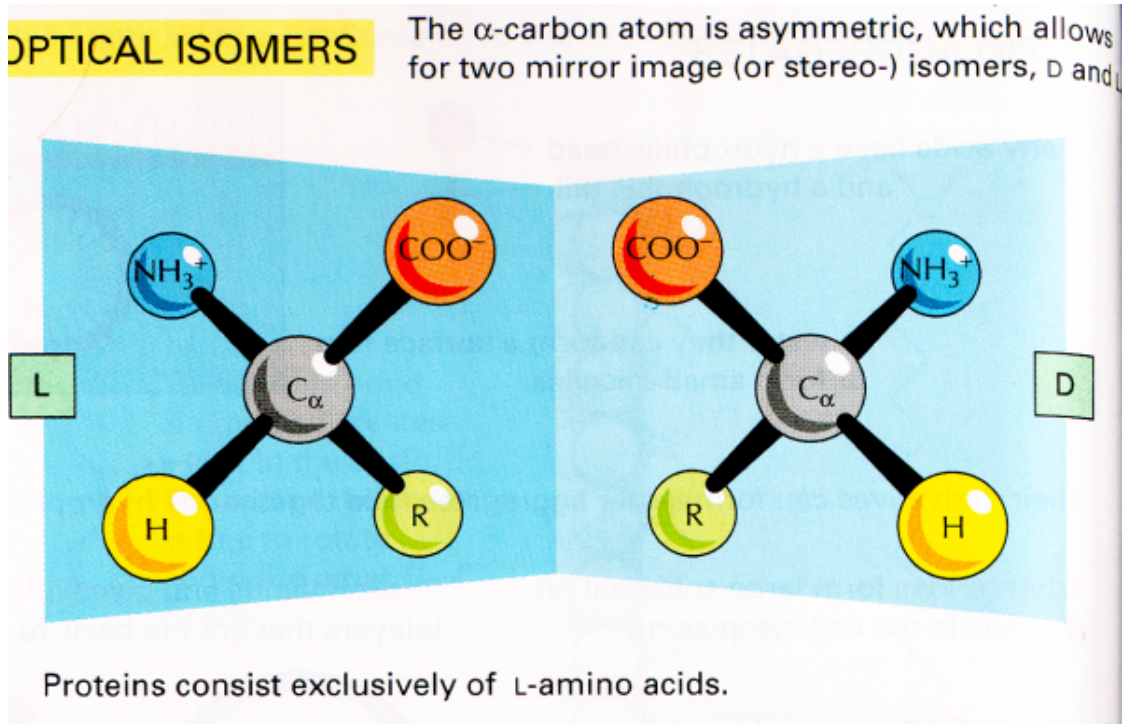
tyrosine

(Tyr, or Y)



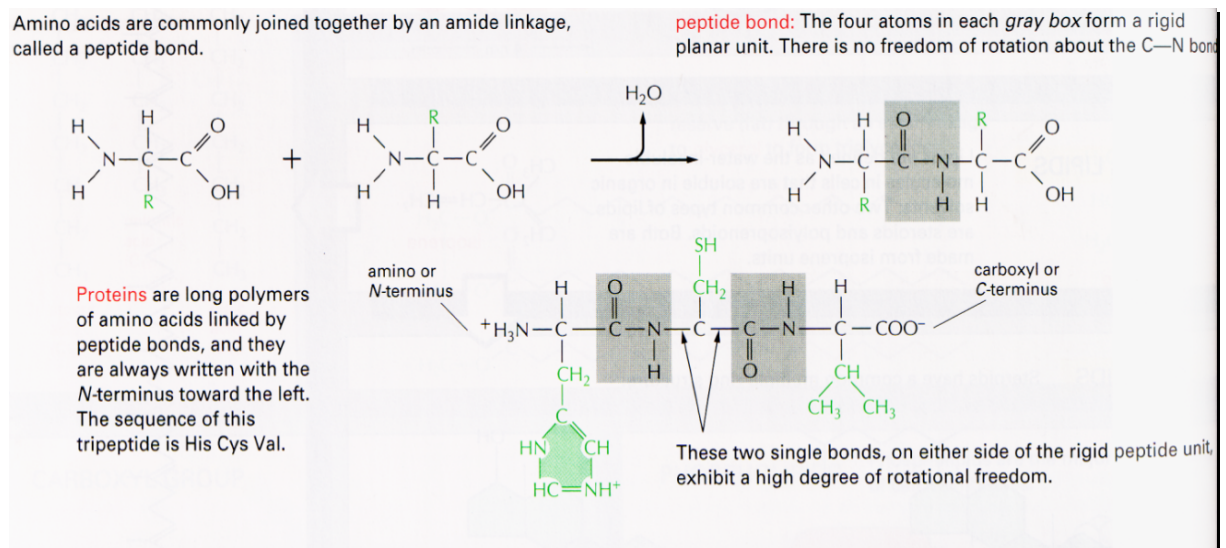
The -OH group is polar.

Das bereits erwähnte  $\alpha$ -C-Atom wird auch asymmetrisch genannt, da es (mit Ausnahme von *Glycin*) 4 verschiedene Substituenten besitzt. Durch diese Asymmetrie kann ein Spiegelbild des Moleküls dargestellt werden (siehe unteres Kästchen). Dieses Merkmal wird optische Aktivität genannt. Die in Proteinen vorkommenden Aminosäuren sind **linksdrehend (L-Aminosäuren)**.



### BINDUNGSVERHÄLTNISSE

Primär geschieht der Zusammenhalt der makromolekularen Kette zwischen den Aminosäuren durch eine sogenannte **kovalente Bindung** (Atombindung). Zur Ausbildung einer solchen Atombindung wird durch einen **Kondensationsschritt** (Wasserabspaltung) die Aminogruppe der einen mit der



Carboxylgruppe der anderen Aminosäure verbunden (siehe oberes Kästchen). Diese Art der Bindung wird in Proteinen **Peptidbindung** genannt.

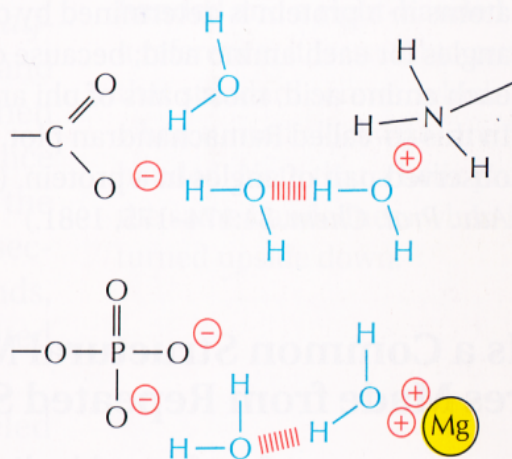
Diese Bindung allein kann aber das 3-dimensionale Erscheinungsbild, die **Konformation** eines Proteins, allein nicht erklären.

Diese Aufgabe wird von *schwachen nicht kovalenten Bindungen* übernommen:

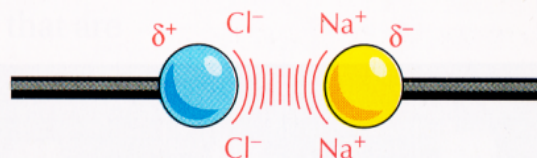
– **ionische** Bindung

## IONIC BONDS IN AQUEOUS SOLUTIONS

Charged groups are shielded by their interactions with water molecules. Ionic bonds are therefore quite weak in aqueous solution.



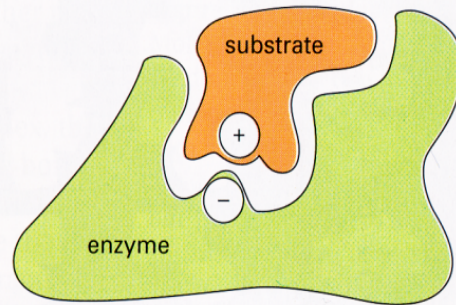
Ionic bonds are further weakened by the presence of salts, whose atoms form the counterions that cluster around ions of opposite charge.



Measurement of the extent of destabilization of an interaction by salt provides a quantitative estimate of the total number of ionic bonds involved.



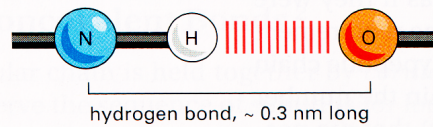
Despite being weakened by water and salt, ionic bonds are very important in biological systems; an enzyme that binds a positively charged substrate will often have a negatively charged amino acid side chain at the appropriate place.



## – Wasserstoff-Brückenbindung

### HYDROGEN BONDS

A hydrogen atom is shared between two other atoms (both electronegative, such as O and N) to give a **hydrogen bond**.

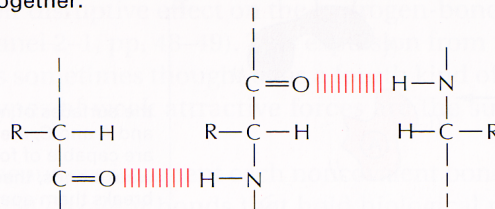


Hydrogen bonds are strongest when the three atoms are in a straight line:

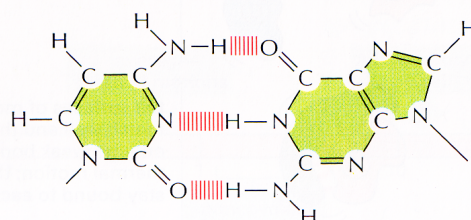


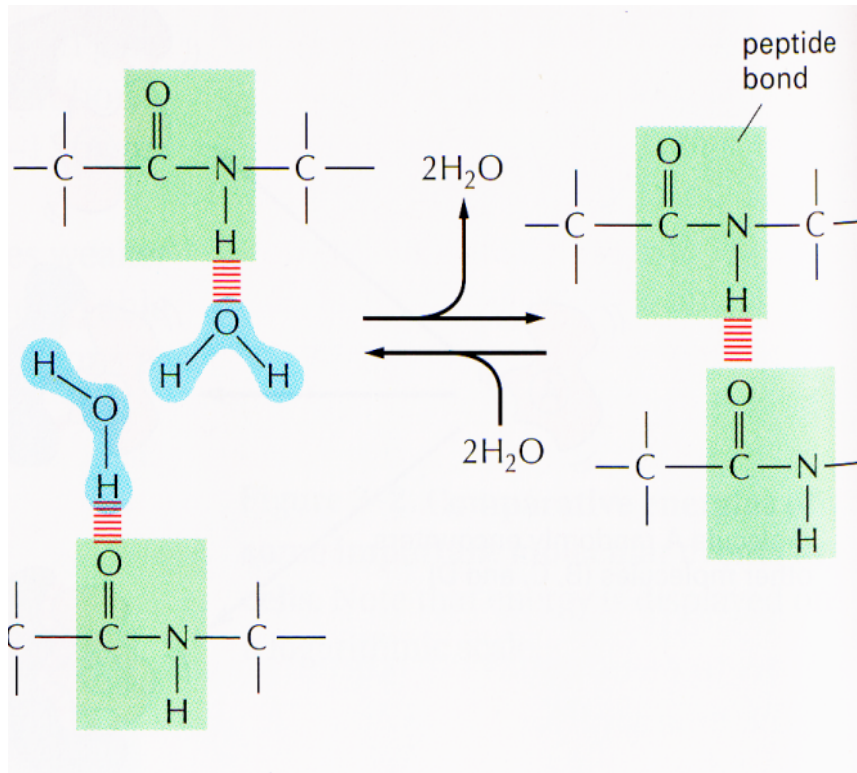
Examples in macromolecules:

Amino acids in polypeptide chains hydrogen-bonded together.



Two bases, G and C, hydrogen-bonded in DNA or RNA.





– *van-der-Waals*-Wechselwirkung

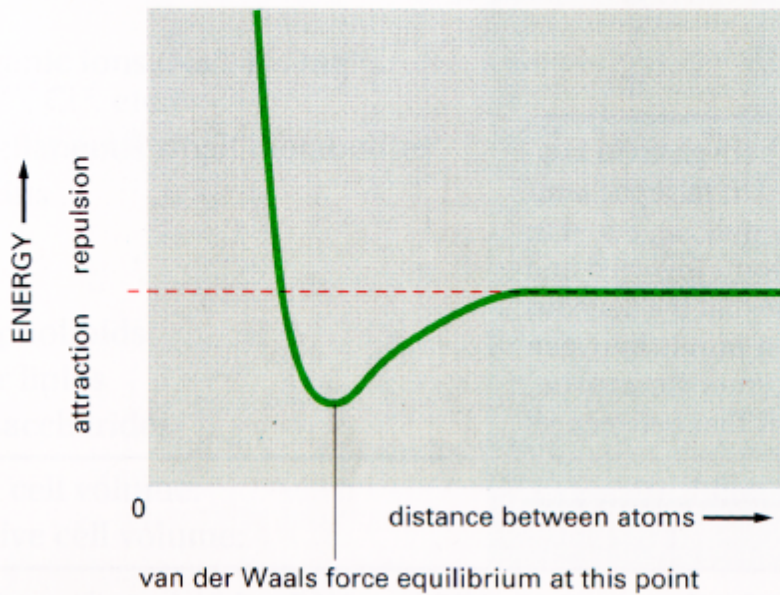
Each type of atom has a radius, known as its **van der Waals radius**, at which van der Waals forces are in equilibrium.

1.2 Å (0.12 nm)	2.0 Å (0.2 nm)	1.5 Å (0.15 nm)	1.4 Å (0.14 nm)

Two atoms will be attracted to each other by van der Waals forces until the distance between them equals the sum of their van der Waals radii. Although they are individually very weak, these **van der Waals attractions** can become important when two macromolecular surfaces fit very close together.

## VAN DER WAALS FORCES

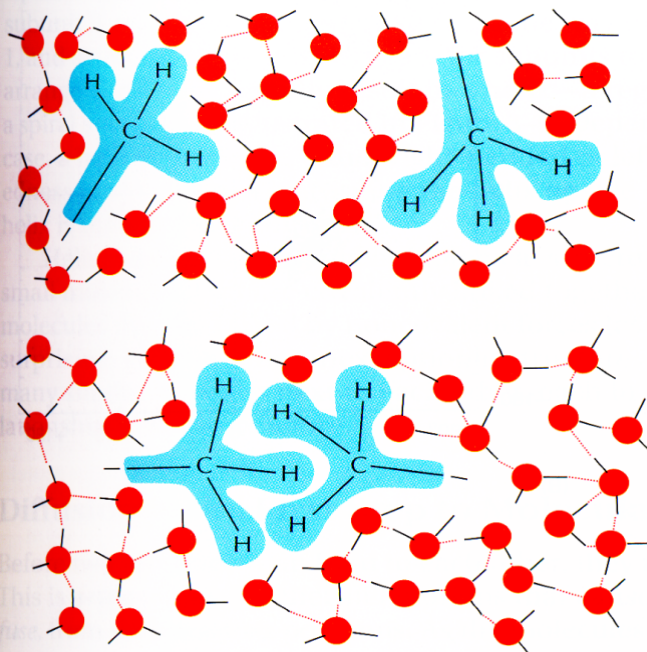
At very short distances any two atoms show a weak bonding interaction due to their fluctuating electrical charges. This force is known as van der Waals attraction. However, two atoms will very strongly repel each other if they are brought too close together. This **van der Waals repulsion** plays a major part in limiting the possible conformations of a molecule.



