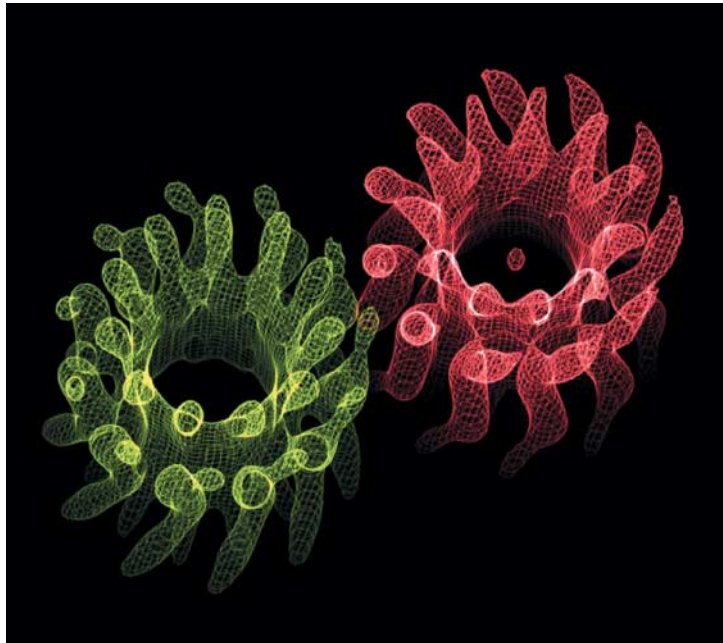


Teil II: Struktur und Funktion von Proteinen



Eine Zelle bildet zu einem gegebenen Zeitpunkt ihres Lebens vielleicht 10 000 verschiedene Proteine, deren Kopienzahl von einigen wenigen bis zu mehreren Millionen Exemplaren reichen kann. Eine „ausgewachsene“ eukaryotische Zelle kann Milliarden Proteine ihr eigen nennen; der menschliche Körper bringt es auf ungefähr 10^{22} Proteine! Man bezeichnet diesen Proteinbestand als Proteom. So weit wie diese zahlenmäßige Bandbreite ist auch das Aufgabenspektrum der Proteine: Wie wir sehen werden, sind Proteine exakt gebaute molekulare Maschinen, die andere Moleküle erkennen, binden, transportieren und verändern können. Sie sind imstande, die verschiedensten Signale aufzunehmen, zu verarbeiten und weiterzuleiten. Bestimmte Proteine können die Energie des Sonnenlichts umsetzen in für einen Organismus nutzbare Energieformen, welche es dann anderen Proteinen erlauben, chemische oder mechanische Ar-

Stukturmodell eines biologischen Rotors. Das Protein sitzt in der Plasmamembran des Bakteriums *Ilyobacter tartaricus* und liefert durch seine Drehung die notwendige Energie zur Bildung von ATP. Der Rotor hat einen Durchmesser von ungefähr 5 nm und ist aus elf identischen Untereinheiten aufgebaut, die cytosolische (rot) bzw. periplasmatische Domänen (grün) besitzen. Freundliche Überlassung von Janet Vonck, Werner Kühlbrandt (Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt a.M.) und Peter Dimroth (ETH Zürich).

beit zu leisten. Trotz der funktionellen Vielseitigkeit dieser Biomoleküle arbeiten die individuellen Proteine mit hoher Präzision an ihren jeweiligen spezifischen Aufgaben. *Die Funktionalität eines Proteins ist maßgeblich durch seine räumliche Struktur bestimmt.* Deshalb beginnt dieser Teil – nach einem einleitenden Rundgang durch die Welt der Proteine – mit einer detaillierten Betrachtung der „Proteinarchitektur“ und den experimentellen Methoden, die man bei der Erforschung von Proteinen anwendet. Anschließend werden wir Proteine in unterschiedlichen Aufgabenfeldern kennen lernen: Mit einfachen „Baustoffproteinen“ beginnend, gelangen wir über Motorproteine und Transportproteine zu den Enzymen als „chemischen Werkzeugen“ der Zelle.


Schließlich betrachten wir, wie man der verwirrenden Proteinviefalt Herr zu werden und evolutionäre Zusammenhänge aufzudecken versucht.

