

Aufbau und Funktion der Proteine Structure and function of proteins

H. WAGNER

Zusammenfassung

Peptide und Proteine spielen in jeder Zelle aufgrund ihrer Vielzahl von Funktionen eine herausragende Rolle. Die Aneinanderreihung von 20 Grundbausteinen, der proteinogenen Aminosäuren, führt mit zunehmender Kettenlänge zu einer Zahl realisierbarer Verbindungen, die jedes Vorstellungsvermögen sprengt. Die durch die Faltung dieser Kette entstehende dreidimensionale Struktur, eventuell ergänzt durch weitere Protein- oder Nicht-proteinkomponenten, bestimmt die Funktion der Moleküle, z.B. Auf-, Ab- und Umbau stoffwechselrelevanter Stoffe sowie deren Transport und Speicherung, koordinierte Bewegung, Stützfunktion, Immunabwehr sowie Informationsübermittlung. Für eine Systematik der Proteine kann außer der Funktion z.B. auch ihre Form, Größe, der Wirkungsort, die Zusammensetzung (falls Nichtprotein- bzw. prosthetische Gruppen enthalten sind) oder ihre Löslichkeit herangezogen werden. In Bezug auf letztere sind Abhängigkeiten von pH-Wert und Salzkonzentration der Proteinlösungen zu beobachten.

Summary

In every cell peptides and proteins are of outstanding importance due to their manifold functions. The lining up of 20 basic components (proteinogenic amino acids) with increasing chain length leads to an inconceivable number of realizable compounds. The three-dimensional structure formed by the folding of the chain of amino acids and eventually completed by further protein or non-protein components determines the function of the molecules, for example the synthesis, decomposition or conversion of substances relevant for metabolism, their transport and storage, coordinated motion, supporting function, immunologic defence or information transfer. For protein systematics apart from their function, shape, size, place of activity, composition (in case non protein or prosthetic groups are contained) or their solubility may be considered. With respect to the latter, dependencies on pH and salt concentration of the protein solutions are existing.

Schlüsselwörter Proteine – Struktur – Funktion – Denaturierung – Löslichkeit

Key Words proteins – structure – function – denaturation – solubility

Einleitung

Der Stoffklasse der Proteine oder Eiweißstoffe wurde von ihrem Namensschöpfer Berzelius 1838 entsprechend dem Sinn des zugrundeliegenden griechischen Wortes eine „erste“ oder „wichtige“ Funktion hinsichtlich des Lebens oder der Ernährung zugeordnet. Diese Rolle kann auch heutzutage angesichts des angewachsenen chemischen Wissens bestätigt

werden. Sieht man in den Nukleinsäuren des Zellkerns die Informationsträger für den Aufbau der Zellen bzw. die Konstruktionsanleitung, so kann man die Proteine als Material für die Realisierung dieser Baupläne bezeichnen. Sie kommen in einer sehr großer Vielfalt an Größe und Funktion vor und machen mit mehr als 50 % Anteil den Hauptbestandteil an der Trockenmasse der Zellen von Mensch und Tier aus. Im Gegensatz zu den Kohlen-

hydraten und Fetten tritt ihre Bedeutung als Energieträger für den Organismus der Tiere hinter der als vielgestaltiges Baumaterial zurück.

Aminosäuren

Wie auch die Nukleinsäuren erhalten die Proteine ihre Bedeutung durch die Abfolge einer kleinen Anzahl von Grundbausteinen, im Fall der Proteine sind das die Aminosäuren. In den natürlichen Proteinen kommen 20 verschiedene Grundbausteine vor, die sog. proteinogenen Aminosäuren. Chemisch exakter ist die Bezeichnung α -Aminocarbonsäuren, die eine bessere Information über die gemeinsame Grundstruktur dieser Verbindungen gibt: Eine Aminogruppe befindet sich über ein verknüpfendes Kohlenstoffatom in unmittelbarer Nachbarschaft (α -Stellung) einer Carbonsäure- bzw. Carboxylgruppe (Abb. 1). Charakteristisch für die jeweilige Aminosäure ist die Seitenkette R. Von Aminosäuren, deren α -Kohlenstoffatom von vier unterschiedlichen Gruppen umgeben ist (alle außer Glycin, Abb. 2), existieren im Prinzip jeweils zwei Exemplare, die zueinander spiegelbildlich sind. Die natürlichen Proteine enthalten lediglich eine Spezies hiervon, die L-Aminosäuren.

Entsprechend den chemischen Gruppen in der Seitenkette werden die Aminosäuren in unpolare und polare Aminosäuren eingeteilt, die letzteren wiederum in neutrale, saure und alkalische. Eine neutrale polare Gruppe resultiert aus dem Vorhandensein einer $-OH$ - oder $-SH$ -Gruppe in der Seitenkette. Die saure Wirkung der Gruppe $-COOH$ beruht darauf, dass das Proton H^+ in einer alkalischen wässrigen Lösung (die arm ist an Protonen) abgegeben werden kann, so dass die negativ geladene Gruppe $-COO^-$ entsteht. Umgekehrt kann die alkalische Gruppe $-NH_2$ in der Seitenkette in einer sauren wässrigen Lösung (die reich ist an Protonen) ein Proton aufnehmen, so dass die positiv geladene Gruppe $-NH_3^+$ resultiert. Die Summe der polaren Effekte der Seitenketten ist von fundamentaler Bedeutung für die Löslichkeit der zu einem Protein kombinierten Aminosäuren, worauf weiter unten noch eingegangen wird.

8 der 20 proteinogenen Aminosäuren kann der menschliche Organismus nicht selbst aufbauen, wir sind darauf angewiesen, diese mit der Nahrung aufzunehmen, da sie in verschiedenen Funktionen für Stoffwechselvorgänge auch als Einzelmoleküle lebensnotwendig sind. Der Gehalt an diesen essentiellen Aminosäuren bestimmt den Wert eines Proteins als Lebensmittel (biologische Wertigkeit).

Die Peptidbindung

Die Carboxylgruppen können mit den α -Aminogruppen anderer Aminosäuren unter bestimmten Bedingungen nach einer Wasserabspaltung eine chemische Bindung eingehen, wodurch im Prinzip eine unendlich lange Kette aus Kohlenstoff- und Stickstoffatomen entstehen kann. Hierbei wiederholt sich die Gruppierung $-NH-CO-CHR-$; den Abschnitt $-NH-CO-$, der durch die Reaktion zweier Aminosäuren entsteht, nennt man Peptidbindung (Abb. 3). Je nach der Anzahl der Aminosäurebausteine entstehen hierbei Verbindungen, die man als Dipeptide, Tripeptide, Oligopeptide (ca. 2-10 Aminosäuren), Polypeptide (ca. 10-100 Aminosäuren) oder Proteine (ab etwa 100 Aminosäuren) bezeichnet. Bei einer Kettenlänge von 100 Aminosäuren ergeben sich 20^{100} Möglichkeiten der unterschiedlichen Verknüpfung, dies entspricht einer Zahl von 10^{130} , einem astronomisch hohen Wert. Die meisten natürlich vorkommenden Proteinketten enthalten zwischen 50 und 2000 Aminosäuren.