- Effekt der 3-dimensionalen Wasserstruktur, **hydrophobe** Wechselwirkung

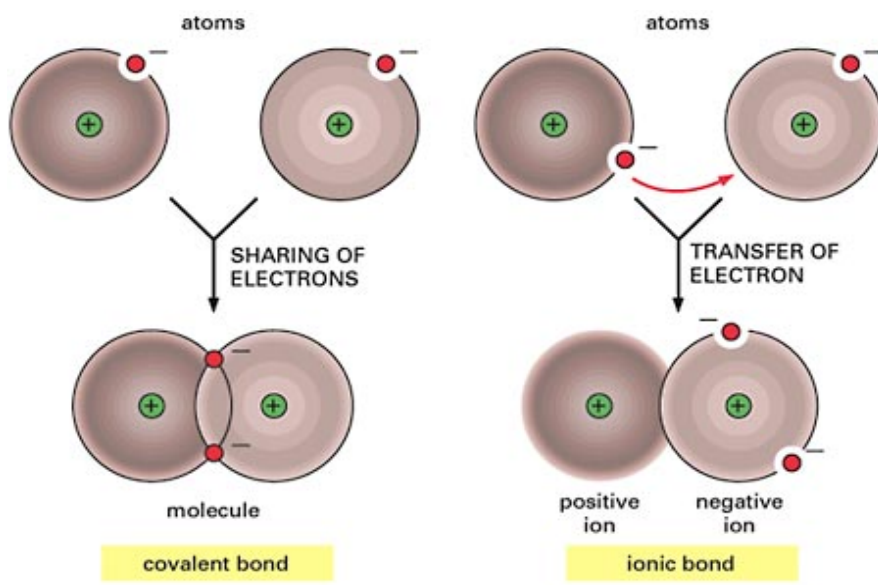
Der letztgenannte Effekt zwingt hydrophobe Gruppen soweit zusammen, daß ihre brechende Wirkung auf die H-Brücken unter den Wassermolekülen minimiert wird. (siehe nebenstehendes Kästchen)

## HYDROPHOBIC FORCES



## ENERGIEINHALT DER BINDUNGEN

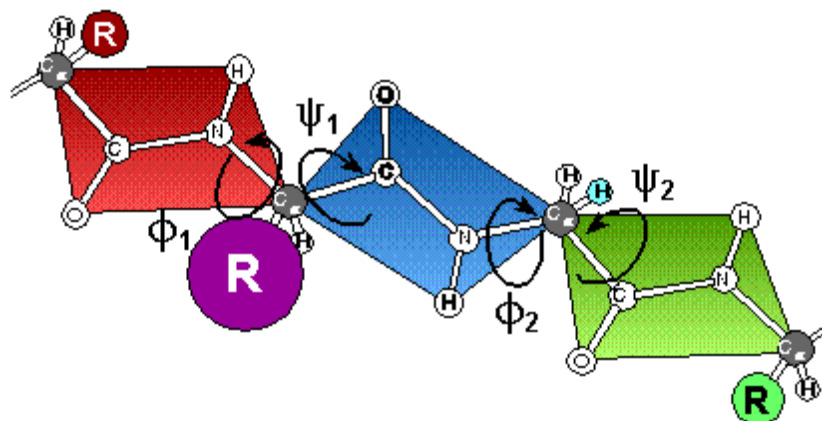
Die Stärke dieser **schwachen** Bindungen ist **30–300x** schwächer als die der **kovalenten** Bindung und nur wenig größer, als die Energie der thermischen Bewegung bei 37°C. Die Stärke der **kovalenten** Bindung resultiert aus der Aufteilung der an der Bindung beteiligten Elektronen, während beispielweise die **ionische** Bindung auf elektrostatischer Wechselwirkung beruht (siehe untenstehende Abbildung).



## BEWEGLICHKEIT DER BINDUNGEN

Die Voraussetzung, daß sich 2 Atome nicht in ihren Van–der–Waals–Radien durchdringen können, engt die möglichen Bindungswinkel in einer Peptidbindung natürlich ein. Das bedeutet, daß es bestimmte 3–dimensionale Atomanordnungen, sog. **Konformationen** gibt. (siehe untenstehendes Bild).

## Influence of sidechain groups on polypeptide conformation

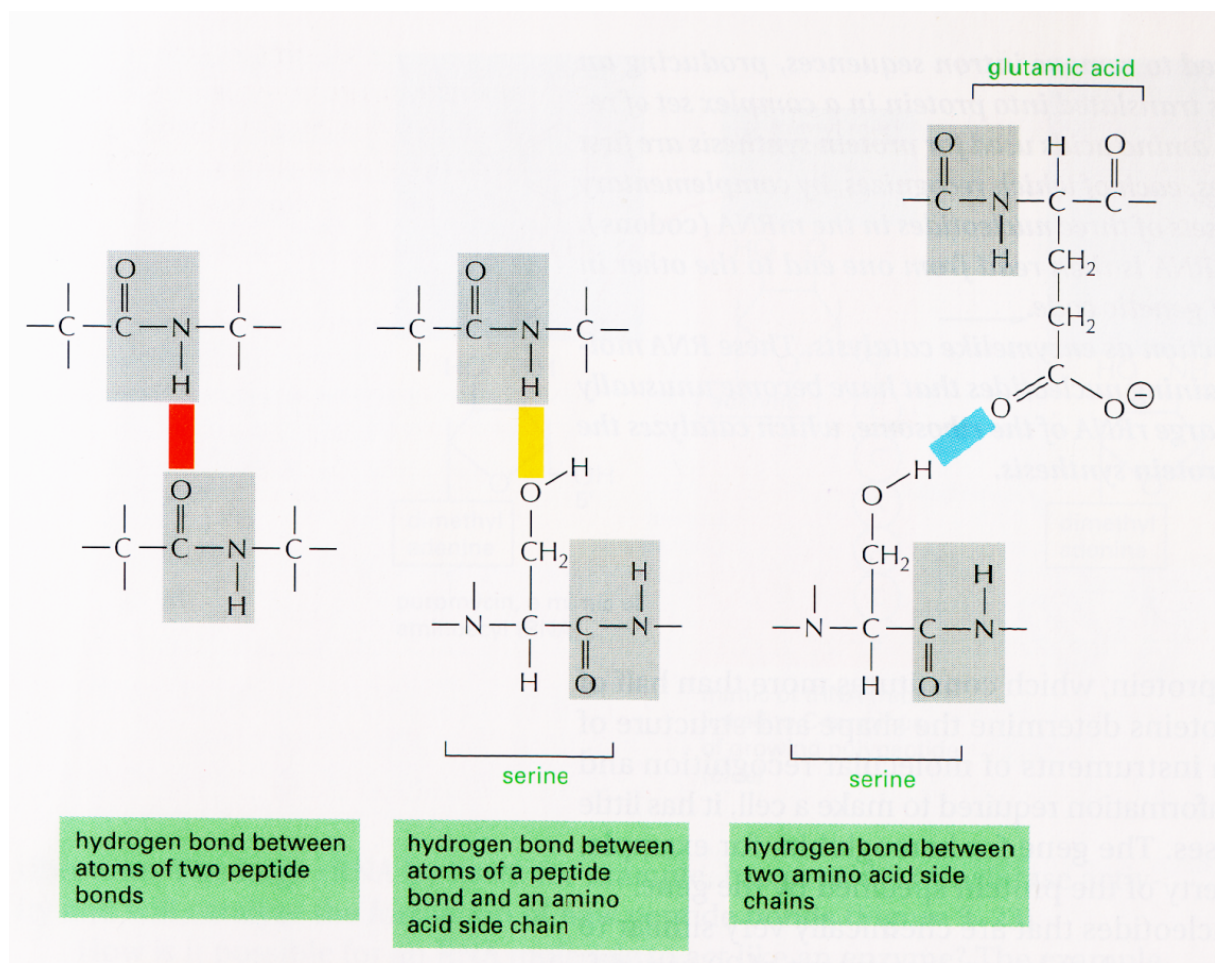


# PROTEINSTRUKTUREN

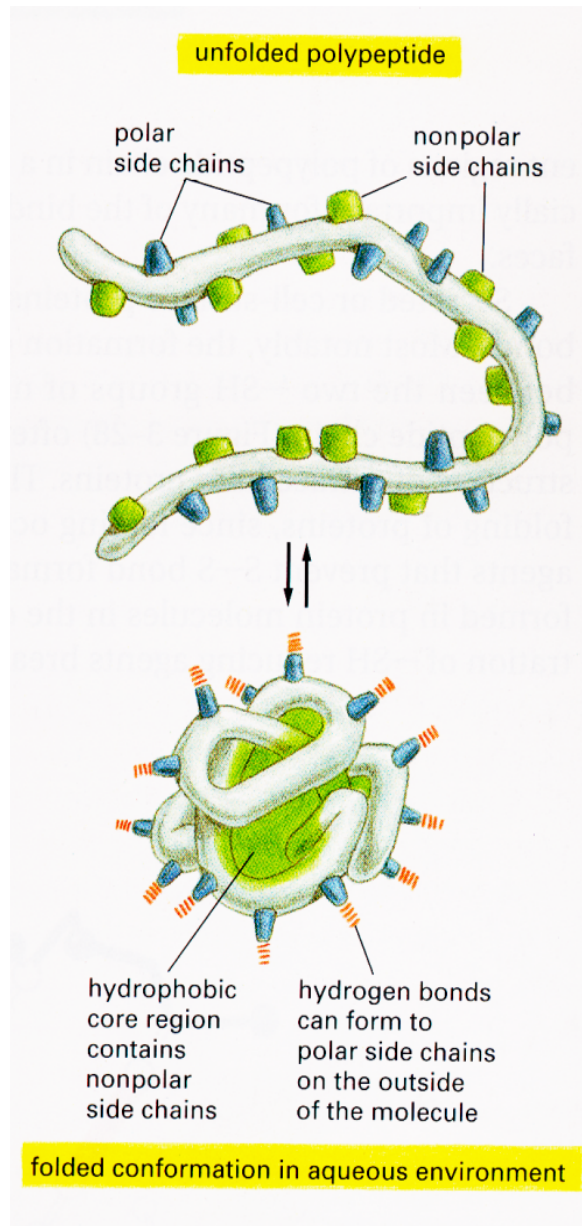
Während die Nukleinsäuren chemisch sehr ähnlich sind, garantieren die Proteine durch ihren Aufbau aus 20 Aminosäuren jeweils eine chemische Einzigartigkeit.

## PROTEINFORMEN

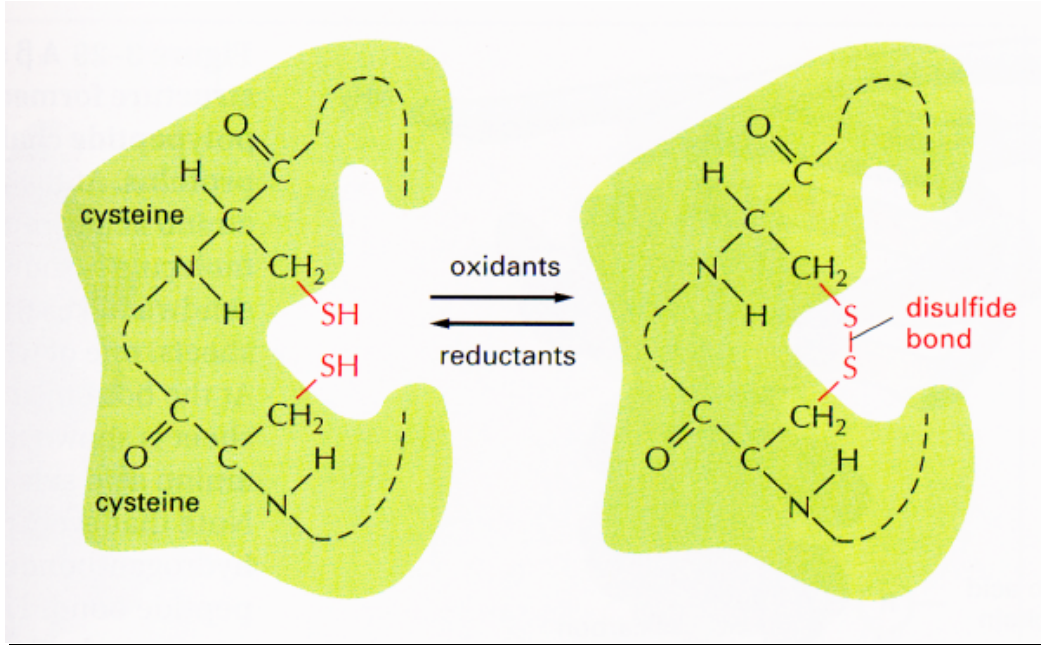
Die **Seitengruppen** der **Aminosäuren** und das **C,N-Rückgrat** des Proteins bilden untereinander und mit dem umgebenden Wasser viele **nichtkovalente Bindungen** – meist **Wasserstoffbrücken** – aus, die das Protein in eine bestimmte 3-dimensionale Form (**Konformation**) zwingen. Andere Lösungsmittel können das Protein in eine andere nicht native Konformation bringen und **denaturieren**. **Hydrophobe** Aminosäuresideinketten (**unpolar**) versuchen, sich so einzuordnen, daß sie im Inneren des Proteins zu liegen kommen, um den Kontakt mit der wäßrigen Umgebung zu vermeiden. **Hydrophile** Aminosäuresideinketten (**polar**) bewirken das Gegenteil. Es bildet sich eine **globuläre Konformation** (siehe untenstehende Abbildungen).



Die Peptidbindungen selbst sind auch **polar** und versuchen ebenfalls schwache Bindungen untereinander oder mit Aminosäureseitenketten



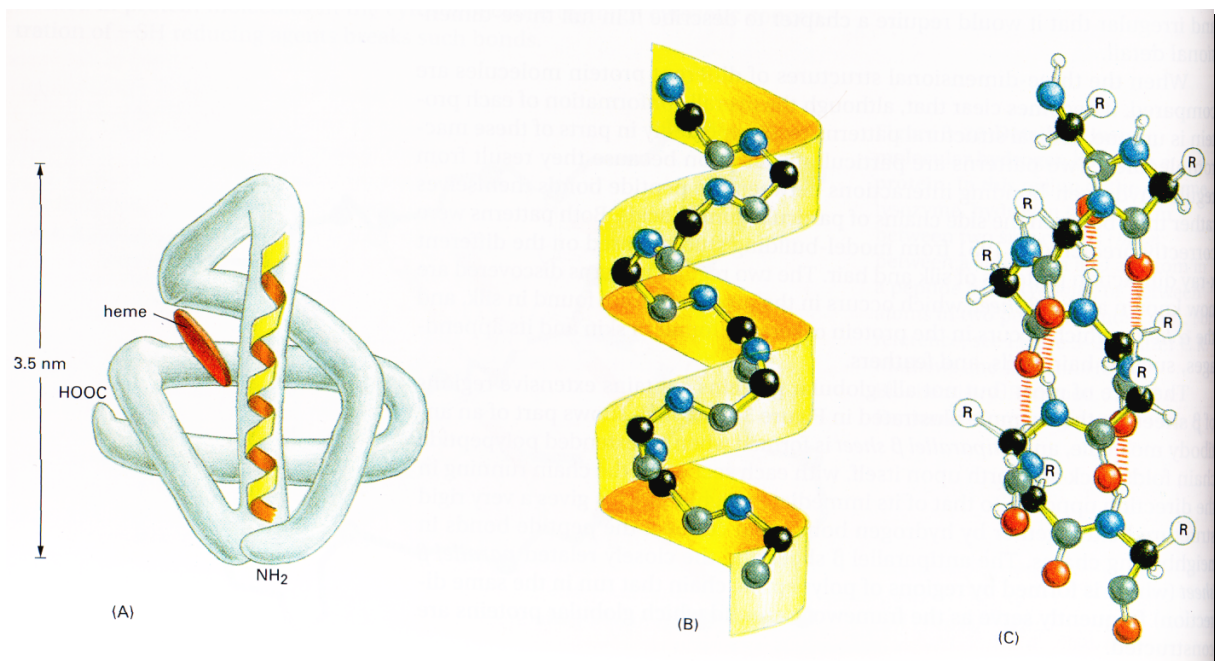
einzuweisen (siehe folgende Abbildung). Kovalente **Disulfidbrücken** zwischen **SH**-Gruppen benachbarter **Cysteins**seitenketten stabilisieren extrazelluläres Protein zusätzlich. Durch hohe cytosolische Konzentration von SH-reduzierenden Agenzien sind **SH**-Bindungen zur spezifischen Faltung des Proteins nicht notwendig (siehe untenstehende Abbildung).