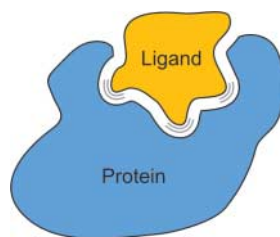
Proteine – Werkzeuge der Zelle

4

Bevor wir uns im Detail mit ihrer Struktur und Funktion auseinander setzen, soll in diesem Kapitel ein erster Einblick in die Welt der Proteine gegeben werden. Diese erste Inspektion des molekularen „Maschinenparks“ kann natürlich nur punktuell und in keiner Weise umfassend sein. Dennoch sind die gewählten Beispiele nicht beliebig, sondern sollen die Bedeutung der Proteinstruktur und ihrer Dynamik für die Funktion herausstellen.

4.1 Liganden binden an Proteine und verändern deren Konformation


Proteine sind die „kommunikativsten“ Biomoleküle: Eine ihrer Hauptaufgaben besteht darin, andere Moleküle zu erkennen und zu binden. Oft reagieren sie auf ein solches Bindungsereignis, verändern das gebundene Molekül oder lösen Folgereaktionen aus, indem sie mit einem dritten Molekül in Kontakt treten. Proteine sind nicht beliebig in ihrer „Partnerwahl“, sondern hochgradig selektiv. Zu diesem Zweck hat jedes Protein ein unverwechselbares Oberflächenprofil, das durch die Seitenketten seiner Aminosäurereste geprägt wird. *Durch die enorme kombinatorische Vielfalt von Aminosäureresten in der Proteinsequenz kann die Oberfläche praktisch jede denkbare Form annehmen, die zur Erkennung und Bindung von Substanzen geeignet ist.* Man nennt Bindungspartner der Proteine allgemein Liganden (lat. *ligare*, binden) . Liganden können Kohlenhydrate, Nucleotide und Lipide, Nucleinsäuren, aber auch andere Proteine oder Xenobio-




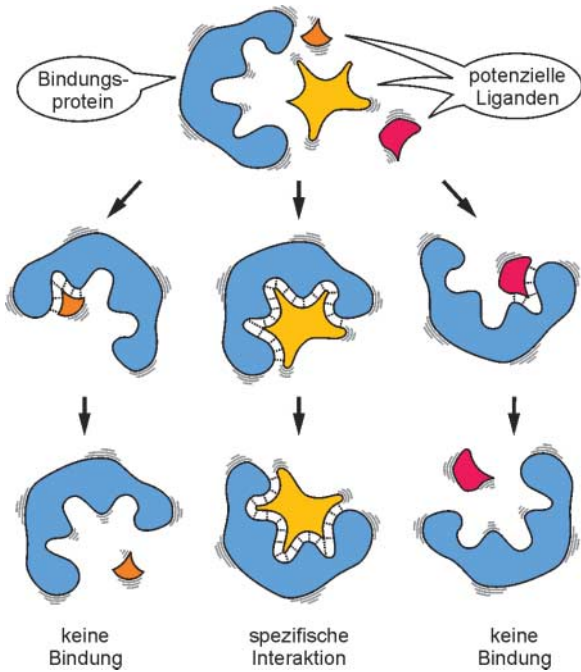
4.1 Bindungsstellen von Proteinen. Die Ausbildung komplementärer Oberflächen erlaubt Proteinen, Liganden spezifisch zu erkennen und zu binden.

tika – also körperfremde Stoffe wie etwa Arzneimittel – sein. Häufig binden Liganden in Vertiefungen der Proteinoberfläche; oft sind es Schleifenstrukturen, die den passenden Liganden mit „Fingerspitzen“ anfassen (Abbildung 4.1). Prominentes Beispiel dafür sind die Antikörper der menschlichen Immunabwehr, deren Konturen so vielfältig sein können, dass sie praktisch jedes Molekül der belebten oder unbelebten Welt binden können.