Die Strukturhierarchie der Proteine

Die lineare Abfolge der Aminosäuren (Primärstruktur), die übrigens durch eine entsprechende Anordnung von Nukleotiden in den Nukleinsäuren bestimmt wird, ist charakteristisch für ein bestimmtes Proteinmolekül mit einer bestimmten Funktion. Für das Verständnis der Funktion von Proteinen ist jedoch das Wissen um die räumliche Struktur der Moleküle Voraussetzung, die sich auf der Basis der Primärstruktur, der Wechselwirkung der der Kettenglieder untereinander, der Wechselwirkung kompletter Proteinstränge untereinander sowie eventuell

auch aufgrund der Integration von Nicht-proteinkomponenten ergibt. Während die Primärstruktur ausschließlich durch starke kovalente Bindungen (sog. Atombindungen) zustande kommt, spielen diese bei der Entstehung der räumlichen Struktur bis auf eine Ausnahme keine Rolle. Bei der räumlichen Anordnung werden schwächere Kräfte (sog. schwache Wechselwirkungskräfte) wirksam, die wie die Wasserstoffbrückenbindung auf einer ungleichmäßigen Ladungsverteilung in den Molekülen beruhen (s. weiter unten). Unter geeigneten Umständen können unter Stabilisierung durch Wasserstoffbrückenbindungen geordnete regelmäßige Faltungen der Polypeptidkette auftreten. Falls diese Wechselwirkungen zwischen nahe benachbarten Aminosäuren auftreten, entsteht eine Spirale mit der Peptidkette als „Rückgrat“, eine sog. Helixstruktur (Abb. 4). Sind Wasserstoffbrücken zwischen unterschiedlichen Polypeptidketten oder weiter auseinander liegenden Teilstücken einer Kette bestimmend, entsteht eine Faltblattstruktur (Abb. 5). Während diese Sekundärstrukturen oft nur in Teilabschnitten der Polypeptidkette oder bisweilen überhaupt nicht realisiert sind, wird die Tertiärstruktur als großräumige dreidimensionale Struktur immer ausgebildet. Sie wird fixiert durch die bereits bei den Sekundärstrukturen erwähnten schwachen Wechselwirkungskräfte sowie in diesem Fall als einzigem kovalentem Bindungstyp die Disulfidbrücke, die sich zwischen zwei Molekülen der Aminosäure Cystein bilden kann (Abb. 6). Eine Quartärstruktur ist gegeben, wenn ein Protein aus mehreren Untereinheiten zusammengesetzt ist. Dies können identische oder verschiedene Proteinketten, Metallionen oder über Atombindungen angebundene chemisch andersartige bioaktive Gruppen sein (Abb. 7).

Systematische Einteilung der Proteine

Eine systematische Einteilung der variantenreichen Spezies der Proteine kann nach einer Vielzahl von Gesichtspunkten geschehen und wird sich am Schwerpunkt der jeweiligen Interessen orientieren: z. B. nach Form (rund, länglich), Zusammensetzung (nach den vorhandenen Nicht-

Protein- bzw. prosthetischen Gruppen), Größe, Löslichkeit, Funktion, Wirkungsort oder Aminosäuresequenzen.

Verbreitet ist die Einteilung in die wasserunlöslichen Faser- bzw. Skleroproteine einerseits und die kugeligen oder ellipsoiden globulären bzw. Sphäroproteine andererseits, die in Wasser oder verdünnten Salzlösungen löslich sind. In beiden Gruppen können sowohl Helix- als auch Faltblattstrukturen vorkommen. Zu den globulären Proteinen gehören die wasserlöslichen Albumine und die wasserunlöslichen, aber in verdünnten Salzlösungen löslichen Globuline.

Eine andere Einteilungssystematik nimmt Bezug auf die Integration prosthetischer Gruppen, die sowohl über starke Atombindungen an die Seitenketten, Ionenbindungen oder über schwache Wechselwirkungskräfte (polare Gruppen) gebunden sein können.

Wenn diese prosthetische Gruppe einen organischen Farbstoff enthält, spricht man von **Chromoproteinen**. Die bekanntesten Beispiele sind das Myoglobin, das die Fleischfarbe bedingt und das Hämoglobin der roten Blutkörperchen. Das Myoglobin ist mit einer Häm-Gruppe verknüpft, die einen stickstoffhaltigen Porphyrinring und ein zentrales Eisenatom enthält. Dieses besitzt sechs Stellen, an denen Bindungspartner andocken können. Vier sind mit den Stickstoffatomen des Porphyrinrings verbunden, die fünfte Bindung koppelt über einen Histidinrest in der Seitenkette das Globin an (Abb. 8). An die sechste Stelle kann reversibel ein Sauerstoffmolekül gebunden werden: Myoglobin fungiert als Sauerstoffspeicher in der Muskulatur. Das Hämoglobin, das als Sauerstoff- und Kohlendioxidtransporter im Blut vorhanden ist, besteht aus vier dem Myoglobin ähnlichen Einheiten, von denen jeweils zwei identisch sind (Abb. 7).

In den **Nucleoproteinen** sind basische Proteine mit Nucleinsäuren über Ionenbindungen vergesellschaftet. Sie kommen in Viren und in Zellbestandteilen vor, der Zellkern z. B. besitzt einen Proteinanteil von 75 %.

In den **Lipoproteinen** sind Fettstoffe (Lipide) und Proteine über schwache Wechselwirkungskräfte aneinander gebunden. Man findet sie z.B. als Plasmaproteine HDL (high density lipoproteins; der Proteinanteil überwiegt) und LDL (low density lipoproteins; der Fettanteil, insbesondere Cholesterol überwiegt) im Blut, wo sie dem Transport von Lipiden im Organismus dienen. Die Proteine dienen in diesem Fall als Löslichkeitsvermittler, denn Lipide als solche sind in wässrigen Medien nicht löslich. Lipoproteine spielen auch eine besondere Rolle als biologisch aktive Moleküle in den Wänden (Membranen) nicht-pflanzlicher Zellen, die aus Lipidschichten bestehen.

Glycoproteine sind zusammengesetzt aus einer Eiweißkomponente und einem Kohlehydrat. Plasmaglycoproteide verleihen z.B. als „Frostschutzmittel“ Fischen in der Antarktis die Fähigkeit, in Salzwasser bei weniger als 0 °C zu überleben. Sie sind auch Bestandteile der Zellmembranen und spielen in dieser Funktion für die Zellerkennung, -differenzierung und -kommunikation eine Rolle.