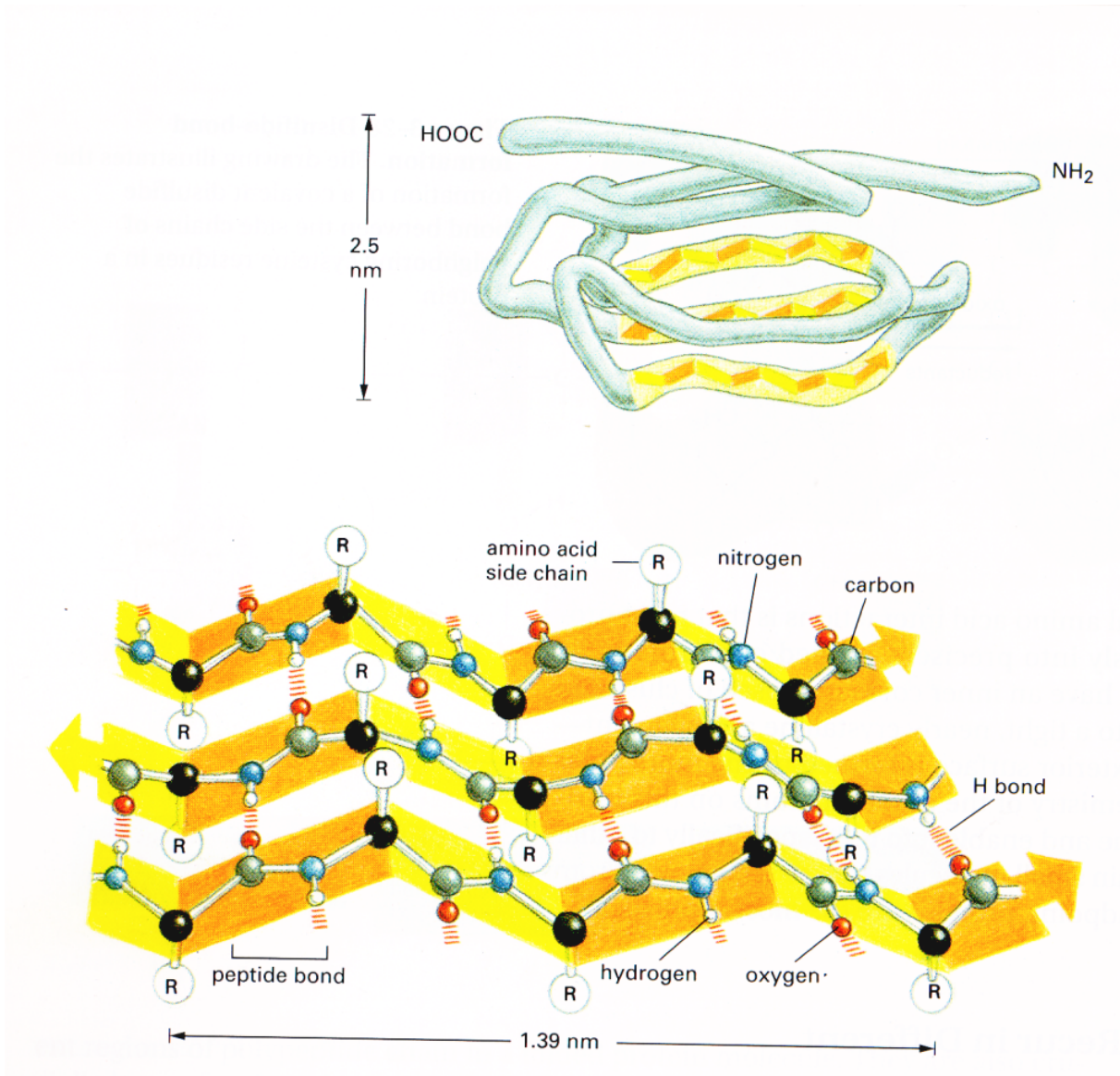
### FALTUNGSMUSTER

Aus Röntgenstrukturanalyseuntersuchungen verschiedenster Proteine konnten 2 (3) allgemeine Faltungsmuster, die auf der Ausbildung von H-Brückenbindungen zwischen den Peptidbindungen beruht, entdeckt werden:

#### – $\alpha$ -Helix

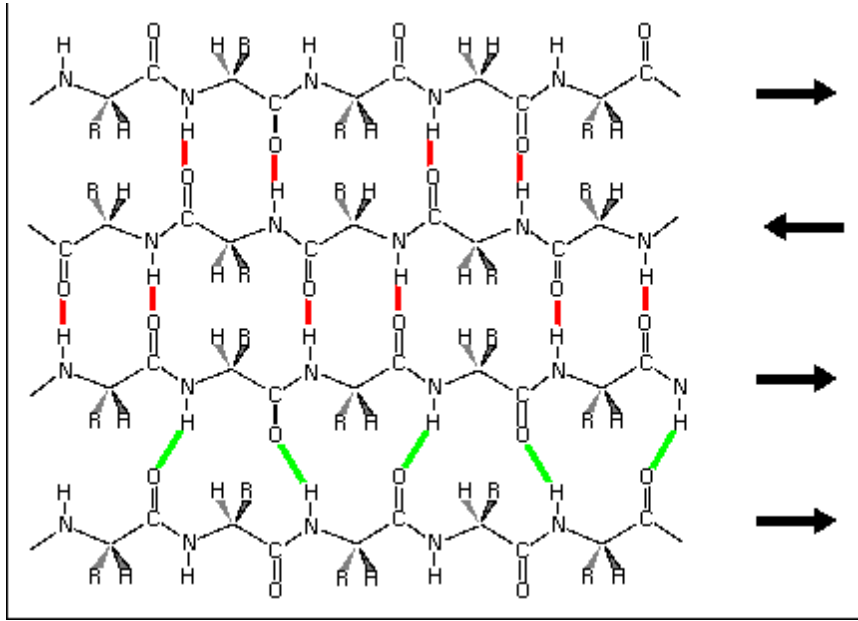


–  $\beta$ -Faltblatt



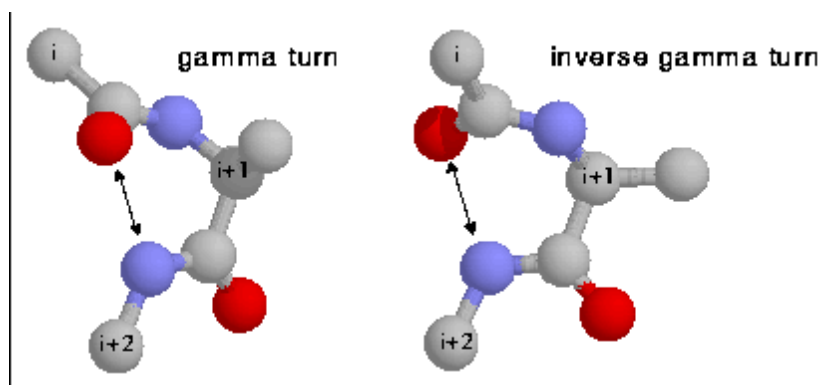
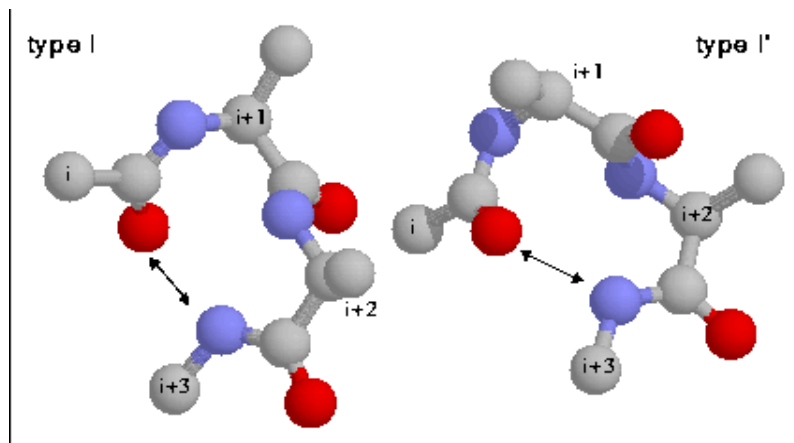
Der Kern der meisten **globulären** Proteine beinhaltet große Regionen von  $\beta$ -**Faltblättern**. Im oberen Bild ist ein sogenanntes **antiparalleles  $\beta$ -Faltblatt** zu sehen. Beachtenswert ist die H-Brückenbindung zwischen benachbarten Peptidbindungen. Ein **paralleles  $\beta$ -Faltblatt** würde Proteinketten selber Orientierung unter Ausbildung gewinkelter H-Brücken verbinden. Eine  $\alpha$ -**Helix** bildet sich bei regelmäßiger Windung um sich selbst, um einen starren Zylinder zu bilden (siehe untere Abbildung). Dieses Motiv ist oft bei **Transmembranproteinen** zu beobachten, in wässriger Lösung ist eine  $\alpha$ -Helix allein nicht stabil. Wie beim  $\beta$ -Faltblatt ist auch bei der  $\alpha$ -Helix jede Peptidbindung über H-Brücken mit benachbarten Peptidbindungen verbunden.





– **Turns**

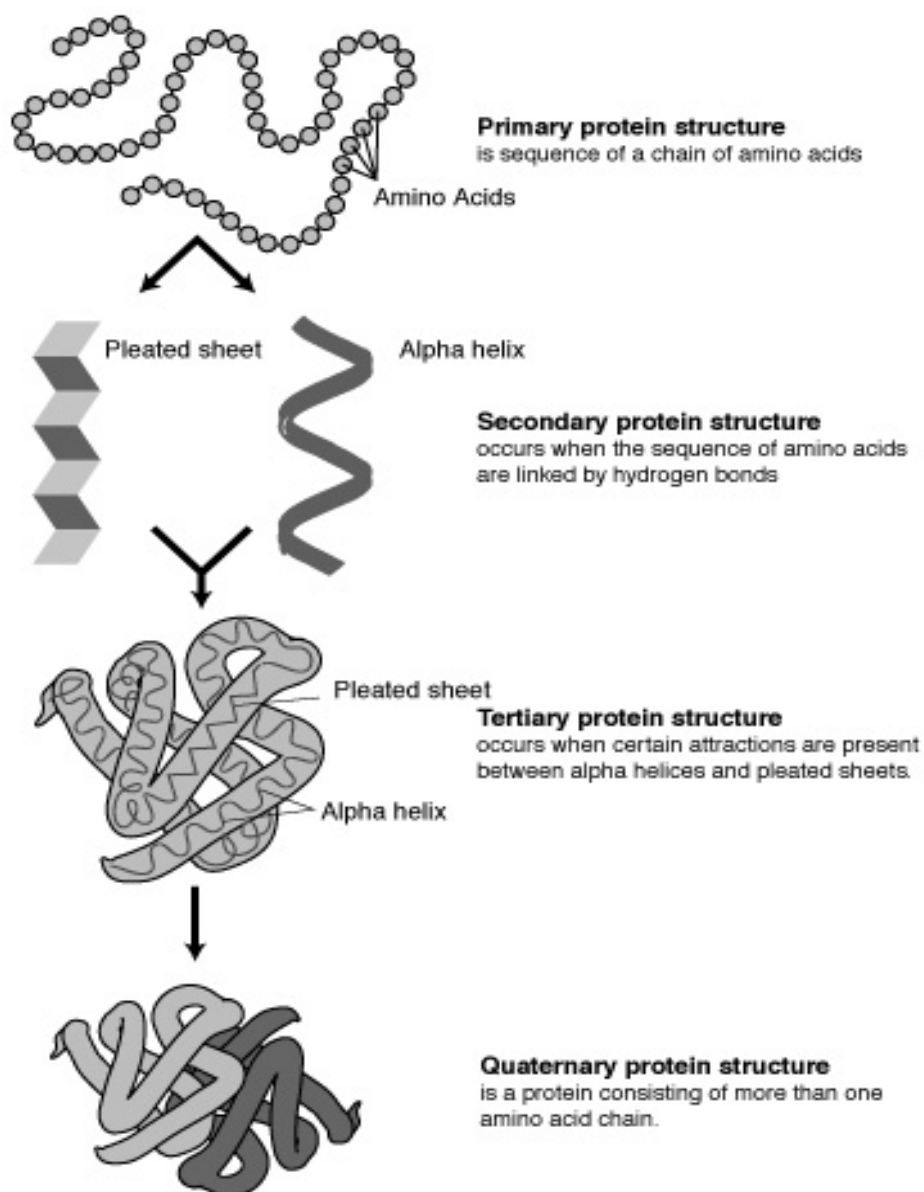
Um die Richtung einer Proteinkette umzukehren, um ein  $\beta$ -Faltblatt zu bilden, existieren spezielle Strukturelemente, die **turns** genannt werden. Die **g-turns** zeigen eine H-Brückenbindung zwischen dem **Carboxyl-O** (rot) und dem **Amin-H** (blau) der 2. darauffolgenden Aminosäure, während **turns** der Typen **I, II** und **III** diese Wechselwirkung mit der 3. aufeinander-folgenden Aminosäure zeigen (siehe untenstehende Abbildungen).



## STUFEN DER STRUKTURELLEN ORGANISATION

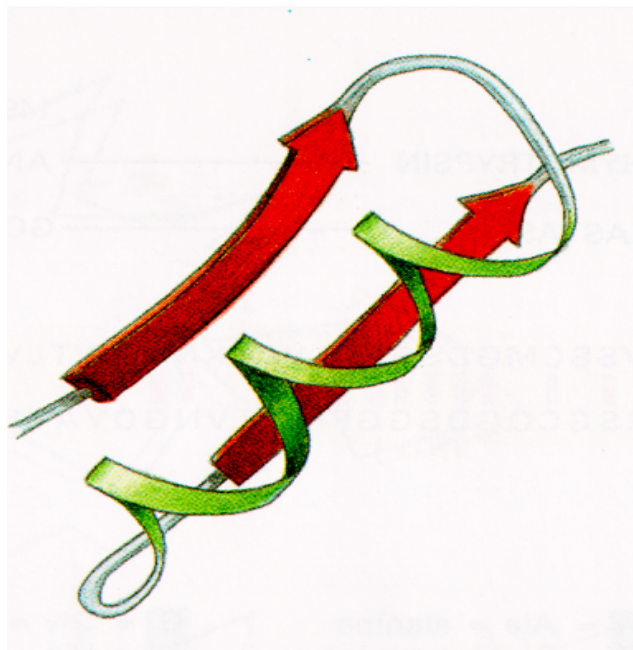
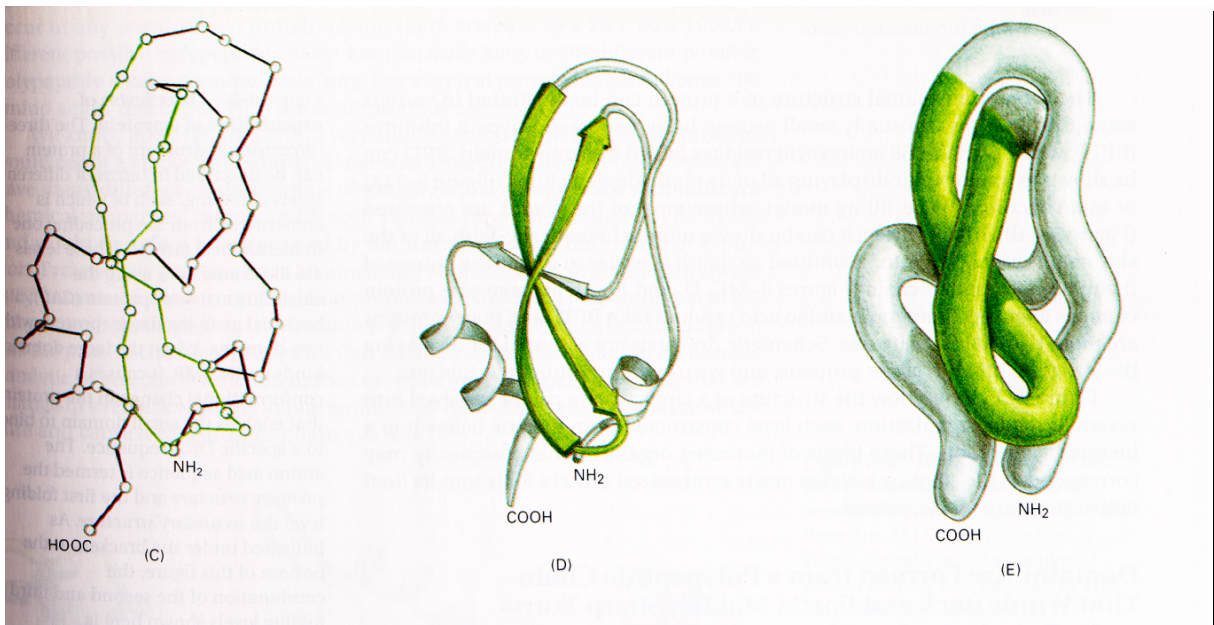
Man unterscheidet 4 verschiedene Arten der strukturellen Organisation eines Proteins:

- **Primärstruktur:** Aminosäuresequenz
- **Sekundärstruktur:**  $\alpha$ -**Helix** oder  $\beta$ -**Faltblatt**
- **Tertiärstruktur:** Kombination von  $\alpha$ -**Helices** und zu **Domänen** und **Untereinheiten**.
- **Quarternärstruktur:** Kombination von **Untereinheiten** bzw. **Domänen** durch schwache nichtkovalente Bindungen zu größeren **Proteinkomplexen**. (siehe untenstehende Abbildung)