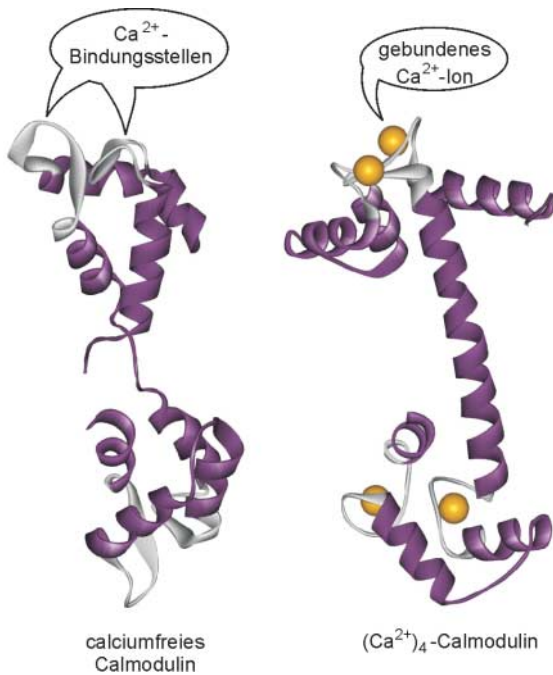
Die Kräfte, die bei der Ligandenbindung wirken, sind meist relativ schwach: Proteine sollen Liganden nur vorübergehend binden und auch wieder „loslassen“ können. Kräfte wie ionische Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken und van-der-Waals-Kräfte dominieren daher bei der Ligandenbindung (Abbildung 4.2). Dabei wird im Falle des passenden, „kompetenten“ Liganden der geringe Energiegehalt einer einzelnen Wechselwirkung durch die große Zahl solcher nichtkovalenter Bindungen wettgemacht. *Die Bindungsstärke eines Proteins für einen Liganden nennt man Affinität.*

Was können Proteine mit ihren Liganden anstellen? Eine nahe liegende Aufgabe kommt den Transportproteinen  zu, die ihre Fracht an einem Ort des Organismus oder der Zelle aufnehmen und an einem anderen wieder abgeben. Die Liganden können Zucker, Fette oder Mineralien sein, es kann sich um eine so große Fracht wie ein anderes Protein oder um eine so kleine wie ein einzelnes Elektron handeln. Dass die gezielte Aufnahme und Abgabe von Liganden keine Trivialität darstellt, belegen die vielen Forschergenerationen, die sich mit dem Sauerstofftransporter Hämoglobin befasst haben. Diesen Klassiker unter den Proteinen werden wir später im molekularen Detail kennen lernen (Kapitel 10).

Wie werden Proteine nun zu molekularen Maschinen? *Ein häufiger „Reflex“ von Proteinen auf die Bindung eines Liganden ist eine Konformationsänderung.* Diese Änderung der Proteingestalt führt dann oft zu einer veränderten Funktionalität. Ein hervorragendes Beispiel für eine solche strukturelle Plastizität ist die ligandeninduzierte Konformationsänderung des molekularen Signalgebers Calmodulin . Calmodulin verfügt über vier Ca^{2+} -Bindungsstellen (Abbildung 4.3). Im Cytoplasma herrscht normalerweise eine geringe Ca^{2+} -Konzentration von $<10^{-7}$ M vor, die auf einen Reiz hin rasch auf Werte $>10^{-6}$ M ansteigt (Abschnitt 29.7). Daraufhin bindet Cal-



4.2 Wechselwirkung zwischen Protein und Ligand. Die Vielzahl schwacher Wechselwirkungen führt in der Summe zu einer Bindung, die der thermischen Bewegung der Moleküle widersteht: Der passende Ligand (in gelb) bleibt eine Zeit lang am Protein „kleben“. Die „falschen“ Liganden (in rot und orange) bilden hingegen nur flüchtige Kontakte aus: Es kommt zu keiner „produktiven“ Interaktion.