Fast ein Drittel aller bekannten Proteine benötigt für katalytische Aktivitäten (Beschleunigung chemischer Reaktionen) die Anwesenheit von Metallionen. **Metalloproteine** spielen eine wichtige Rolle in vielen biochemischen Prozessen einschließlich Atmung (Hämoglobin und Myoglobin wurden bereits als Chromoproteine erwähnt), Stoffwechsel der Nahrungsbestandteile, Stickstofffixierung, Photosynthese, Signalübermittlung in Nerven, Muskelkontraktion und dem Schutz vor toxischen und mutagenen Stoffen. Zur letzteren Kategorie gehören Proteine, die imstande sind, toxische Schwermetalle zu binden und sie aus dem Körper zu entfernen. Die Metallionen der Metalloproteine wirken, indem sie entweder Reaktionspartner der Proteine in günstige Positionen bringen, Elektronen reversibel abgeben oder aufnehmen oder mit ihren positiven Ladungen negative Ladungen ausgleichen können. In **Phosphoproteinen** ist zum Zweck des Transports und der Speicherung von Phosphor Phosphorsäure gebunden. Das

bekannteste Beispiel ist das Casein der Milch.

Löslichkeit von Proteinen

Die Löslichkeit eines Stoffes in Wasser hängt ab von seiner Wechselwirkung mit den Wassermolekülen. Wassermoleküle sind polar, d.h. sie sind zwar insgesamt gesehen elektrisch neutral, besitzen jedoch ein positives und negatives Ende bzw. sind Dipole. Da sich entgegengesetzte Ladungen anziehen, werden Wechselwirkungen bzw. Lösungseffekte mit solchen Molekülen auftreten, die entweder als Ionen (geladene Teilchen) oder ebenfalls in Form von Dipolen vorliegen (Abb. 9). In Bezug auf ihre Löslichkeit verhalten sich die Proteine wie die Summe ihrer Bausteine, die Aminosäuren, die, wie dort beschrieben, polare oder unpolare Seitenketten besitzen können. Die Proteinketten sind in einer wässrigen Umgebung normalerweise so angeordnet, dass die Aminosäuren mit polaren Seitenketten an der Oberfläche des Proteins sitzen. Die unpolaren Seitenketten sind, wenn möglich, nach innen orientiert. Die polaren Gruppen, vor allem die positiv oder negativ geladenen, treten in Wechselwirkung mit den Dipolen des Wassers, so dass diese sich in Schichten um das Proteinemolekül lagern (Hydrathülle). Dieses locker gebundene Wasser unterscheidet sich in seinen Eigenschaften von dem des „freien Wassers“ und bleibt auch bei der Isolierung des Proteins an das Protein gebunden. Die Ladungen der funktionellen Gruppen an den Seitenketten addieren sich zu einer Nettoladung. Ein Überschuss von Carboxylgruppen ($-\text{COO}^-$) beispielsweise resultiert in einer negativen Nettoladung. Fügt man der Lösung des Proteins schrittweise in Form einer Säure Protonen hinzu (der pH-Wert sinkt), entstehen aus den negativen Gruppen ungeladene Carboxylgruppen, während aus den ungeladenen Aminogruppen ($-\text{NH}_2$) positiv geladene $-\text{NH}_3^+$ -Gruppen gebildet werden. Schließlich gelangt man an den Punkt, wo sich negative und positive Ladungen am Protein gegenseitig aufheben (am sog. isoelektrischen Punkt), so dass die elektrostatische Abstoßung der gleich geladenen Moleküle verschwindet. Es wird ein

Minimum der Löslichkeit erreicht, eventuell flockt das Protein aus. Ein entsprechender Vorgang, nur unter umgekehrten Vorzeichen spielt sich ab, wenn aus der Lösung eines Proteins mit positiver Nettoladung (mit einem Überschuss an $-\text{NH}_3^+$ -Gruppen) Protonen abgezogen werden (z.B. durch allmähliche Zugabe einer Lauge, wobei der pH-Wert ansteigt). Die Anzahl der $-\text{NH}_3^+$ -Gruppen verringert sich, die der aus ungeladenen Carboxylgruppen gebildeten $-\text{COO}^-$ -Gruppen steigt an, bis am isoelektrischen Punkt das Proteinmolekül keine Ladung mehr trägt. Die isoelektrischen Punkte sind charakteristische Größen der Proteine. Beispielsweise besitzt Myosin, ein fibrilläres Protein, das den Hauptanteil des Muskelproteins darstellt, einen isoelektrischen Punkt von ca. 5, d. h. bei pH 5 verliert das Protein einen Teil seiner Hydrathülle, die Moleküle rücken näher zusammen. Wegen der Schwerlöslichkeit des Proteins ist ein Ausflocken nicht zu beobachten, jedoch geht an diesem Punkt auch die Fähigkeit des Muskelweißes verloren, innerhalb eines lockeren Netzwerks eine beträchtliche Menge locker gebundenen Wassers zu beherbergen, die zusätzlich zum Hydratwasser vorhanden ist und dieses an Volumen deutlich übertrifft. Das Wasserbindungsvermögen und die Quellfähigkeit von ungesalzenem Fleisch erreicht deshalb an diesem Punkt ein Minimum.

Weiterhin wird die Löslichkeit der Proteine von der Salzkonzentration bestimmt. Die Ionen von gering konzentrierten Salzen umgeben jeweils die entgegengesetzt geladenen Seitenkettengruppen der Proteine, verringern die Wirkung ihrer Ladung und damit der Anziehungskraft nach außen und somit die Tendenz der Moleküle zu verklumpen und auszuflocken. Die Löslichkeit bzw. der „Einsalzeffekt“ nimmt mit steigender Salzkonzentration zu, bis eine Konzentration erreicht wird, wo der Aufbau von Hydrathüllen der Ionen mit dem der Proteine in Konkurrenz bezüglich der hierfür verfügbaren Wassermoleküle tritt. Dadurch können auch unpolare Seitenketten an die Oberfläche der Proteine gelangen. Weitere Salzzugaben führen dann zu einem Abbau des Einflusses der polaren Wechselwirkungen der Proteine mit

den Wasserdipolen bzw. zum Rückgang der Löslichkeit, dem „Aussalzeffekt“. Im Zusammenhang mit Fleisch kommt der „Einsalzeffekt“ zum Tragen, wenn beim Hinzufügen von Koch- oder Pökelsalz ein Teil des ansonsten schwerlöslichen Muskelweißes (myofibrilläres Eiweiß) in Lösung geht.