## PROTEINDOMÄNEN

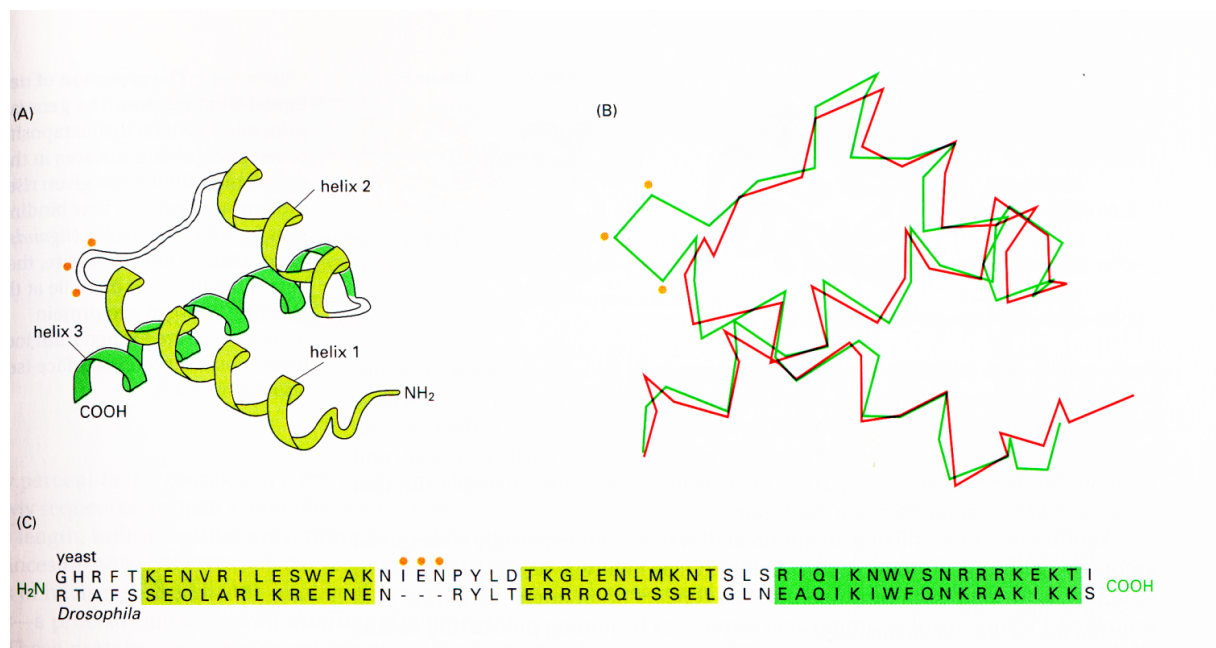
Eine **Proteindomäne** kann als grundlegende Untereinheit einer Proteinstruktur angesehen werden, die die biologische Funktion des Proteins transportiert. Im Allgemeinen besteht eine Domäne aus ca. 50 – 350 Aminosäuren. Während kurze Proteine meist nur eine Domäne tragen, können lange Proteine mehrere Domänen beinhalten. Individuelle Polypeptide werden oft als Untereinheiten größerer Molekülformationen – sog. **Proteinkomplexe** – gefunden. Die gleichmäßigen Sekundärstrukturen sind bevorzugt, da sie eine hohe Anzahl von H-Brückenbindungen zwischen den Rückgratatomen zulassen, die zur Stabilisierung des Inneren der Domäne wichtig sind. Weil es nur eine begrenzte Anzahl von  $\alpha,\beta$ -Kombinationen für globuläre Strukturen gibt, tauchen diese **Motive** wiederholt in nicht miteinander verwandten



Proteinen auf. Ein Beispiel ist das **hairpin-beta-Motiv** aus **BPTI** (Basic pancreatic trypsin inhibitor), das aus 2 durch einen **Loop** der Peptikette verbundenen **antiparallelen  $\beta$ -Faltblättern** besteht (siehe obenstehende Abbildungen). Ein anderes Motiv ist das **beta-alpha-beta-Motiv**, das aus 2 **parallelen  $\beta$ -Faltblättern**, die durch eine  **$\alpha$ -Helix** miteinander verbunden sind, besteht (siehe obere untenstehende Abbildungen). Die Kombination dieser Strukturelemente ergibt kompakte Domänen, deren Oberflächen von **Loopregionen** bedeckt sind. Diese **loops** stellen Bindungsstellen zu anderen Proteinen dar (siehe obenstehende Abbildung).

## PROTEINEVOLUTION

Im Laufe der Evolution bildeten sich **Proteinfamilien**. Am Beispiel der Serinproteasen **Elastase** und **Chymotrypsin**, deren AS-Sequenzen nur zu 40% übereinstimmen, sieht man an ihren Konformationen ihre Verwandtschaft. Auch wenn die Aminosäuresequenzen viel stärker divergieren, kann man durch die **Konformationen** Verwandtschaft feststellen. Das **Hefe  $\alpha 2$**  protein und das **Drosophila engrailed** protein – 2 Regulationsproteine – sind nur in 17 von 60 Aminosäuren identisch. Trotzdem kann man eine Verwandtschaft durch den Vergleich ihrer 3D Strukturen feststellen (siehe untere Abbildung). In diesem Fall spricht man von einer **Strukturhomologie**.

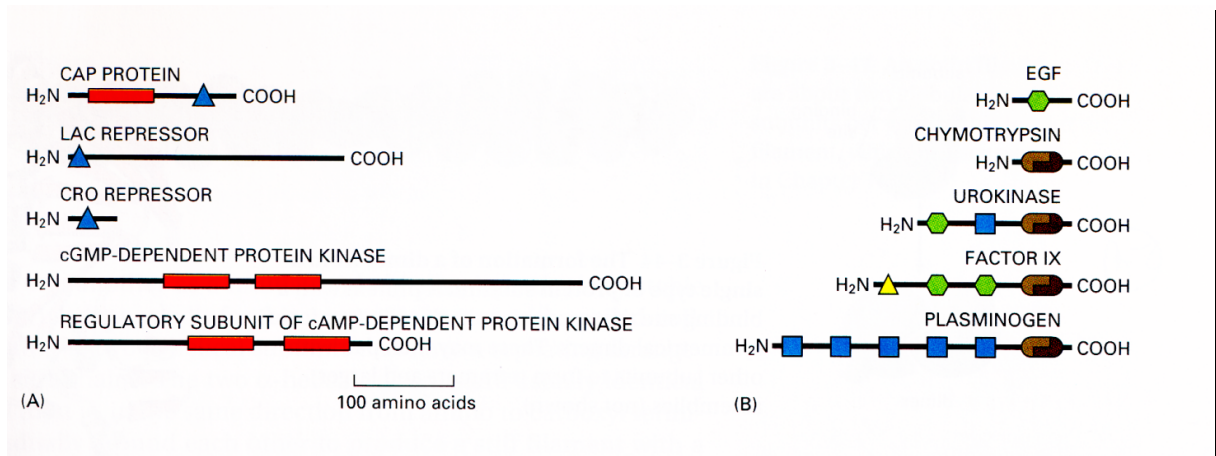


## KOMBINATION VON PROTEINDOMÄNEN

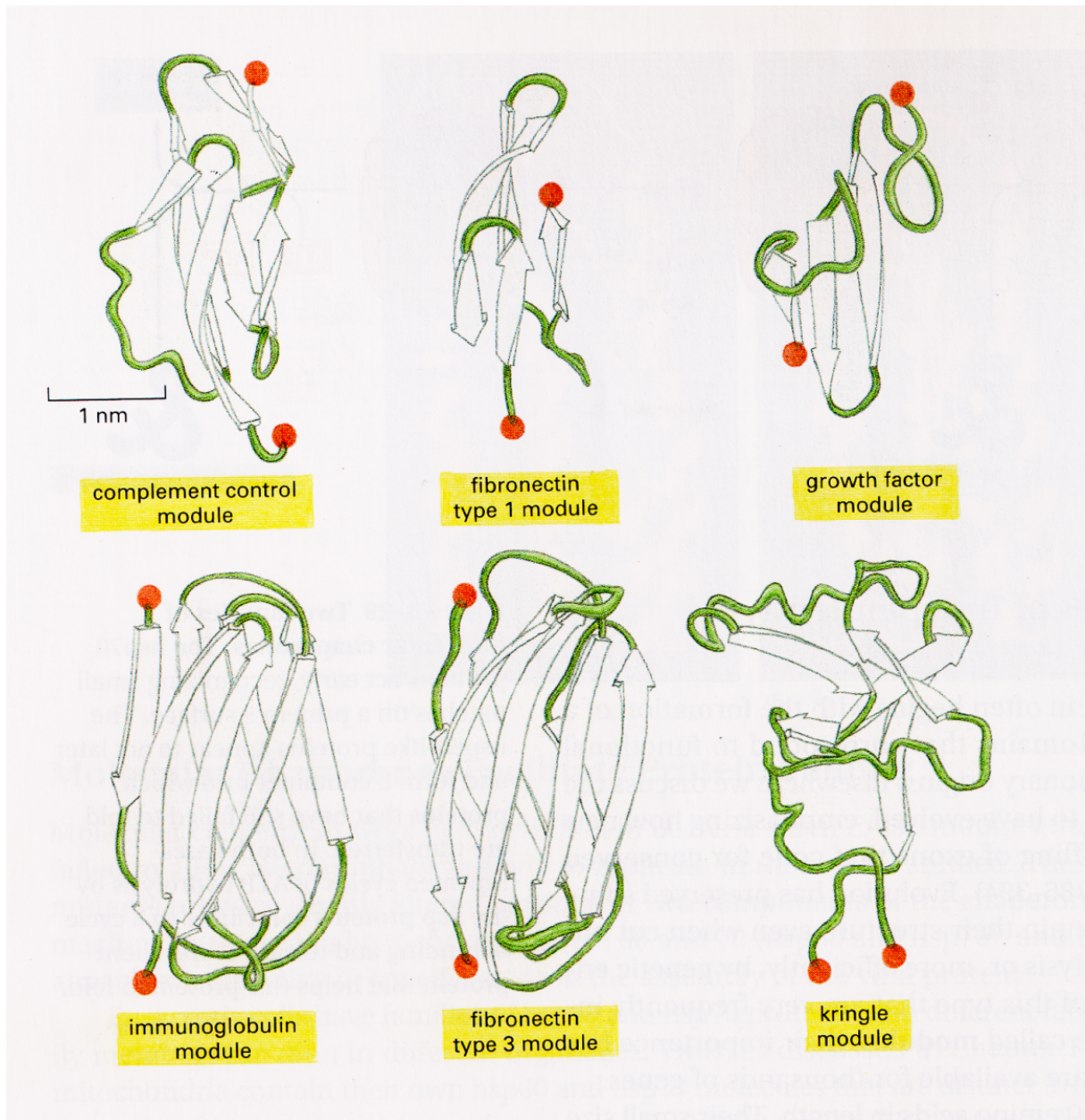
Allgemeines Prinzip zur Herstellung neuer Proteinoberflächen ist die Ausbildung eines **Proteinkomplexes**.

Ein alternativer Weg ist die Kombination der DNA-Sequenzen zu einem Gen, das eine einzige lange Polypeptidkette codiert. Die einzelnen Peptidteile falten sich dann unabhängig in **globuläre Domänen**. Es wird angenommen, daß die Bindungsstellen an benachbarten Stellen zwischen den Proteinendomänen liegen.

Mit einer **Proteindatenbank**, in der die Sequenzen aller bekannten Proteine gesammelt sind, kann man leicht ein neues Protein auf **Homologien** untersuchen. Die Sequenzen vieler großer Proteine zeigen Kombinationen von vorher bereits existierenden Domänen. Dieser Prozeß wird **domain shuffling** genannt (siehe untenstehende Abbildung). Verwandte Strukturen implizieren verwandte Funktionen und Konformationen.



Etwas kürzer in der Länge sind die **Module**. Diese 40 bis 100 Aminosäuren langen Peptide tauchen in Proteinen auf, in denen sie sich unabhängig von den benachbarten Teilen immer in **dieselbe Konformation** falten (siehe untenstehende Abbildung). Diese kleinen Domänen können als molekulare "**plug-ins**" betrachtet werden. Sehr oft werden diese Module als **binding sites** zu anderen Proteinen gefunden. Ähnlich wie beim domain shuffling sind Module durch **exon shuffling** – weil kurz genug – evolviert.



### **SUPRAMOLEKULARE STRUKTUREN**

Supramolekulare Strukturen, wie Ribosomen, Enzymkomplexe, u.a. bestehen nicht aus kovalent gebundenen Molekülen, sondern aus **nichtkovalent** verbundenen **Untereinheiten** der finalen Struktur.

Vorteile:

- Menge an genetischer Information wird reduziert
- Assoziation und Dissoziation können leicht kontrolliert werden
- Fehler in der Synthese der Untereinheit können leichter vermieden werden.

### **SELBSTINTERAKTION**

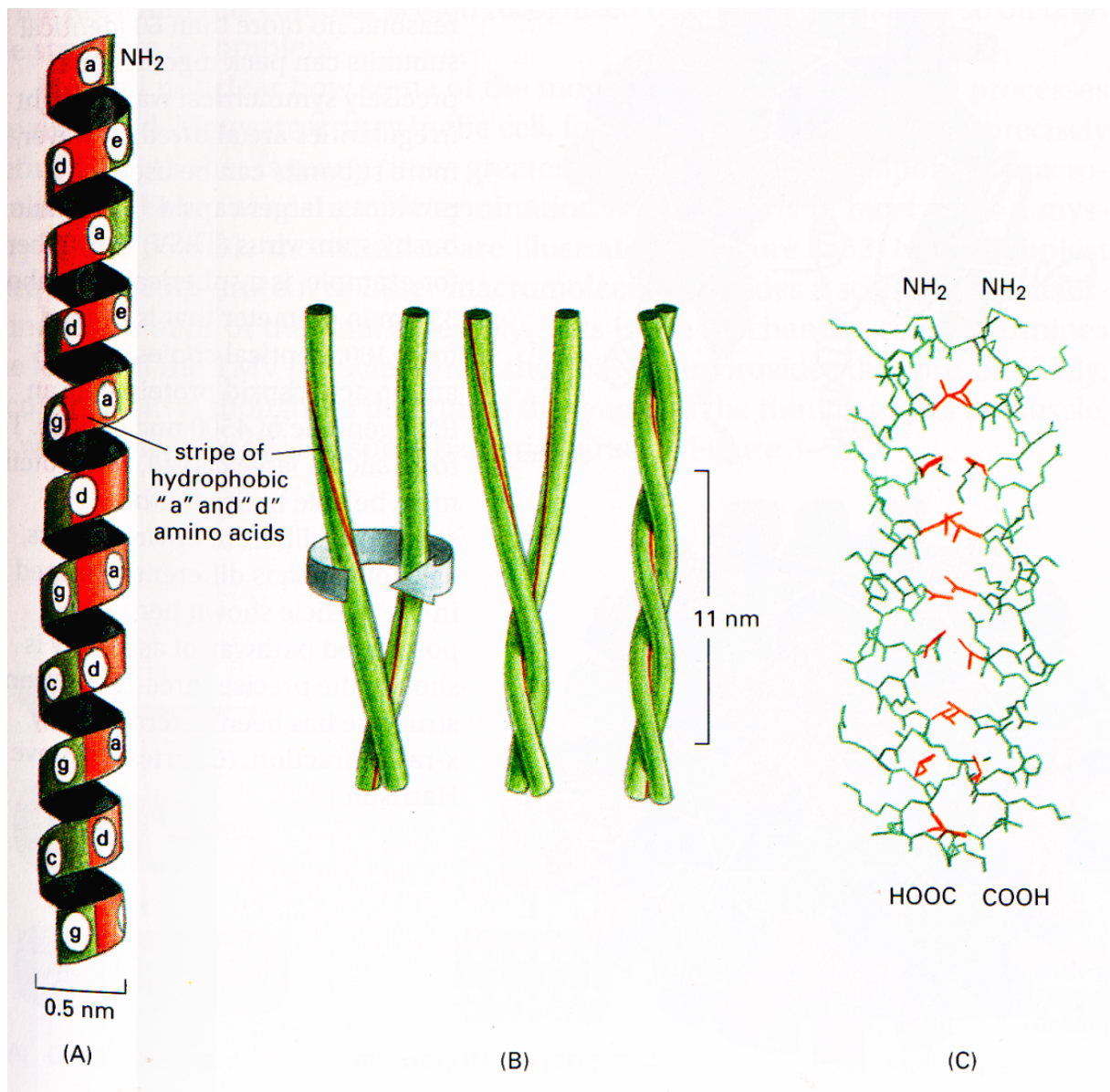
Besitzt eine einzelne Untereinheit eine Bindungsstelle, die **komplementär** zu einer eigenen Region ist, kann es spontan zu einer größeren Struktur interagieren. Im einfachsten Fall ist das ein **Dimer**. Ist die Bindungsstelle

komplementär zu einer anderen auf der Proteinoberfläche, aber nicht zur Bindungsstelle selbst, bilden sich Ketten von Untereinheiten.