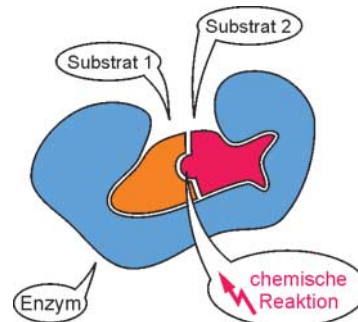
4.3 Konformationsänderung von Calmodulin. Das Protein besitzt je zwei Ca^{2+} -Bindungsstellen (grau) im amino- bzw. carboxyterminalen Teil. Durch Besetzung dieser Bindungsstellen (rechtes Bild) macht Calmodulin eine Konformationsänderung durch, die es zur Bindung und Aktivierung von Zielproteinen befähigt.

modulin maximal vier Ca^{2+} -Ionen und macht eine ausgeprägte Konformationswandlung durch, die an das Aufklappen eines Regenschirms erinnert. Dabei werden neue Interaktionsstellen freilegt: Ca^{2+} -Calmodulin kann nun weitere Signalproteine wie das Enzym Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige Proteinkinase (CaM-Kinase) binden und aktivieren (Abschnitt 29.8). Calmodulin ist also ein Biosensor, der auf den Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration mit einer Aktivierung von Zielproteinen antwortet.

4.2

Enzyme binden Substrate und setzen sie zu Produkten um

Eine große Familie von Proteinen betätigt sich als molekulare Katalysatoren, die Liganden nicht nur binden, sondern auch verändern: *Sie beschleunigen chemische Reaktionen und gehen selbst unverändert aus ihnen hervor.* Was macht ein Protein zum Enzym? Enzyme besitzen ein aktives Zentrum, das meist in einer taschen- oder spaltenartigen Vertiefung ihrer Oberfläche sitzt. Betrachten wir den Fall eines Enzyms, das zwei Liganden – bei Enzymen Substrate genannt – „greift“, die eine chemische Bindung eingehen sollen (Abbildung 4.4). Die Anlagerung an spezifische Bindungsstellen im aktiven Zentrum positioniert die beiden Substrate optimal zueinander, sodass ihre Begegnung fast immer zur Reaktion und damit zur Produktbildung führt – dies ist bei einer zufälligen Kollision der Substrate keineswegs der Fall. Chemische Gruppen im aktiven Zentrum unterstützen diesen Prozess, indem sie Zwischenprodukte stabilisieren und vorübergehend chemische Bindungen mit den Substraten eingehen. Raumstruktur und chemische Reaktivität sind zwei Aspekte von Proteinen, die bei der Katalyse Hand in Hand arbeiten.



4.4 Molekulare Katalysatoren. Das Enzym orientiert die beiden Substrate optimal zueinander. Dies ist eine stark schematisierte Darstellung eines Enzyms. Wir werden in Kapitel 11 katalytische Mechanismen noch im Detail besprechen.

Die Substratbindung kann auch hier mit einer Konformationsänderung im Enzym einhergehen. „Große“ Bewegungen im Enzym – im Nanometerbereich – können Wasser aus dem aktiven Zentrum ausschließen, damit dieses nicht zum ungewollten Reaktionspartner wird, oder eine Umgebung schaffen, die eine Reaktion überhaupt erst ermöglicht. Ein gutes Beispiel für diese Enzymdynamik ist die thermostabile *Taq*-DNA-Polymerase. Sie hat die Aufgabe, gemäß den „Instruktionen“ eines DNA-Matrizenstrangs Nucleotide an das 3'-Hydroxylende eines neuen DNA-Strangs anzufügen. Das Enzym erinnert in seiner Form entfernt an eine rechte Hand mit Fingern, Daumen und Handfläche. In der Handfläche kommen das alte und das neu synthetisierte DNA-Molekül zum Liegen (Abbildung 4.5). Im Komplex mit dem DNA-Substrat alleine ist das Enzym in seiner „offenen“ Konformation. Tritt ein Nucleotid hinzu, das mit dem wachsenden DNA-Strang verknüpft werden soll, kommt es zu größeren Konformationsänderungen in den „Fingern“: Die „Hand“ schließt sich um die beiden Substrate (Nucleotid und DNA-Strang). Erst in der geschlossenen Konformation kann sich die neue Bindung bilden. So wird gewährleistet, dass nur ein zum Matrizenstrang komplementäres Nucleotid reagieren kann. Ein nicht-komplementäres Nucleotid „passt“ nicht in das aktive Zentrum der geschlossenen Konformation und wird daher auch nicht an den wachsenden Strang angefügt.