Denaturierung von Proteinen

Die Einwirkung von pH-verändernden Stoffen und Salzen kann in Abhängigkeit von ihrer Konzentration und der Art des Proteins auch weiter reichende Folgen haben als Löslichkeitseffekte, nämlich Veränderungen der Proteinstruktur. Diese Strukturänderungen, die oft mit einer Verringerung der Löslichkeit („Koagulation“), Veränderungen der physikalischen und chemischen Eigenschaften und einem weitgehenden Verlust der biologischen Wirksamkeit einher gehen, nennt man Denaturierung. Sie entspricht dem Übergang von einem hoch geordneten (nativen) Zustand in einen anders geordneten (denaturierten) Zustand. Dies betrifft vor allem die Tertiär- und Quartärstruktur, bei irreversiblen Denaturierungen oftmals auch die Sekundärstruktur. Außer durch den Zusatz von Salzen (besonders wirksam sind Schwermetallsalze) oder pH-Veränderungen können sie auch durch den Zusatz organischer Lösungsmittel, Detergentien (oberflächenaktive Substanzen) oder durch Erhitzen zustande kommen. Dieser Effekt wird genutzt bei der Sterilisierung und der Konservierung von Lebensmitteln, da auch die Eiweißstoffe von Mikroorganismen (in unterschiedlichem Maße) gegenüber diesen Einwirkungen sensibel sind: Hitzebehandlung von Konserven, bei niedrigen pH-Werten stabilisierte Fleisch-, Fisch- und Milcherzeugnisse sowie zahlreiche pflanzliche Nahrungsmittel, Konservierung durch Salz oder Alkohol. Beim Erhitzen von ungepökelttem Fleisch wird der Muskelfarbstoff Myoglobin denaturiert, was einen Farbumschlag nach grau zur Folge hat. Andere Beispiele sind das Gerinnen der Milch in saurem Milieu (Ausflocken von Casein) und das Hartwerden von Eiern beim Erhitzen. Bei einer reversiblen Denaturierung werden nicht-kovalente Bindungen gelöst, bei der irreversiblen

zusätzlich auch kovalente Bindungen wie Disulfidbrücken.

Es konnte experimentell nachgewiesen werden, dass sich komplett aufgefaltete (denaturierte) Proteine nach Einstellung geeigneter Bedingungen spontan wieder in ihre ursprüngliche Struktur zurückfallen. Man geht davon aus, dass die Primärstruktur unter gegebenen äußeren Bedingungen (Temperatur, Lösungsverhältnisse) die dreidimensionale Struktur diktiert, wobei die Tendenz zur Orientierung der unpolaren Gruppen hin zum Proteininneren und der polaren nach außen eine wesentliche Rolle spielt. Unterstützt wird diese Selbstorganisation durch Hilfsproteine (molekulare Lotsen), die fehlerhafte Entwicklungen der Faltung korrigieren können.

Funktionen der Proteine

Die in der Einleitung angedeutete überraschende Bedeutung der Proteine für das Leben bzw. die Ernährung ist die Folge einer Vielzahl von Aufgaben und Funktionen innerhalb des Organismus, die bei der Vorstellung des Aufbaus und der Eigenschaften der Proteine teilweise bereits angeklungen sind.

Ohne hierbei selbst verbraucht zu werden, beschleunigen Proteine als sog. **Enzyme** (biologische Katalysatoren) chemische Reaktionen, bzw. machen diese unter den Bedingungen der Zelle überhaupt erst möglich. Die Zellen produzieren alle hierfür notwendigen Enzyme selbst. Derzeit sind ca. 4000 bekannt, die jedoch nicht zu jeder Zeit in jeder Zelle vorhanden sein müssen. Die pro Zeiteinheit umgesetzte Anzahl von Substratmolekülen (das sind die umgesetzten Reaktionspartner) eines Enzyms hängt von den jeweiligen Bedingungen ab, wird jedoch wesentlich von seiner jeweiligen Funktion bestimmt. Die Skala reicht von sehr langsamen Molekülen (Lysozym, das als weit verbreitetes Bakterien zerstörendes Enzym Moleküle in deren Zellmembran spaltet, braucht etwa 2 Sekunden für einen derartigen Vorgang) bis zu extrem schnellen (Katalase zersetzt ca. 40 000 000 Moleküle des Zellgifts Peroxid pro Sekunde).

Charakteristisch ist die große Spezifität der Enzyme hinsichtlich der Identität der umgesetzten Substrate und der Reaktionsprodukte, für die der bekannte Schlüssel-Schloss-Vergleich (Abb. 10) geprägt wurde. An der die Reaktion fördernden (aktiven) Stelle der Oberfläche des Enzyms existieren (vor allem als Folge der Sekundär- und Tertiärstruktur) Strukturen in der Form von Einkerbungen oder Taschen, deren Form der des Substrats exakt als Negativform entspricht (komplementär ist). Das selektive Andocken der Substratmoleküle an diese geometrische Passform wird noch optimiert durch eine Anordnung von Aminosäureresten an der Bindungsstelle, die ein Gegenstück zu von den Atomen des Substrats ausgeübten Wechselwirkungskräften darstellen. Falls zwei Moleküle miteinander reagieren, können sie mittels dieser Methode in einer optimalen geometrischen Position zueinander fixiert werden. Moleküle, die sich in Form oder Verteilung ihrer funktionellen Gruppen vom Substrat unterscheiden, können vergleichsweise nicht gut oder gar nicht an das Enzym binden und damit auch nicht in Reaktion treten.

Die chemische Aktivität bzw. die biologische Funktion als solche geht jedoch häufig (in ca. 50 % der Fälle) nicht von den entsprechenden Stellen des Proteins aus, sondern es können zusätzlich sog. Cofaktoren erforderlich sein. Dies können Metallionen oder organische Moleküle (Coenzyme) sein, wobei viele Organismen selbst nicht in der Lage sind, letztere herzustellen. Sie müssen vielmehr als solche oder als chemische Vorstufen (Vitamine) durch die Nahrung aufgenommen werden. Der chemisch aktive Komplex wird Holoenzym genannt, der nach dem Entfernen des Cofaktors verbleibende Rest des zusammengesetzten Enzyms Apoenzym.

In Bezug auf ihren Namen sind Enzyme meist an der Endsilbe -ase zu erkennen, die an den Namen des Substrates oder/und an einen Begriff angehängt wird, der die katalytische Wirkung beschreibt, z. B. die Proteine abbauenden Proteasen oder die Fette spaltenden Hydrolasen, die präziser auch als Lipasen bezeichnet werden können.

Die humoral, auf dem Weg über Körperflüssigkeiten erfolgende Antwort des Immunsystems auf einen Angriff von Antigenen wie Viren, Bakterien und Zellen von anderen Organismen besteht in der Bildung von sog. Antikörpern. Das sind Glycoproteine (**Immunglobuline**), in denen ebenfalls spezifische Oberflächenstrukturen eine wesentliche Rolle hinsichtlich der Differenzierung und Bindung von „körpereigenem“ und „fremdem“ Material spielen.

Viele Oligopeptide besitzen als **Hormone und Regulatoren** biochemischer Prozesse große Bedeutung. Somatotropin fördert das Knochenwachstum und den Proteinaufbau in der Muskulatur (anabole Wirkung). Die in den Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildeten Hormone Glucagon und Insulin besitzen die Fähigkeit, den Blutzuckerspiegel zu steigern bzw. zu senken.