### COILED COIL PROTEINE

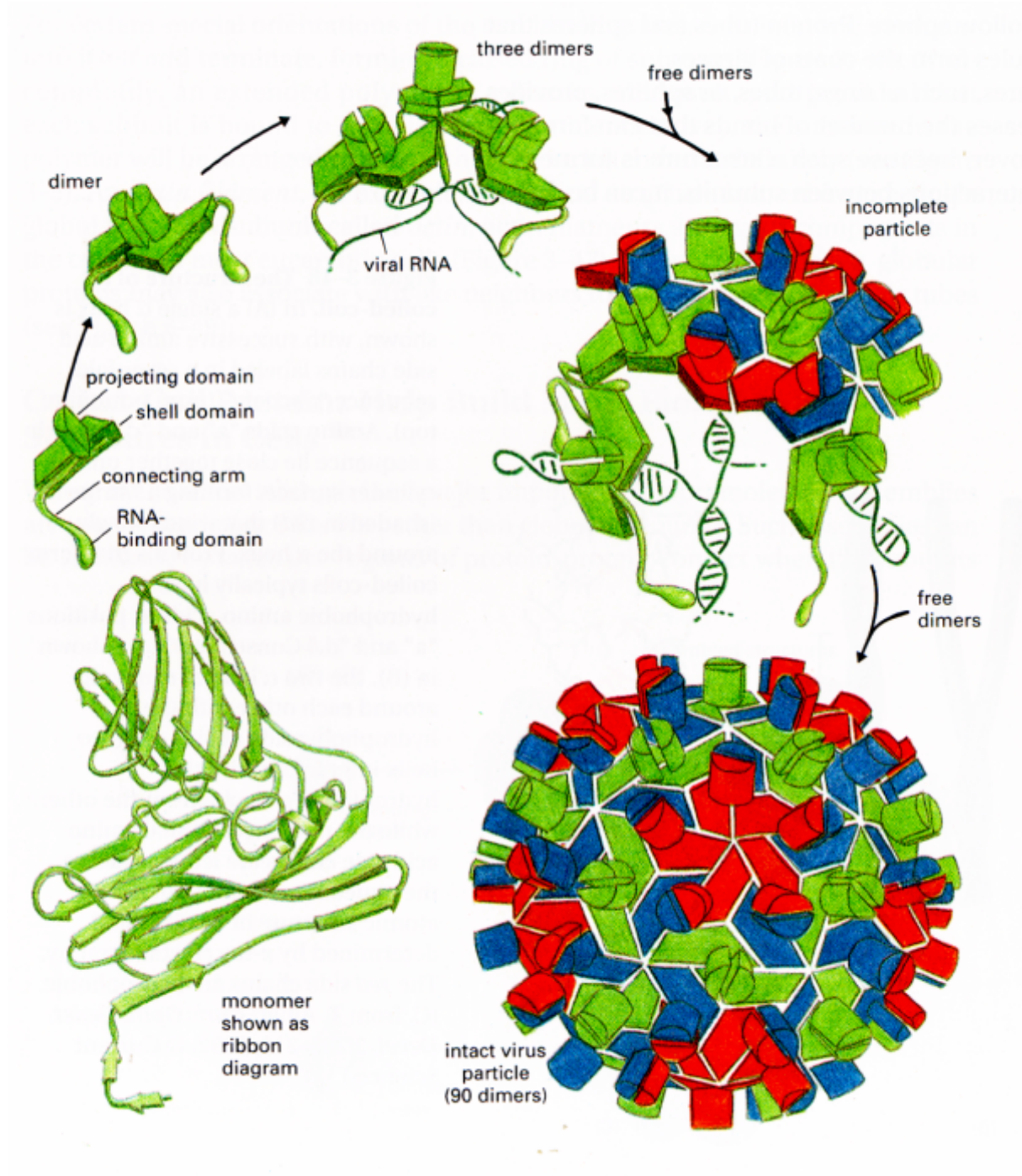
Zur mechanischen Stabilität bilden **fibrilliäre** Proteine Multistranghelices aus. Eine Struktureinheit, die regelmäßig verwendet wird, ist das **coiled-coil** (siehe untenstehende Abbildung). 2 normalerweise identische  $\alpha$ -Helices, die parallel ausgerichtet sind und eine regelmäßige Abfolge von **unpolaren** Seitenketten haben, umwinden sich dabei gegenseitig, um ein steifes, **2nm** dickes Filament zu bilden.

Diese Struktur findet man häufig bei Stützproteinen, wie **Keratin** oder **Collagen**.



## SELBSTORGANISATION

Manche Untereinheiten lagern sich zu Blättern, in Sechsecken arrangiert zusammen. Eine kleine Geometrieänderung in der Untereinheit kann diese Struktur in eine Röhre oder möglicherweise in eine Hohlkugel umwandeln. Diese Formationen geschlossener Strukturen erhöht die Strukturstabilität durch zusätzliche Bindungen. Diese Prinzipien finden bei der **Capsid**-ausbildung eines Virus perfekte Anwendung (siehe untere Abbildung).



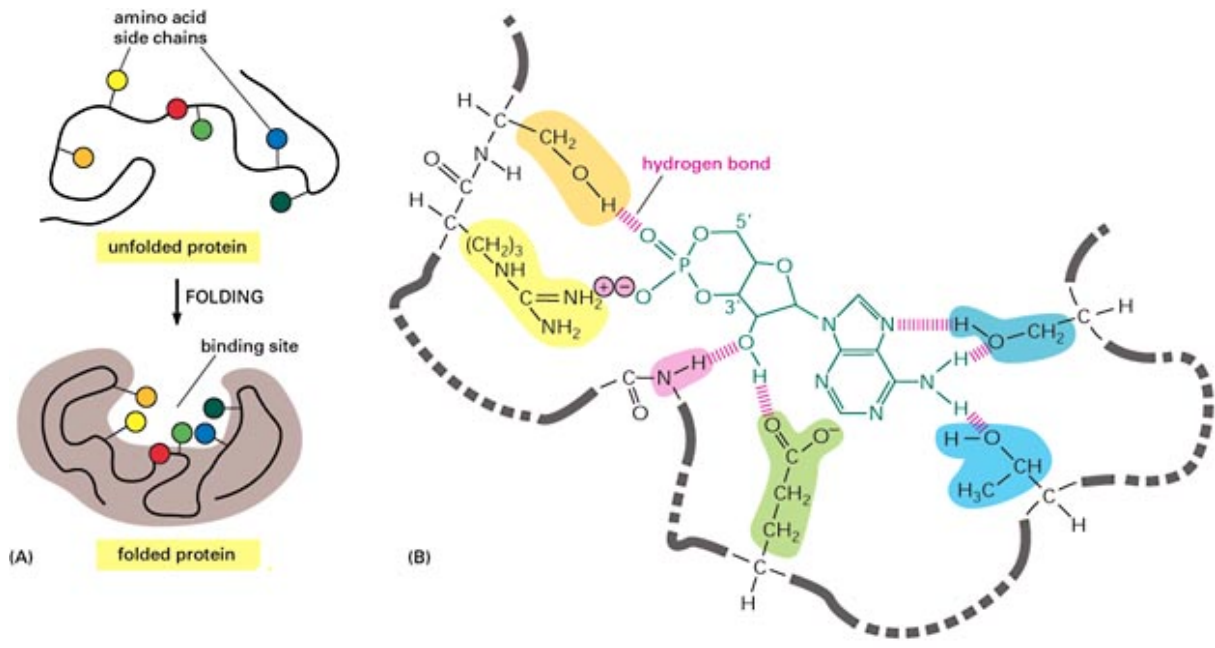
Eine Lösung aller ribosomalen Proteine und RNA bilden ein biologisch aktives **Ribosom**. Jedoch können sich nicht alle Strukturen selbst organisieren. Einige Zellstrukturen (Mitochondrien, Cilien,...) können sich nicht spontan aus einer



Lösung aller Komponenten bilden. Zum Aufbau der Strukturen sind verschiedene Enzyme und Proteine notwendig, die in der Endstruktur nicht existent sind.

# PROTEINE ALS KATALYSATOREN

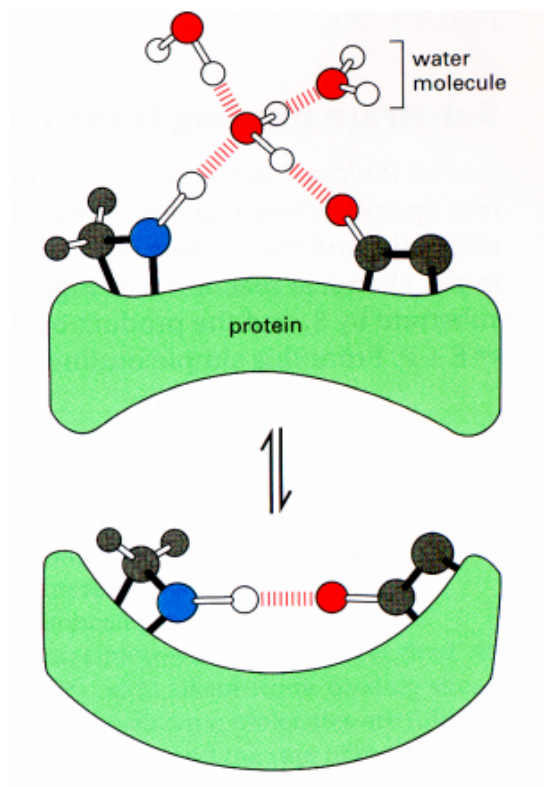
Die chemischen Möglichkeiten eines Proteins hängen fast ausschließlich von seinen Aminosäureresten an der Oberfläche des Proteins ab, die schwache Bindungen ausbilden können. Bindet ein **Ligand** an ein Protein, so geschieht das an der **binding site** des Proteins, die normalerweise ein Hohlraum mit einem spezifischen Arrangement der Aminosäuren darstellt (s. Abb.).

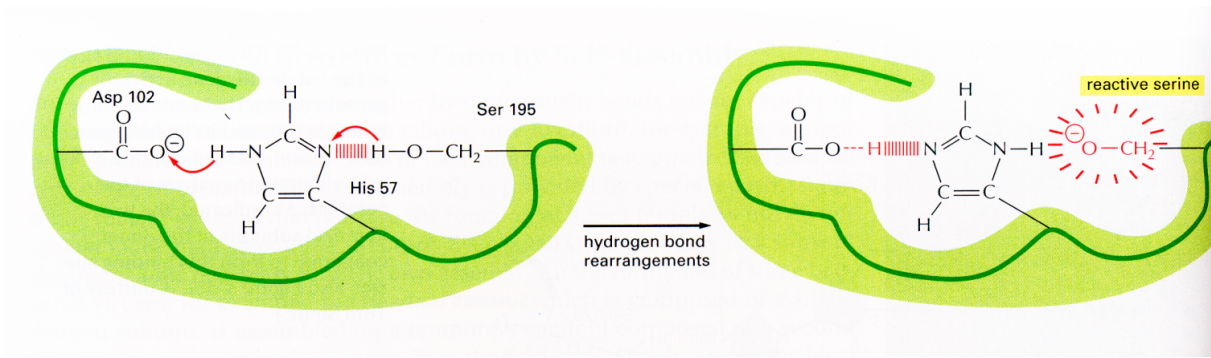


Allgemein gilt: Die Proteinkonformation bestimmt die Chemie.

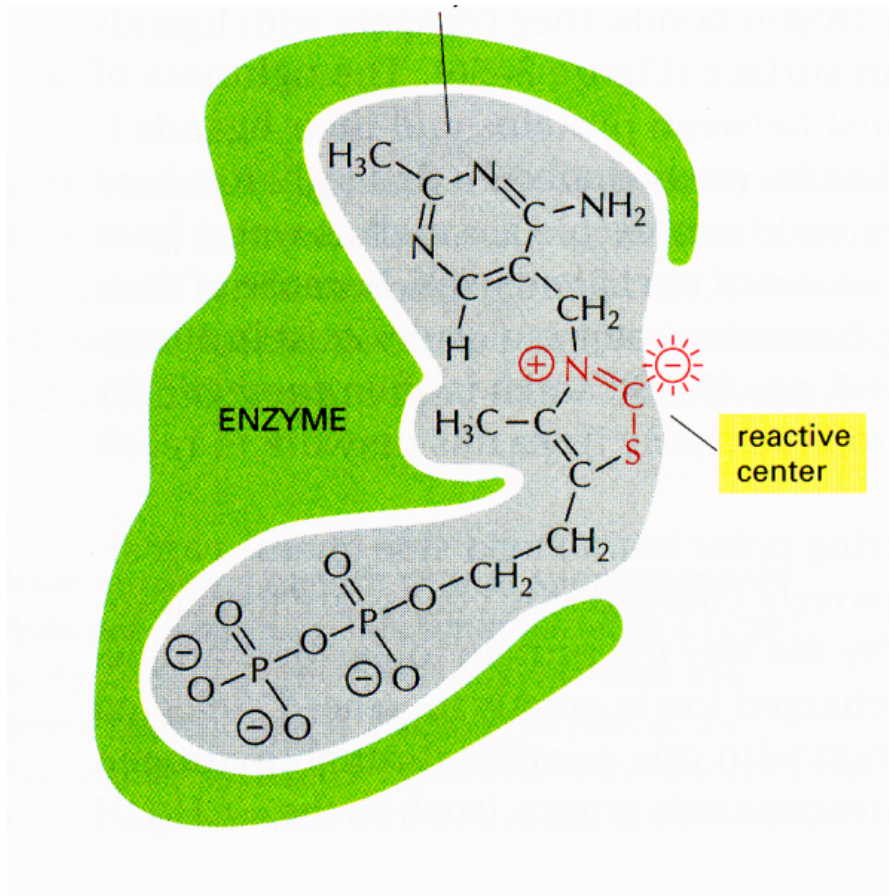
Benachbarte Aminosäurereste der Proteinoberfläche interagieren oft derart miteinander, daß die Reaktivität von Aminosäureseitenketten verändert wird:

- Benachbarte Teile der Polypeptidketten interagieren so miteinander, daß der Zutritt von Wasser, um H-Brücken auszubilden, verhindert wird (s. nebenst. Abb.).
- Cluster von benachbarten polaren Aminosäuren können deren Reaktivität ändern. Werden negativ geladene Seitenketten entgegen ihrer gegenseitigen Abstoßung durch Proteinfaltung zusammengezwungen, wird die Affinität für positiv geladene Ionen stark erhöht. Bestimmte AS-Seitenketten können mit anderen über H-Brücken so interagieren, daß





für gewöhnlich unreaktive Seitenketten (z.B:  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ) aktiviert werden können (s. obenstehende Abb.). Wenn die Reaktivität der Seitenketten nicht ausreicht, kann sich das Protein helfen, indem es Nichtpeptidmoleküle an seine Oberfläche bindet. Solche Moleküle heißen

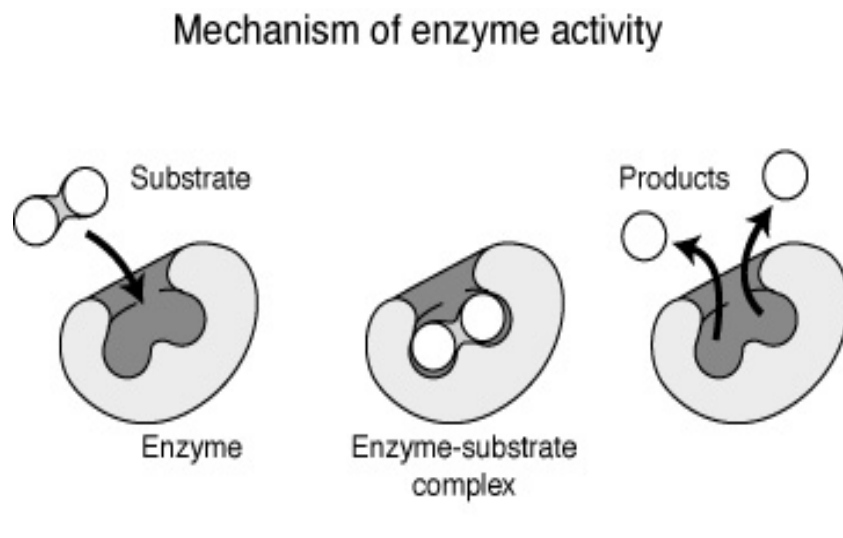
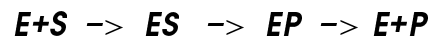


**Coenzyme** (siehe obere Abbildung: Es handelt sich um das **Thiaminpyrophosphat, TPP**, das in Enzyme für den Aldehydgruppentransfer involviert ist). Beispiele sind Hämgruppen in **Hämoglobin** und **Cytochromen**.