Eine Vielzahl natürlicher **Toxine** besitzt eine Peptidstruktur. Dazu zählen Schlangengifte, Bienengift, das Gift des Grünen Knollenblätterpilzes, die Botulinustoxine von *Clostridium botulinum* und das Tetanustoxin.

Erst vor wenigen Jahren entdeckte man, dass Proteine auch als infektiöse Krankheitserreger auftreten können, man macht **Prionen** („proteinartige infektiöse Partikel“) für Krankheiten wie Scrapie (bei Schafen und Ziegen), BSE, CWD (bei Hirschen), Kuru und das Creutzfeld-Jakob-Syndrom (CJD) sowie die „neue Variante CJD“ des Menschen verantwortlich. Dieses Glycoprotein, von jedem Organismus in einer ungefährlichen löslichen Form in Nervenzellen produziert, kann durch ein Molekül der infektiösen Variante nach Anlagerung in dessen Form gezwungen und damit selbst infektiös werden. Aufbauend auf Veränderungen der Sekundärstruktur (das abnormale Prion besitzt im Gegensatz zur Normalform einen erheblichen Anteil an Faltblattstruktur) resultiert eine fehlerhafte Faltung und eine Zusammenlagerung aller „umgebauten“ Moleküle zu einer unlöslichen Variante, was die ordnungsgemäße Funktion der Nervenzelle stört. Unterschiede in der Zusammensetzung der beiden Varianten (in der Primär-

struktur) konnten nicht gefunden werden (Abb. 11).

Strukturproteine gehören zu den fibrillären Proteinen und erfüllen vor allem im tierischen Organismus Schutz- und Stützfunktionen. Die Faserstruktur hat große mechanische Festigkeit und geringe Löslichkeit zur Folge, zumal die faserförmigen Sekundärstrukturen häufig noch durch stabile Atombindungen miteinander verbunden sind. Oft existieren deutliche Unterschiede zu anderen Proteinen in der Aminosäurezusammensetzung. Das Keratin der Haare enthält bis zu 20 % das schwefelhaltige Cystein, das Kollagen ist reich an Glycin, Prolin und Hydroxyprolin. Letztere (nicht proteinogene!) Aminosäure ist nahezu spezifisch für Kollagen und trägt zum Aufbau einer sog. Tripelhelix (Abb. 12) bei, einer besonders stabilen Struktur, in der drei Helices seilartig miteinander verdrillt sind. Wie bei Tauen und Kabeln ist hierbei die Drillrichtung des übergeordneten Faserbündels entgegengesetzt. Kollagen ist mit einem Drittel der Proteinmasse von Wirbeltieren deren häufigstes Protein. Nur durch das Skleroprotein Kollagen können große Tierkörper in ihrem Aufbau gestützt werden. Aus ihm bestehen die u.a. die Sehnen und der Halteapparat der Zähne sowie auch die Wände der Schlagadern. Da Vitamin C als Cofaktor für das zur Synthese des Kollagens notwendige Enzym fungiert, treten bei einem Mangel an diesem Vitamin krankhafte Veränderungen des Bindegewebes mit Gewebeblutungen, Blutergüssen und lockeren Zähnen auf (typische Symptome der Mangelkrankheit „Skorbut“). Das Protein ist bezüglich seiner biologischen Wertigkeit minderwertig, da essentielle Aminosäuren fehlen. Dies gilt auch für Gelatine, die durch längeres Kochen aus Kollagen entsteht. Das in elastischen Geweben wie Lunge, Blutgefäßen und Bändern zu findende Protein Elastin ist ein gummiartiges, hochdehnbares Material, welches bis auf seine zwei- bis dreifache Ausgangslänge gedehnt werden kann; jedoch nur einen Bruchteil der Festigkeit von Kollagen besitzt. Eine Sekundärstruktur ist nicht erkennbar; man nimmt an, dass die fehlende Ordnung dem elastischen Gewebe die außerordentlich große

Dehnbarkeit verleiht. Im Gegensatz zu Kollagen ist das Elastin ein extrem unlösliches Material. Die Keratine stellen die Gerüstsubstanz für Haare, Wolle, Hörner, Nägel und Federn dar.

Proteine sind der Hauptbestandteil von Muskelgewebe, dessen Kontraktion durch die ineinander gleitenden Bewegungen von Proteingerüsten zustande kommt. Das gleiche Prinzip und die gleichen molekularen Grundlagen gelten auch für andere Arten der **koordinierten Bewegung**, wie die Wanderung der Chromosomen während der Zellteilung oder die Fortbewegung der Samenzellen mit Hilfe ihrer Geißeln. Die Myofibrillen dieser Bewegungs-

apparate enthalten in Wasser unlösliche Proteine, die sich aufgrund unterschiedlicher Löslichkeit in Salzlösungen auftrennen lassen. Myosin ist ein fibrilläres Protein mit den längsten bekannten Polypeptidketten, das bei Wirbeltieren fast ausschließlich den Grundstoff der sog. dicken Filamente bildet. Zusammen mit Actin bewirkt es als Actomyosinkomplex die Kontraktion der Muskeln. Actin ist ein Protein, das bei Mehrzellern überall und in großen Mengen vorkommt, es ist der Hauptbestandteil der sog. dünnen Filamente. Daneben dient ein Komplex aus Troponin und Tropomyosin in den dünnen Filamenten der Steuerung der Muskelkontraktion.

Weiterführende Literatur

Voet, D., Voet, J.G.: Biochemie (dt. Übersetzung). VCH, Weinheim (1992)

Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Watson, J.D.: Molekularbiologie der Zelle (dt. Übersetzung). VCH, Weinheim (1986)

Hamaguchi, K.: The protein molecule. Conformation, stability and folding. Springer Verlag (1992)

Berg, J.M., Stryer, L., Tymoczko, J.L.: Biochemie. Spektrum Akademischer Verlag (2003)

Wrba, H., Pecher, O.: Enzyme. Ecomed (1998)

Zu dem grundlegenden Thema „Proteine“ bietet das Internet eine Fülle von zuverlässigen Informationen, z.B.:

<http://www.organik.uni-erlangen.de/vostrowsky/natstoff/naturstoffe.html>

<http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/d17/17d.htm>

Proteinstrukturen können bei der Protein Data Bank (<http://pdb.ccdc.cam.ac.uk/pdb/>) abgerufen werden. Mit entsprechender Software sind „dreidimensionale“ Bewegungen der Molekülmodelle auf dem Bildschirm möglich.

Bildnachweise beim Autor.