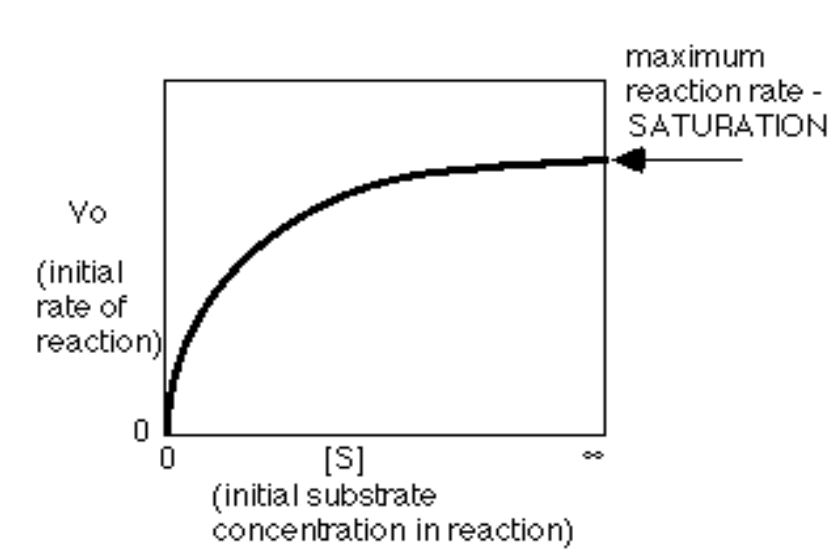
## SUBSTRATBINDUNG

Die Bindung des Liganden – genannt **Substrat** – an das **Enzym** ist ein wichtiger Schritt der chemischen Reaktion.

Der Reaktionsweg lautet:



Es ist zu sehen, daß ein Enzym nur eine beschränkte Zahl an Reaktionen in einer bestimmten Zeit ausführen kann. Wenn die Konzentration an **Substrat** erhöht wird, steigt die **Reaktionsgeschwindigkeit  $v$**  bis zu einem Maximum an (siehe untenstehende Abbildung).  $v$  dividiert durch die Enzymkonzentration

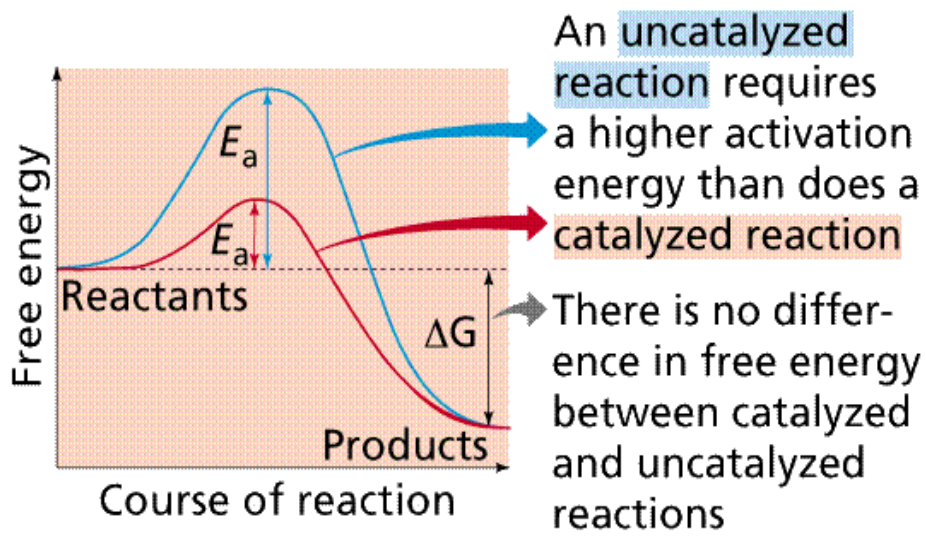


wird **turn-over-number** genannt. Der andere kinetische Parameter ist **Michaelis-Menten-Konstante  $K_M$** , die die Substratkonzentration bei halber Reaktionsgeschwindigkeit angibt. Eine niedrige  $K_M$  bedeutet, daß das Enzym seine Maximalgeschwindigkeit bei niedriger Substratkonzentration erreicht. Das bedeutet, daß das Enzym das Substrat stark bindet.

## REAKTIONSBESCHLEUNIGUNG

Die Beschleunigung einer Reaktion durch ein Enzym hängt von mehreren Faktoren ab:

- Erhöhung der Substratkonzentration und Orientierung der relevanten Atome an der Katalytestelle.
- Ein Teil der Bindungsenergie trägt zur Reaktion bei. Enzyme haben größere Affinität zu (meist) instabileren **Übergangszuständen** des Substrats. Da diese Interaktionen die Energien des Übergangszustands erniedrigen, kann die Reaktion stark beschleunigt werden (siehe untenstehende Abbildung).

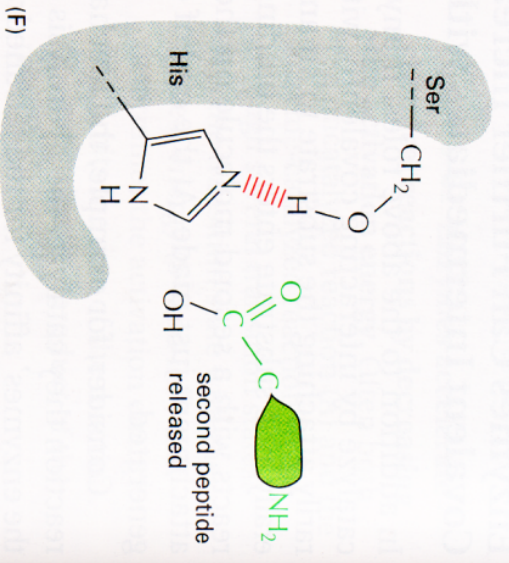
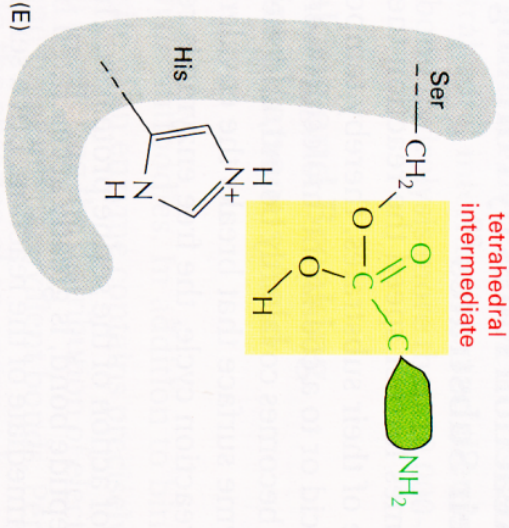
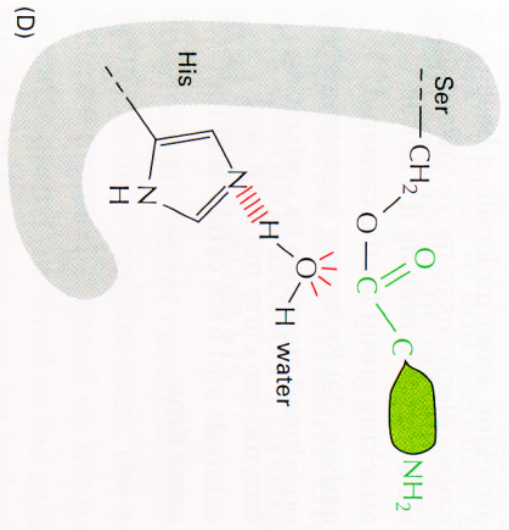
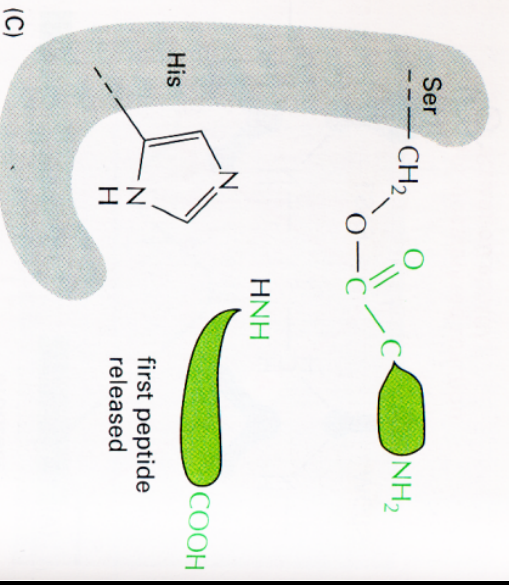
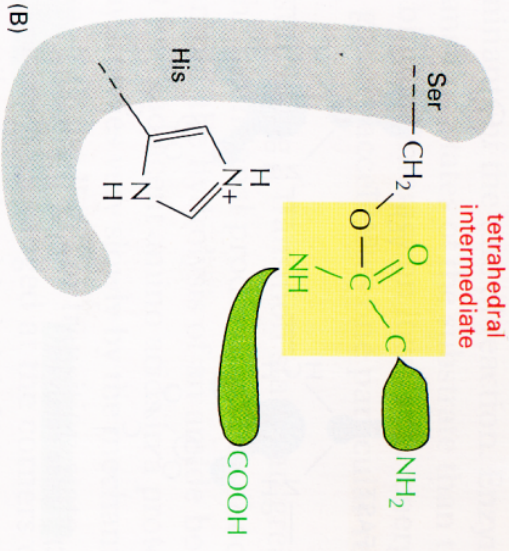
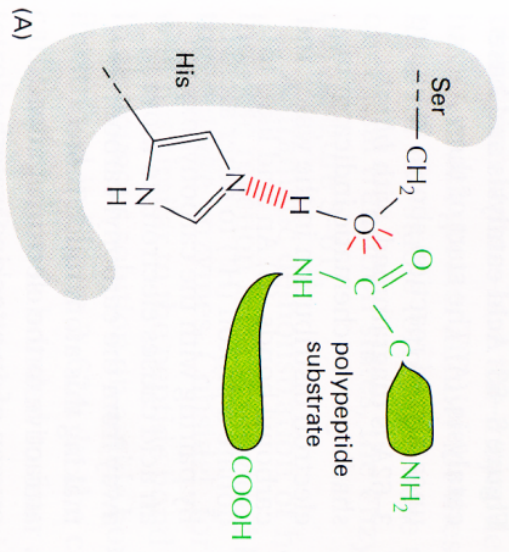


Enzyme können die Reaktionsgeschwindigkeit durch temporäre kovalente Bindung zum Substrat weiter steigern. Allgemein gerät das Substrat zur Bindungsstelle des Enzyms, wird dort an eine Aminosäure oder ein Coenzym **temporär** kovalent gebunden, reagiert mit einem 2. Aminosäurerest auf der Enzymoberfläche, der die kovalente Bindung wieder bricht.

Am Ende des Reaktionszyklus ist das freie Enzym wieder regeneriert (siehe untenstehende Abbildung)

Die Enzyme können die Reaktionsgeschwindigkeit steigern, aber das Gleichgewicht der katalysierten Reaktion nicht verändern.

Egal wie leistungsfähig ein Enzym ist, es kann die Differenz zwischen Ausgangs- und Endprodukt nicht verändern.



## ATP GETRIEBENE REAKTIONEN

Enzyme bestimmen Reaktionswege, indem sie sie mit **ATP-Hydrolyse**reaktionen koppeln. Die Zelle ist ein thermodynamisches System, das weit vom Gleichgewicht entfernt ist. Viele Reaktionen, die von Enzymen bestimmt werden, laufen in eine Richtung, indem sie an die energiereiche Hydrolyse von **ATP** in **ADP** und **P** gekoppelt sind. Zur Effizienz des Systems wird der **ATP**-Level der Zelle natürlich weit vom Gleichgewicht entfernt gehalten. Multienzymkomplexe helfen den Zellmetabolismus zu beschleunigen. Eine Zelle wehrt sich dagegen, das Gleichgewicht zu erreichen, was ihren Tod bedeuten würde. Die dazu nötige Energie läßt sich durch die **ATP**-Nutzung indizieren.

Das Tempo von zellulären Reaktionen ist durch die große Effizienz der Enzymkatalyse sehr hoch, sodaß ein limitierender Faktor der Reaktionsgeschwindigkeit nur mehr die **Diffusion** – besonders bei geringer Substratkonzentration – darstellt.

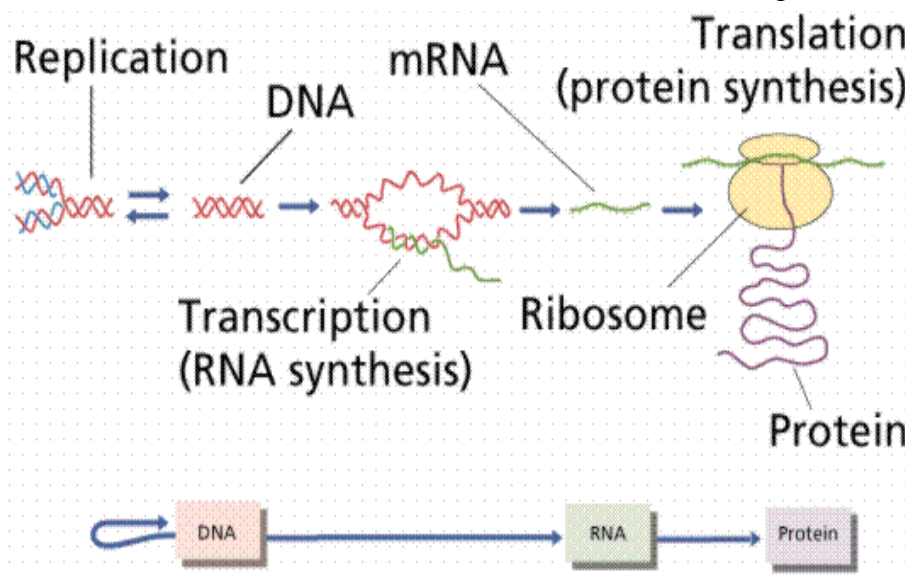
Um die Diffusionsabhängigkeit einer Reaktionssequenz zu senken, behilft sich die Zelle mit der Ausbildung von **Multienzymkomplexen**, in denen die Substrate von Enzym zu Enzym weitergereicht werden. Diese Art der Organisation ist sehr weitverbreitet und ist überall im Metabolismus und genetischen Prozessen zu finden

Eine konsequente Weiterentwicklung dieses Prinzips ist die Ausbildung von **Membranen** und **Zellkompartimenten**.

## GEBURT, LEBEN UND TOD

### VON DNA ZUM PROTEIN

Francis Crick postulierte das Dogma der Molekularbiologie: "**DNA** -> **RNA** -> **Protein**" (ohne **reverse Transkription**) (siehe untere Abbildung)



Nachdem im Zellkern (in Eukaryoten) ein **mRNA** Transkript eines **Gen** (**Transkription**) hergestellt worden ist, wird die Information auf dieser **mRNA** in ein **Protein** übersetzt. Dieser Vorgang wird **Translation** genannt.

### GENETISCHER CODE

Der **genetische Code** besteht aus  $4^3 = 64$  **Aminosäurecodons**. Davon codieren **61 Aminosäuren** und **3 Terminationscodons**, welche die Translation stoppen. Es existieren somit **64 Basentriplets** für **20 Aminosäuren**:

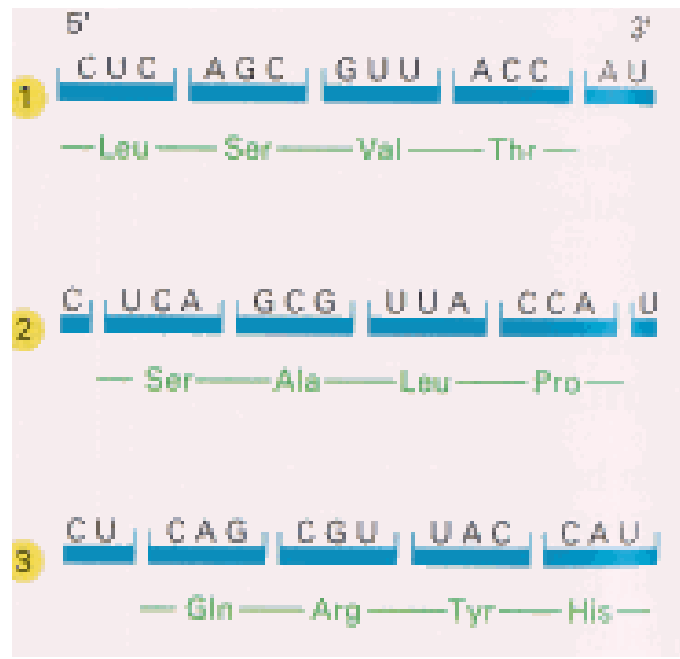
Der genetische Code ist somit **redundant** (degeneriert in dem Sinn, daß

		Second letter				
		U	C	A	G	
First letter	U	UUU UUC	UCU UCC UCA UCG	UAU UAC	UGU UGC	U
		UUA UUG		UAA UAG	UGA UGG	C
	C	CUU CUC CUA CUG	CCU CCC CCA CCG	CAU CAC	CGU CGC CGA CGG	A
				CAA CAG		G
A	AUU AUC AUA	ACU ACC ACA ACG	AAU AAC	AGU AGC	U	
	AUG		AAA AAG		A	
G	GUU GUC GUA GUG	GCU GCC GCA GCG	GAU GAC	GGU GGC GGA GGG	C	
			GAA GAG		G	

mehrere Codons für eine Aminosäure kodieren; Beispiel: Glycin ist durch GGU, GGC, GGA und GGG codons codiert)(siehe Tabelle).



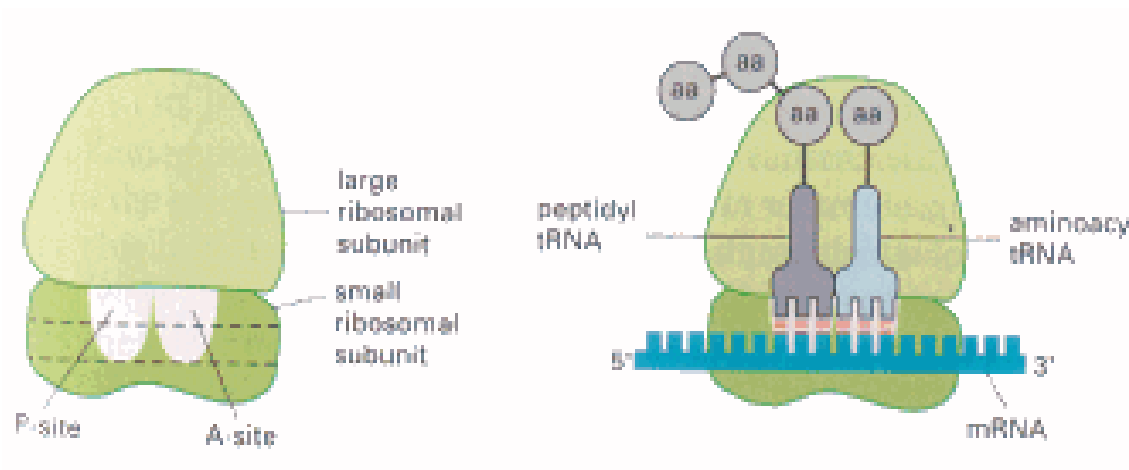
Prinzipiell könnte jede **mRNA** in eine der 3 verschiedenen **reading frames** übersetzt werden abhängig davon, wo der Translationsprozess beginnt (siehe

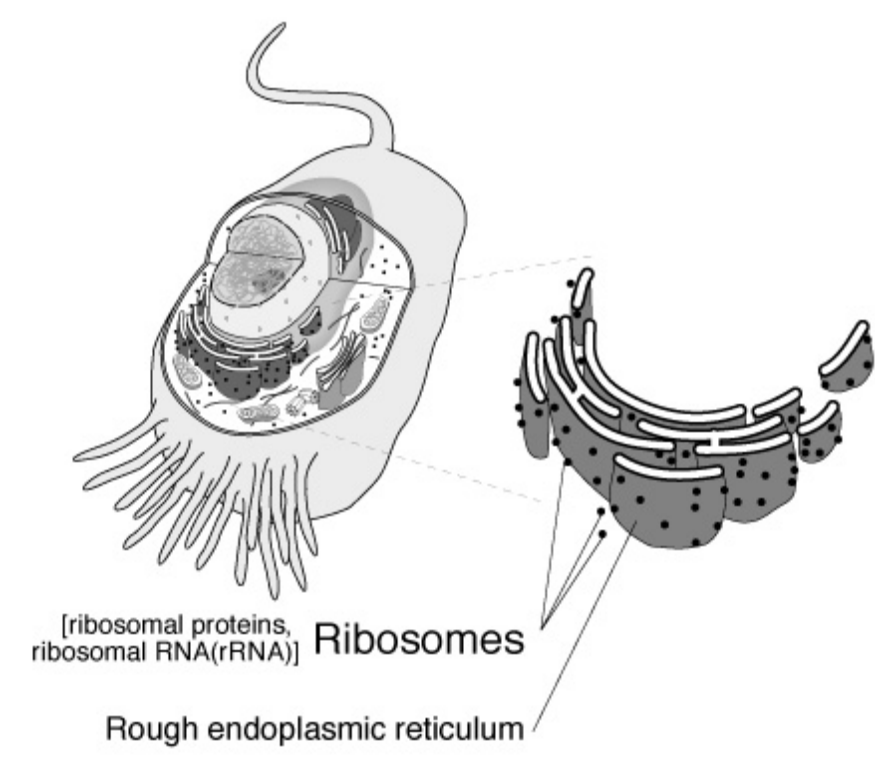


obenstehende Abbildung). In fast jedem Fall existiert jedoch nur ein reading frame, der ein funktionierendes Protein produziert.

## RIBOSOMEN

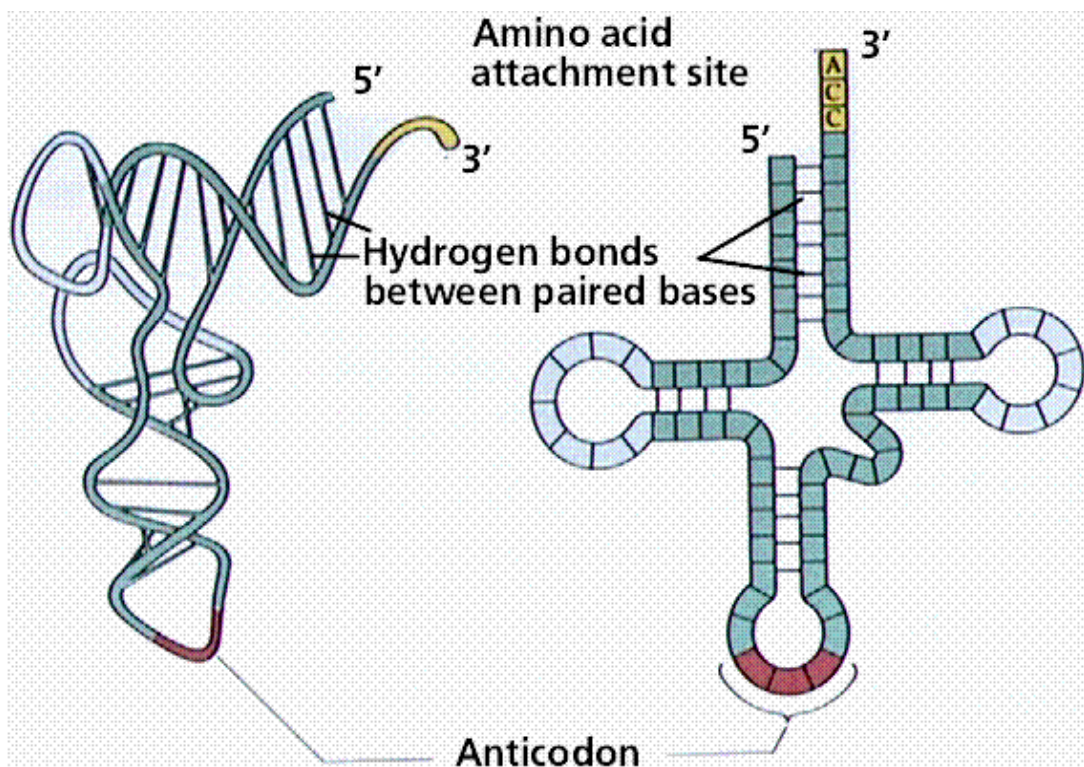
**Ribosomen** sind die Organellen (in allen Zellen), in denen die Proteine synthetisiert werden. Sie bestehen aus einem sogenannten **kleinen** (in *E. coli*, **30S**) und einer **großen (50S) Untereinheit**, die größtenteils aus **rRNA** und Protein aufgebaut sind. Die Länge dieser rRNA differiert ein beiden. Die **30S Untereinheit** besitzt **16S rRNA** und **21** verschiedene **Proteine**, wogegen die **50S Untereinheit** aus **5S** und **23S rRNA** und **34 Proteinen** besteht. Die **kleine Untereinheit** besitzt **eine Bindungsstelle** für die **mRNA**. Die **große Untereinheit** besitzt **2 Bindungsstellen** für **tRNA**. Größtenteils findet man die Ribosomen am **rauen Endoplasmatischen Reticulum** (siehe untenstehende Abbildungen).





### **transferRNA**

Um die Codons auf der mRNA ablesen und die darin codierte Aminosäurekette konstruieren zu können, werden noch Adaptermoleküle benötigt. Diese Moleküle sind die **tRNAs (transfer RNA)**. Diese speziellen



Moleküle besitzen ein sog. **Anticodon**, mit dem sie das **komplementäre**

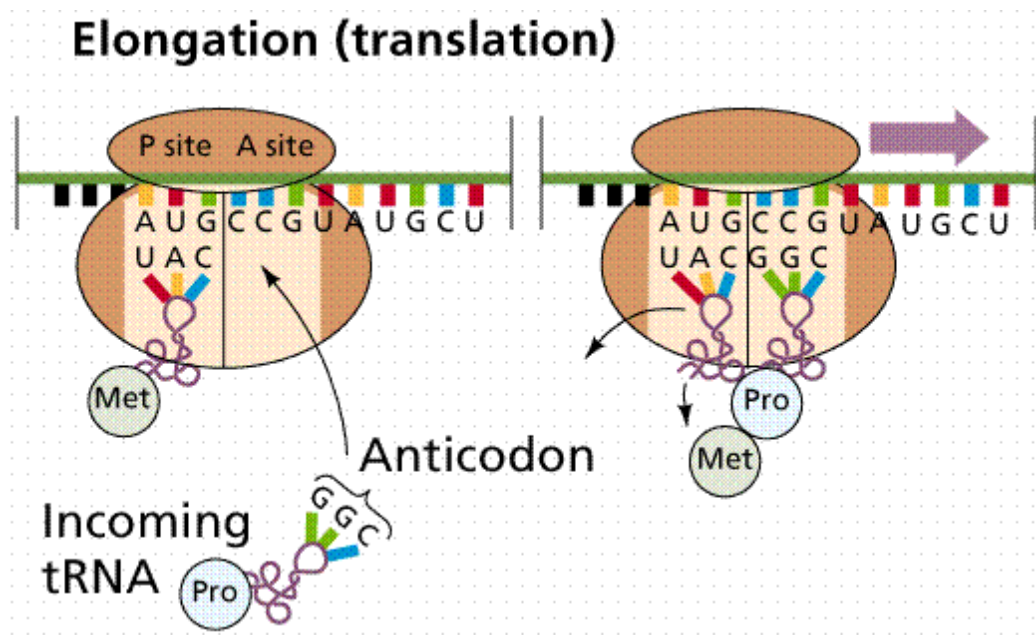
**Codon** auf der **RNA** erkennen können und an ihrem **3'** Ende die zu ihrem Anticodon passende Aminosäure. Damit die richtige **Aminosäure** an die passende **tRNA** bindet, katalysiert eine spezifische **Aminoacyl-tRNA-Synthetase** diese Reaktion (siehe obenstehende Abbildung).

### **TRANSLATION: INITIATION; ELONGATION, TERMINATION**

Im ersten Schritt der **Translation**, der **Initiation**, formiert sich ein **Initiationskomplex** aus **tRNA** und **kleiner ribosomaler Untereinheit** auf dem Codon **AUG** der **mRNA**.

Dieses Codon codiert für die Aminosäure **N-formylmethionin (f-Met)**, die immer die erste Aminosäure im Translationsprozeß ist. Anschließend komplettiert die **große ribosomale Untereinheit** den Initiationskomplex.

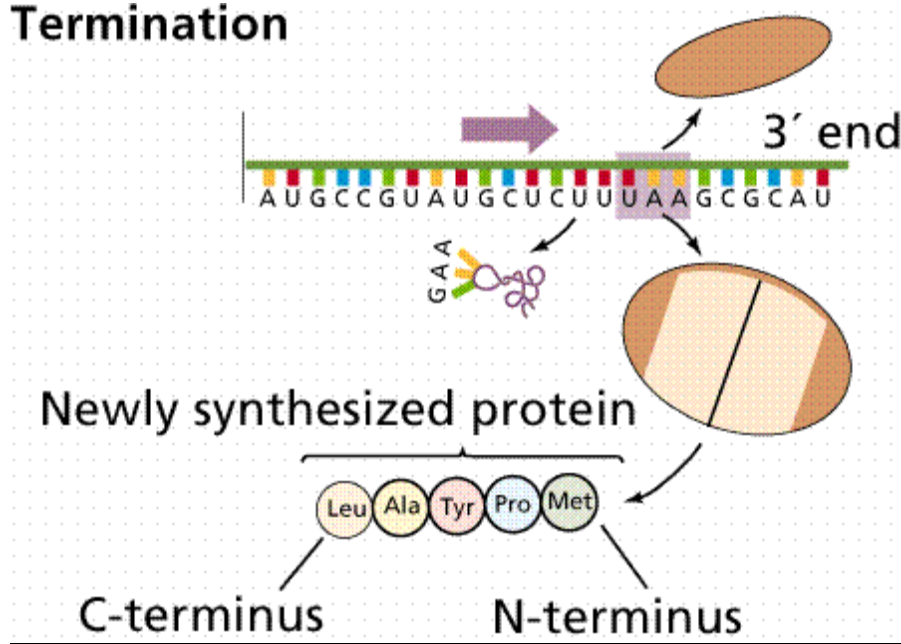
Im 2. Schritt tritt die Translation in die **Elongation** ein. Neue tRNAs bringen ihre Aminosäuren zur offenen Bindungsstelle am Ribosom/mRNA Komplex. Dabei formen sie eine **Peptidbindung** zwischen den Aminosäuren. Dieser Schritt wird



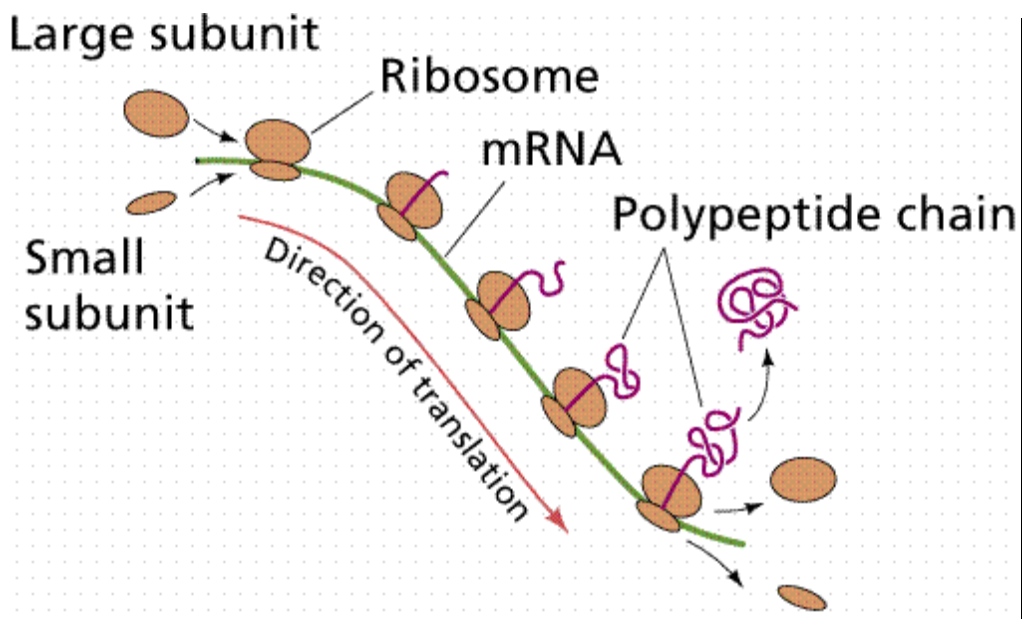
durch eine **Peptidyltransferase** katalysiert. Der Komplex gleitet dann ein Codon in **3'** Richtung auf der mRNA weiter und entläßt die freigebliebenen tRNA aus der **P-site** und öffnet die **A-site** für die nächste tRNA (siehe obenstehende Abbildung).

Wenn allerdings das Codon in der **A-site** ein **Terminationscodon** darstellt, bindet ein **releasing factor** an den Komplex. Der Komplex fällt auseinander und das frisch synthetisierte Protein wird freigesetzt. Die Translation ist in ihrer finalen Phase, der **Termination** (siehe untenstehende Abbildung).