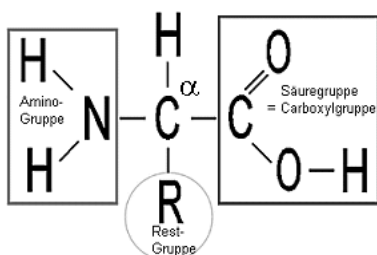
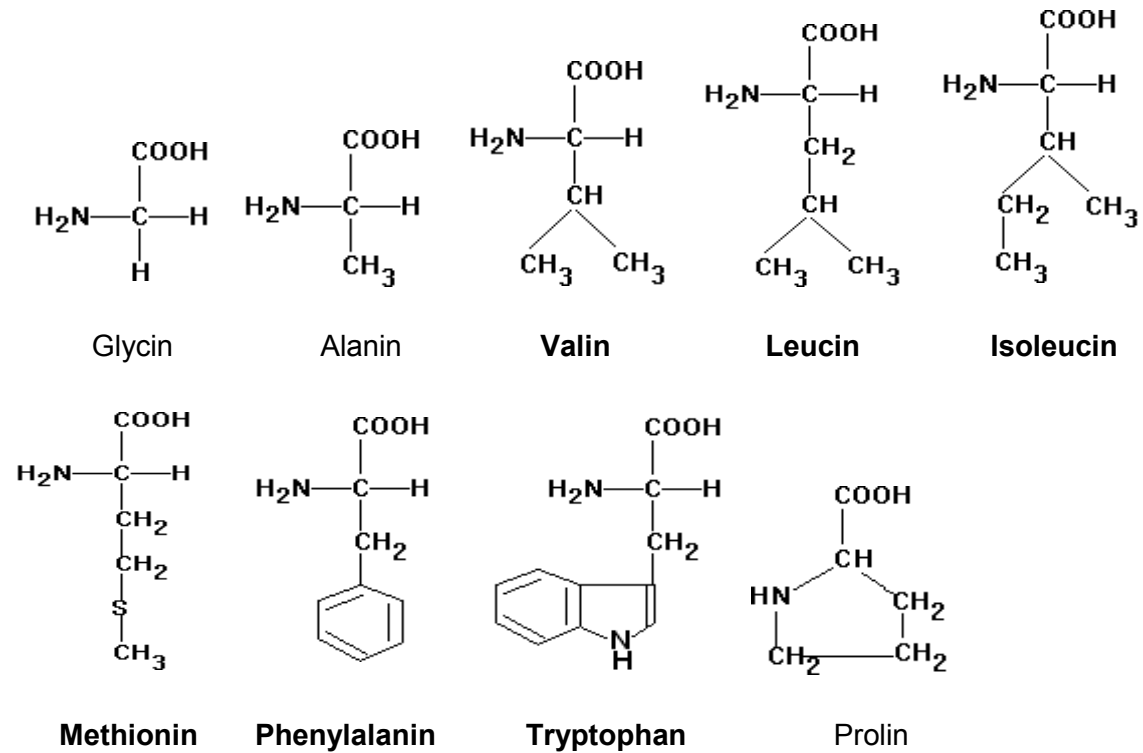
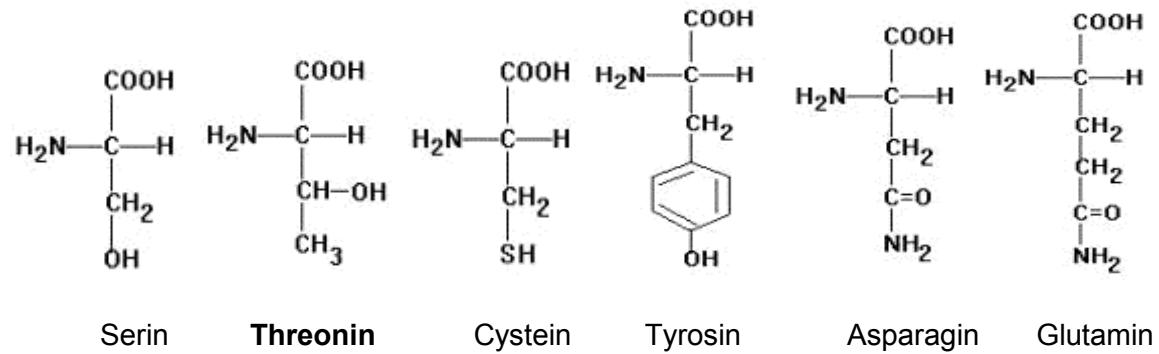


Abb. 1: Allgemeine Strukturformel einer α -Aminosäure

Aminosäuren mit **unpolaren** Seitengruppen



Aminosäuren mit **ungeladenen polaren** Seitenketten



Aminosäuren mit **geladenen polaren** Seitenketten

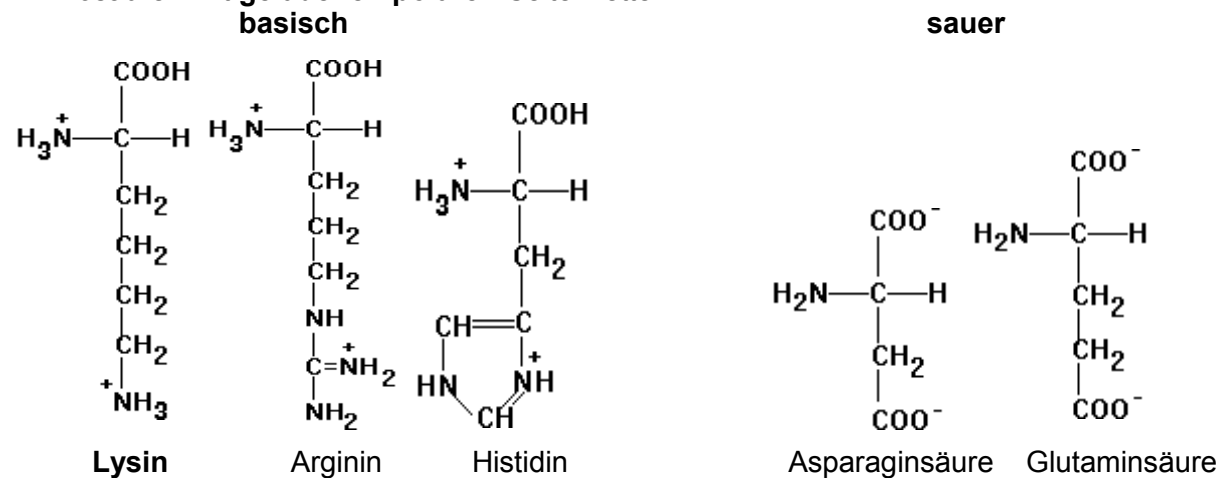


Abb. 2: Die 20 proteinogenen Aminosäuren, differenziert nach ihrer Polarität; die 8 essentiellen Aminosäuren sind **fett gedruckt**

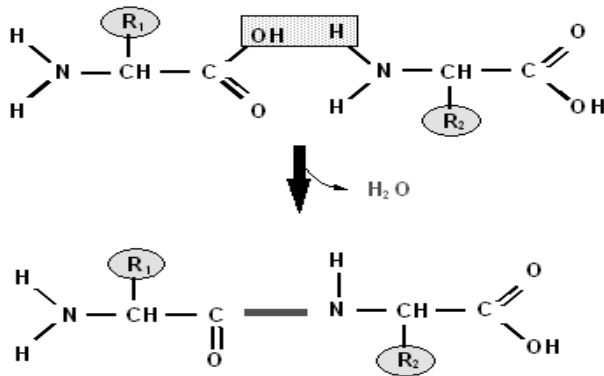


Abb. 3: Peptidbindung zwischen zwei Aminosäuren mit den Seitenketten R_1 und R_2

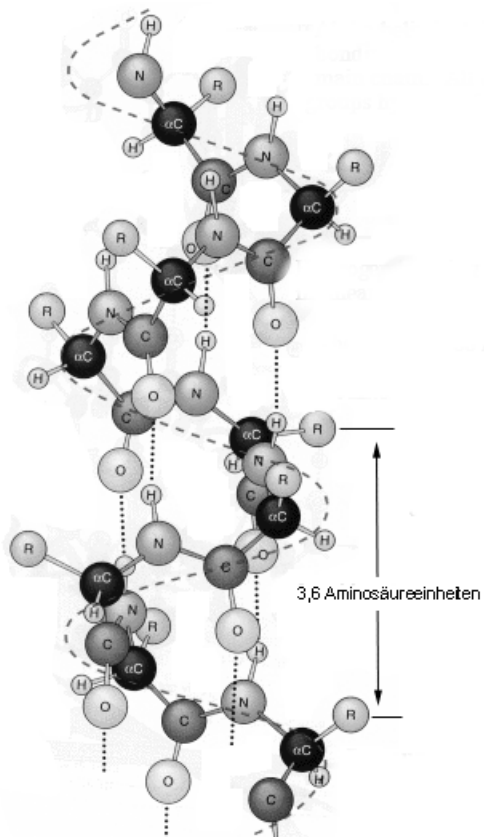


Abb. 4: α -Helix. Wasserstoffbrücken zwischen C=O und NH-Gruppen längs der Ketten. Die Seitenketten R stehen radial zur Schraubenachse

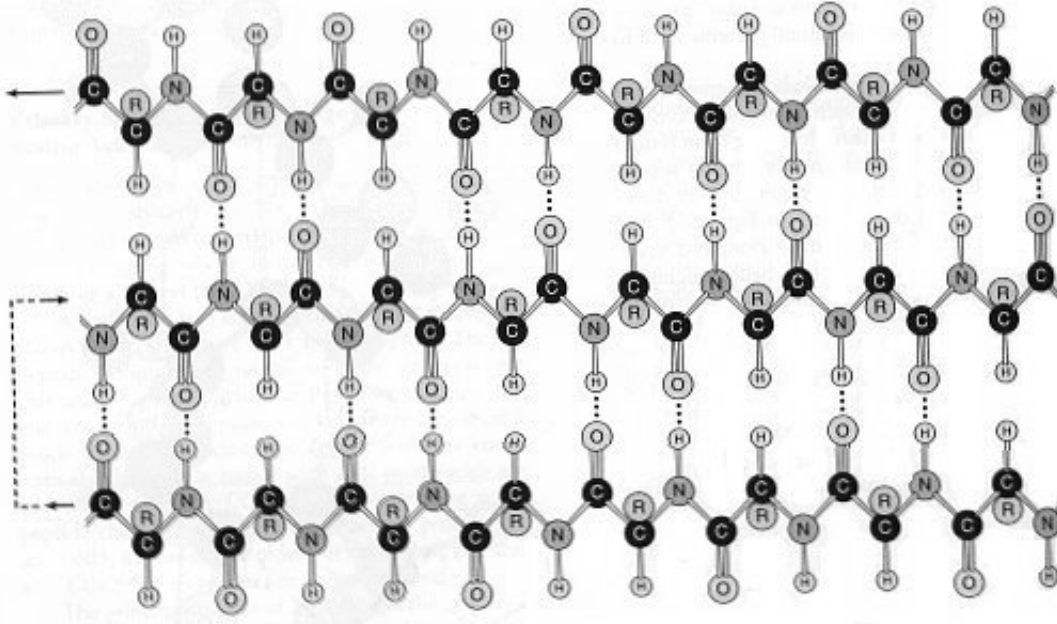


Abb. 5: β -Faltblattstruktur. Wasserstoffbrücken zwischen C=O und NH-Gruppen senkrecht zu den Ketten. Die Reste R ragen aus der Faltblattebene nach oben und unten heraus

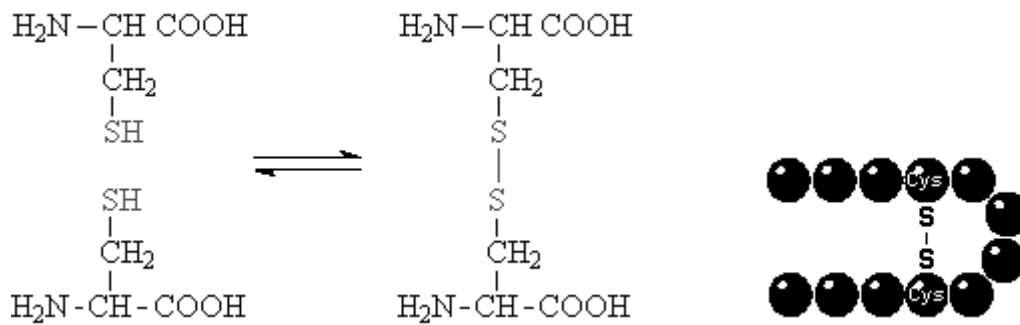


Abb. 6: Bildung einer Disulfidbrücke aus zwei Molekülen Cystein und Faltung einer Peptidkette