## Termination

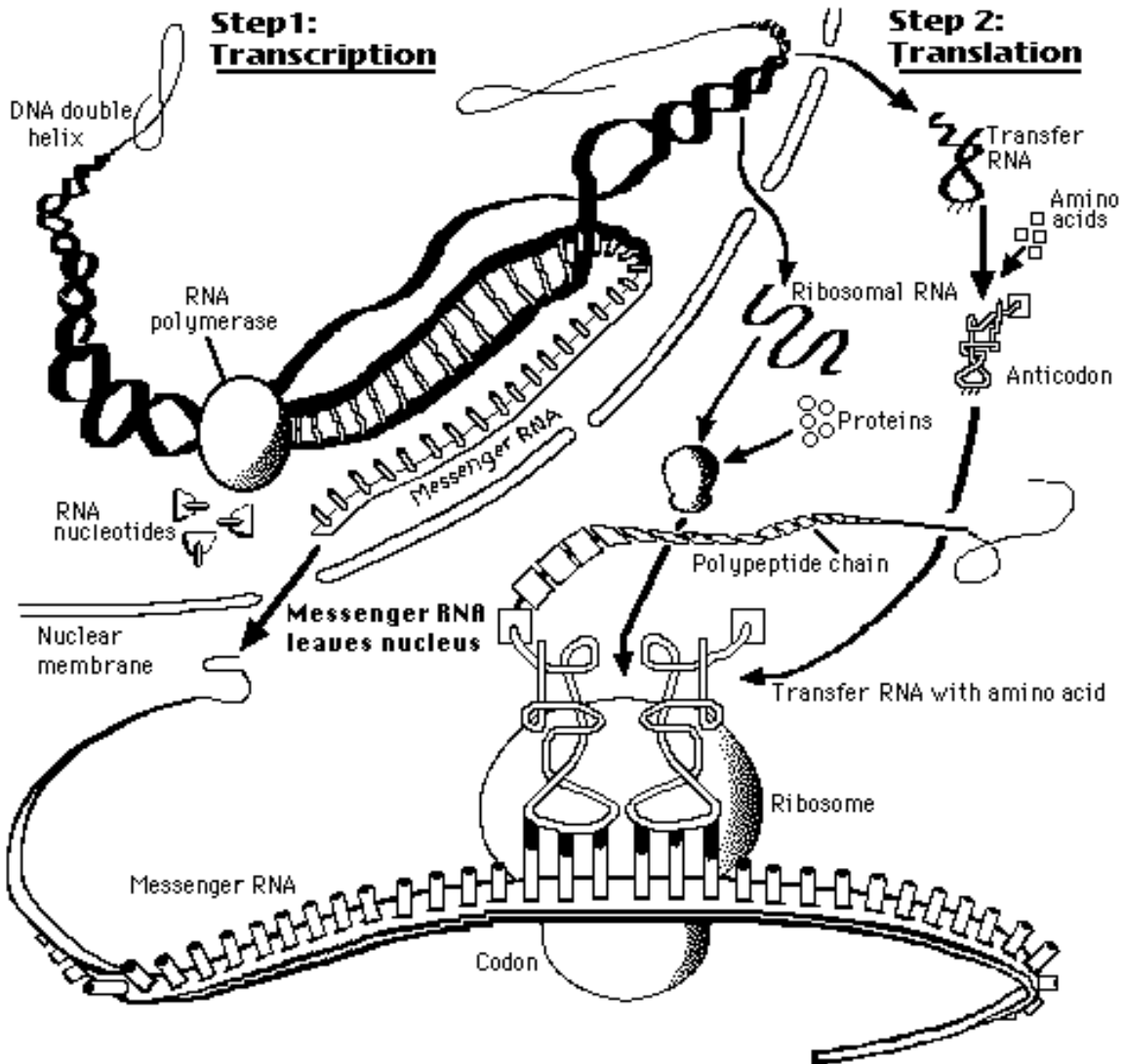


Oft lesen mehrere Ribosomen an einer mRNA, ein sogenanntes Polysome formiert sich. So kann eine Zelle sehr schnell sehr viel Protein produzieren (siehe untenstehende Abbildung).



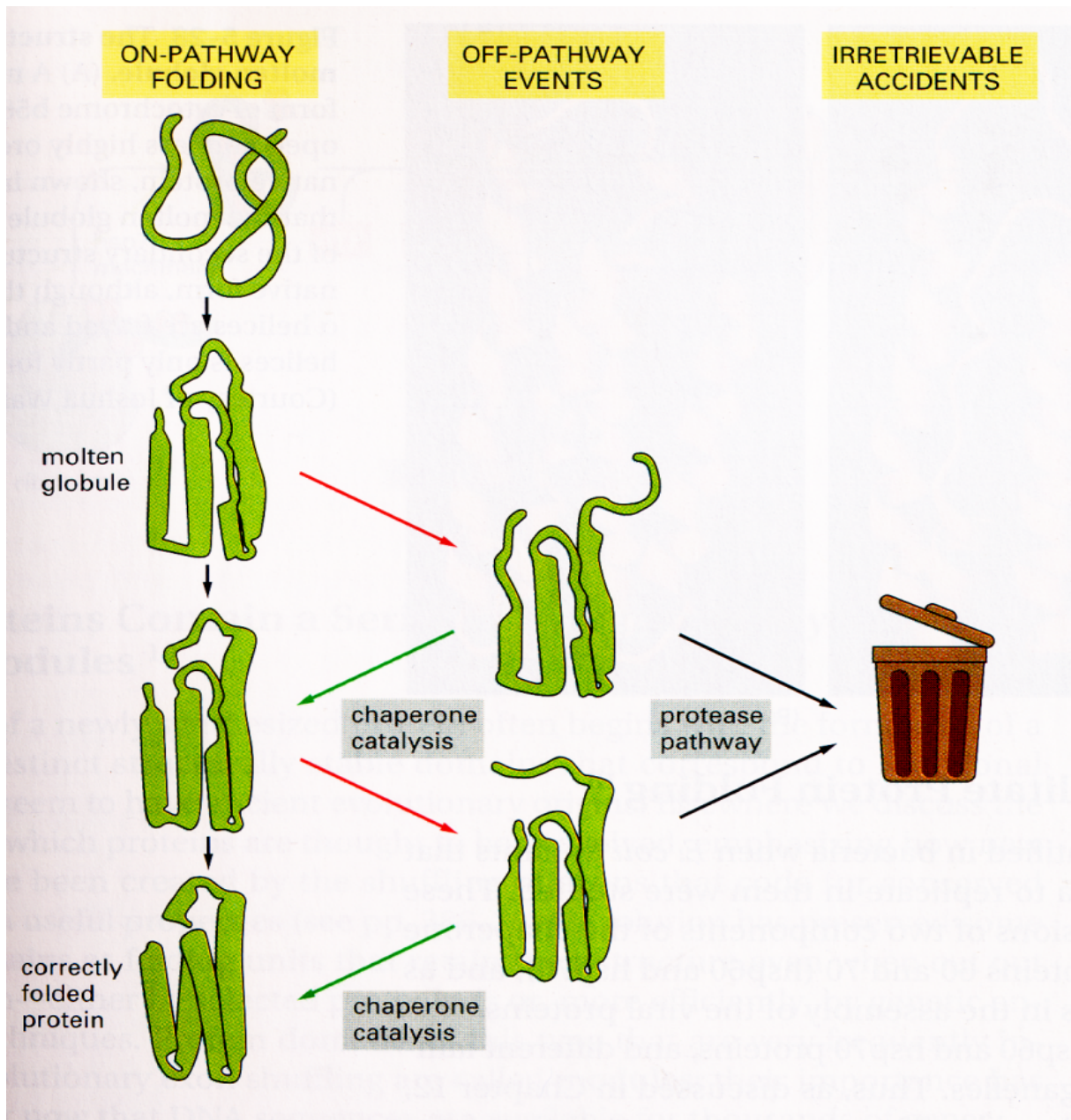
IN ORDER TO SUMMARIZE ...

# PROTEIN SYNTHESIS



## WIE ERHÄLT DAS PROTEIN SEINE FALTUNG?

Obwohl die intramolekularen Bewegungen der Proteine sehr schnell sind, würde es viel zu lange dauern, sämtliche mögliche Faltungen durchzugehen, um die biologisch wirksame Faltung zu finden. Im Allgemeinen falten sich die Proteine sofort in jene Struktur, in der die meisten Sekundärstrukturelemente der finalen Struktur vorhanden und ungefähr richtig angeordnet sind. Diese offene und flexible Zwischenstruktur wird **molten globule** genannt.

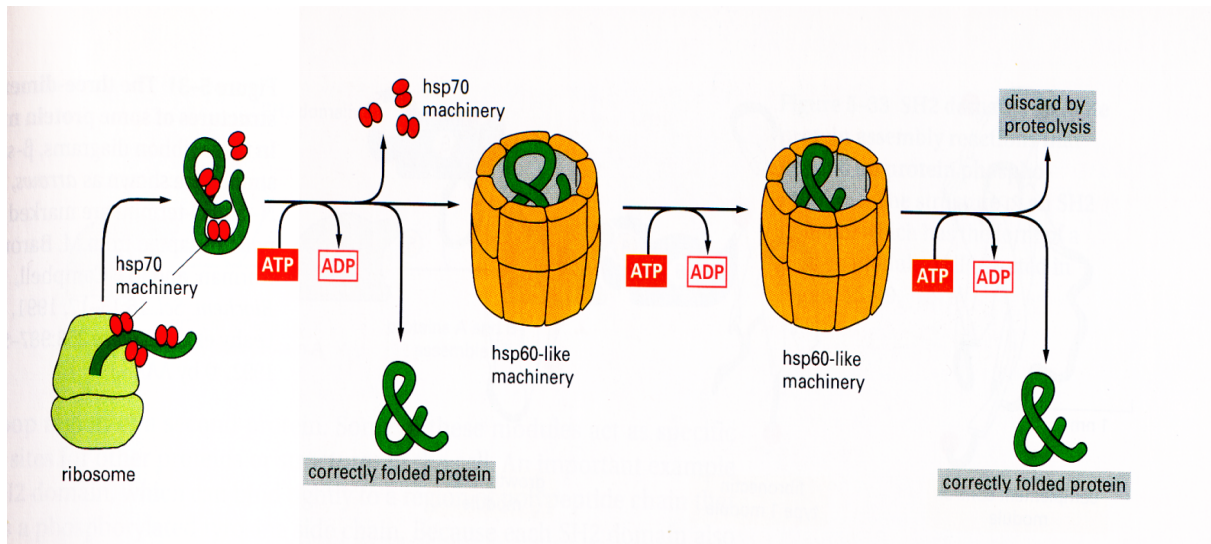


Diese Struktur ist der Ausgangspunkt für einen relativ langsamen Prozeß von Seitenkettenrearrangements, um zur **Tertiärstruktur** zu kommen, der sehr oft zu mißfalteten und unbrauchbaren Proteinstrukturen führen kann. Um diese **dead ends** zu verhindern produziert die Zelle **molekulare Chaperone**, die

noch nicht richtig gefalteten Proteinen helfen, die **korrekte Tertiärstruktur** zu erlangen (siehe obenstehende Abbildung).

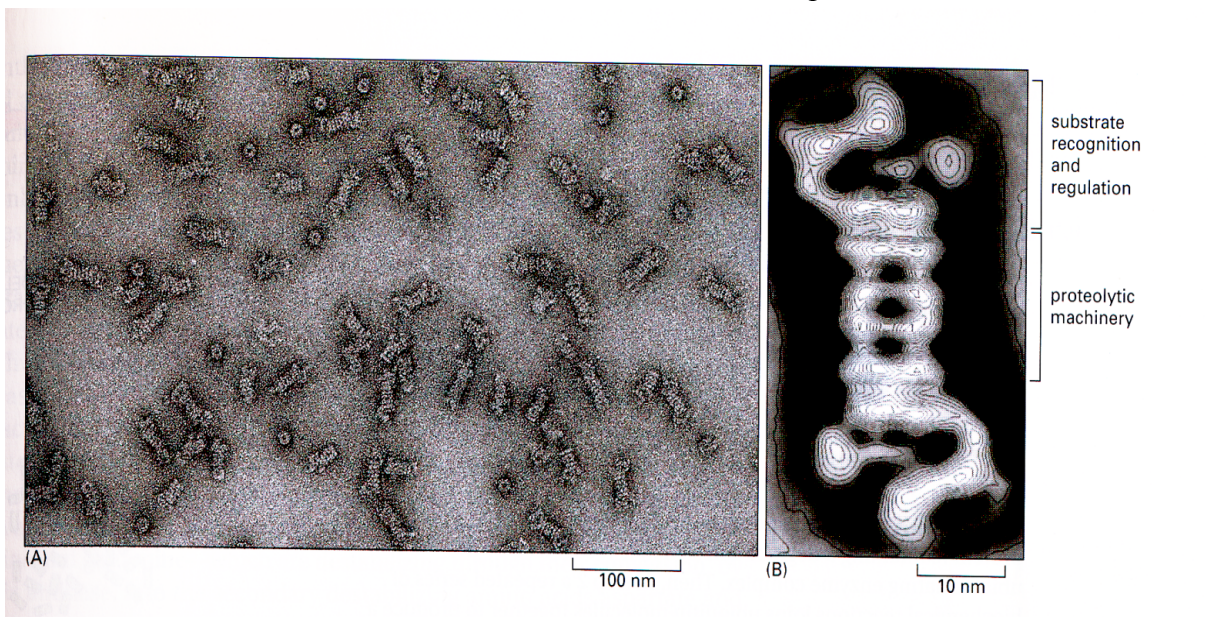
### CHAPERONE

**Molekulare Chaperone** wurden zuerst in *E.Coli* gefunden. Auch Eukaryoten besitzen Familien von **hsp60** und **hsp70** (**heat shock proteins**) Proteinen (siehe untenstehende Abbildung).

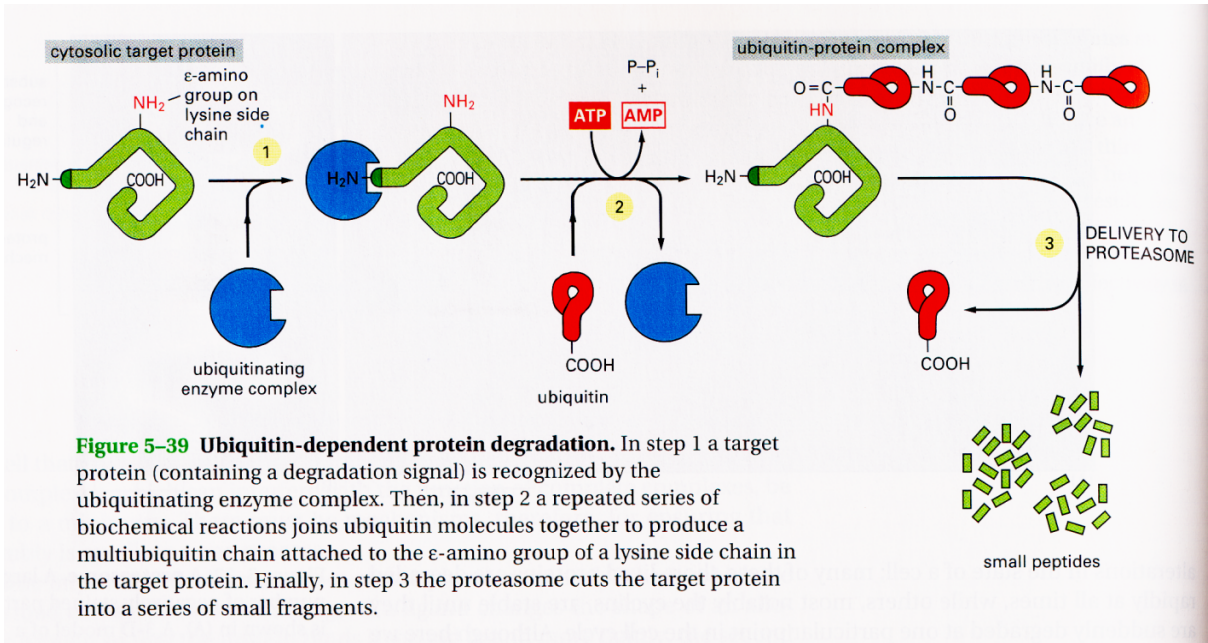


### PROTEOLYSE

Um beschädigte, mißgefaltete, unassemblierte Proteine zu beseitigen oder einfach die Konzentration von bestimmten Proteinen in der Zelle zu verringern, bedient sich die Zelle eines **Proteasoms**, das in mehreren Kopien in der Zelle vorkommt (siehe untenstehende Abbildung).



Diese Proteasomen binden an zur Degradation markierte Proteine, stopfen sie in ihren inneren Zylinder, wo mehrere **Proteasen** das abzubauenende Protein in **kurze Peptide** verdauen. Proteine werden mit **Ubiquitin** zur Degradation markiert (siehe untenstehendes Bild).



**Figure 5-39 Ubiquitin-dependent protein degradation.** In step 1 a target protein (containing a degradation signal) is recognized by the ubiquitinating enzyme complex. Then, in step 2 a repeated series of biochemical reactions joins ubiquitin molecules together to produce a multiubiquitin chain attached to the  $\epsilon$ -amino group of a lysine side chain in the target protein. Finally, in step 3 the proteasome cuts the target protein into a series of small fragments.