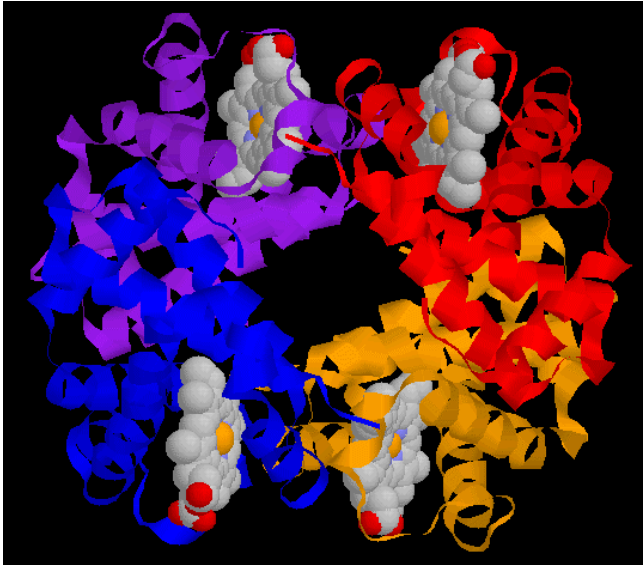


Abb. 7: Hämoglobinmolekül mit je vier Untereinheiten und Häm-Gruppen

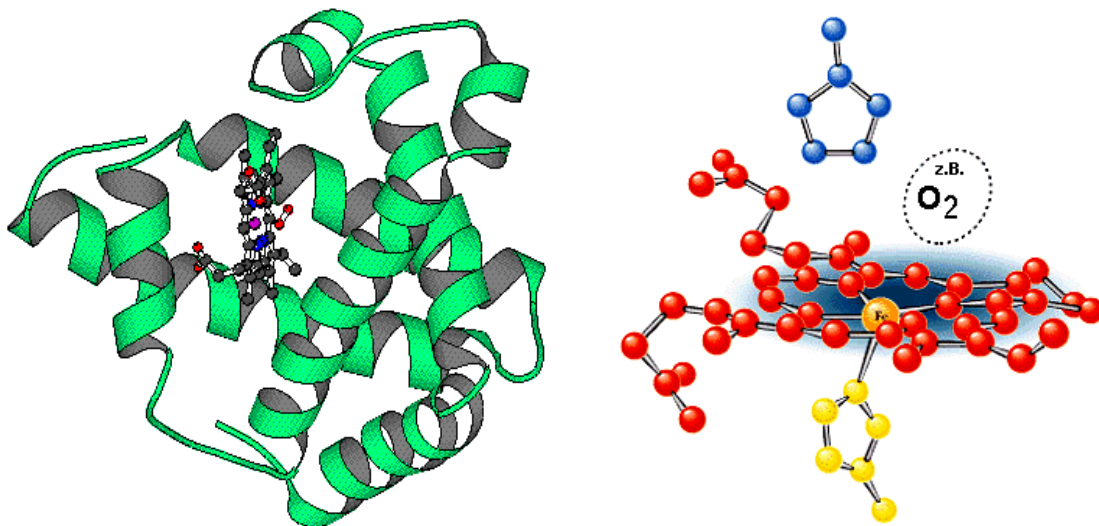


Abb. 8: Myoglobin. Links Protein mit prosthetischer Gruppe, rechts Porphyrinring mit Eisenatom und angelagertem Sauerstoffmolekül

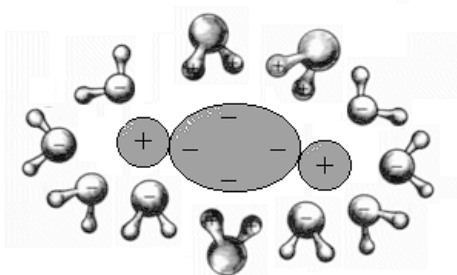


Abb. 9: Orientierung der Dipole von Wassermolekülen um ein Molekül mit positiven und negativen Ladungszentren

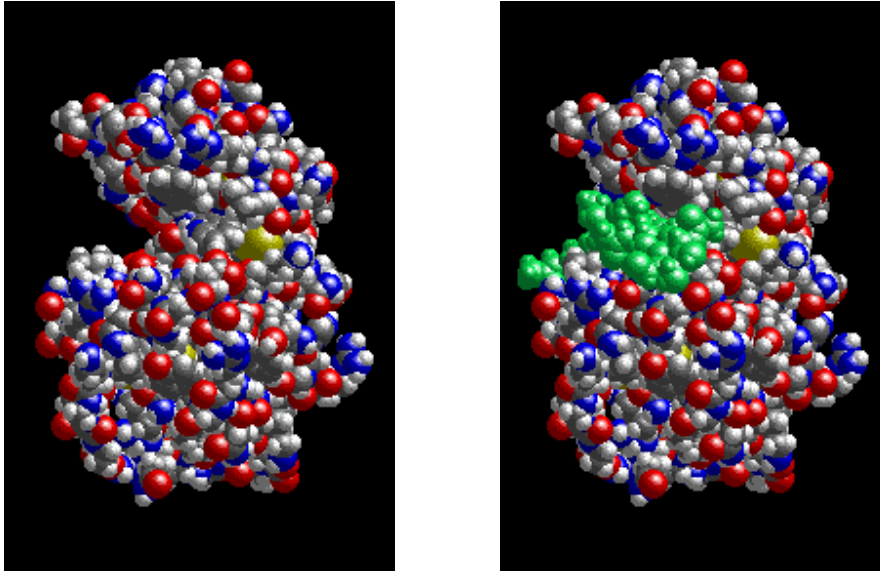


Abb. 10: In der am linken Rand des Enzymmolekülmodells erkennbaren Spalte (linkes Bild) wird ein passgenaues Substratmolekül gebunden (rechtes Bild) und umgesetzt

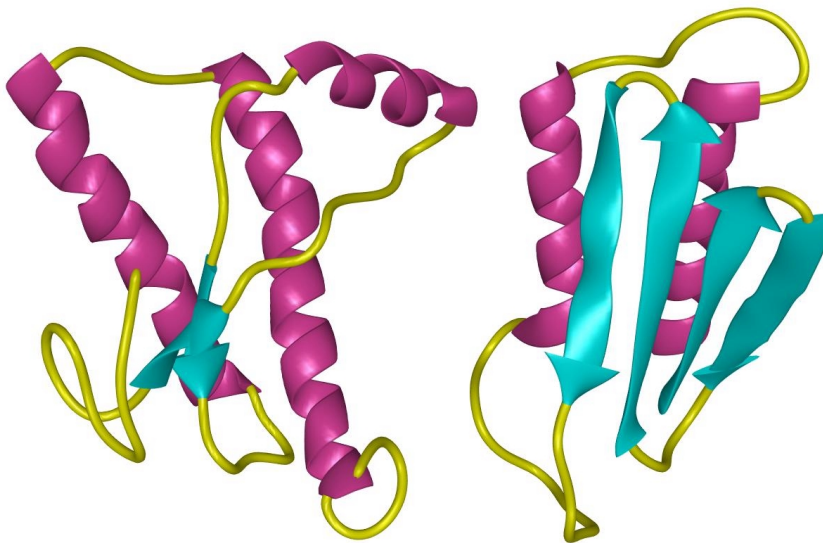


Abb. 11: Normales zelluläres Prionenprotein PrP^C (links), Scrapieerreger PrP^{Sc} (rechts)

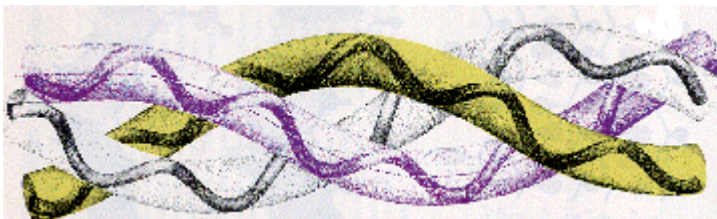


Abb. 12: In der Kollagenstruktur sind drei Helices miteinander verdreht