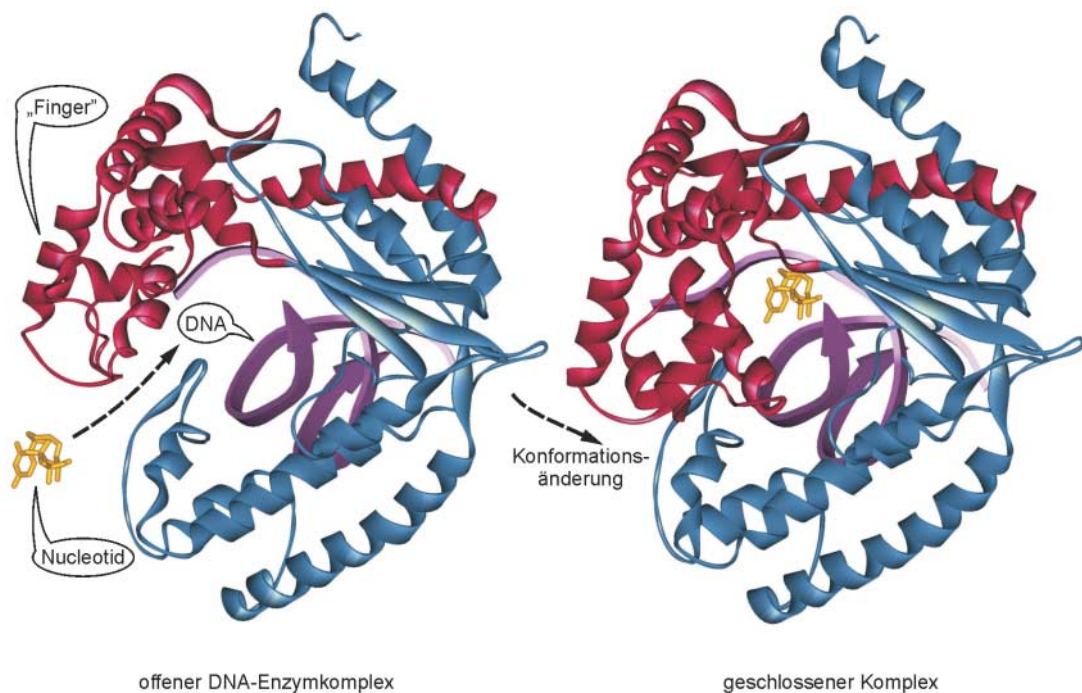
Thermostabile DNA-Polymerasen spielen eine überragende biotechnologische Rolle (Abschnitt 22.6).

Häufig kommt es auch zu „kleinen“ Bewegungen in Proteinen, die möglicherweise nur Bruchteile einer intramolekularen Bindungslänge betragen: Dadurch kann das Enzym sein Substrat wie auf einer „Streckbank“ so verzerrern, dass die Umwandlung zum Produkt wahrscheinlicher wird (Kapitel 12).

4.3

Liganden kommunizieren über allosterische Effekte

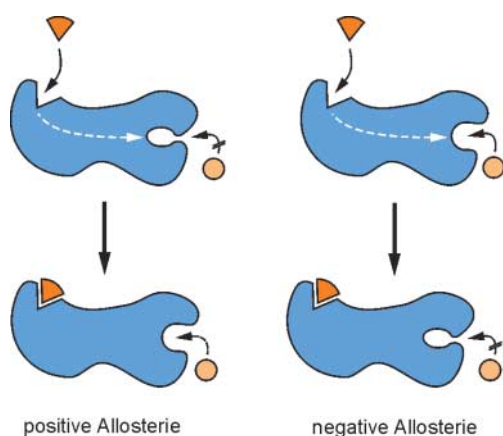
Wir haben bislang nur den Effekt der Bindung von Liganden an einer Stelle des Proteins betrachtet. Eine neue Qualität wird dann erreicht, wenn Proteine *mehrere* räumlich getrennte Bindungsstellen besitzen, und diese Bindungsstellen miteinander kommunizieren können, was als allosterischer Effekt (griech. *allos*, der Andere; *stereos*, räumlich ausgedehnt) bezeichnet wird. Zwei Fälle sind denkbar: Erleichtert die Bindung eines Liganden die Bindung des anderen Liganden, spricht man von positiver Allosterie oder von einem positiven allosterischen Effekt; erschwert sie diese, handelt es sich um ei-



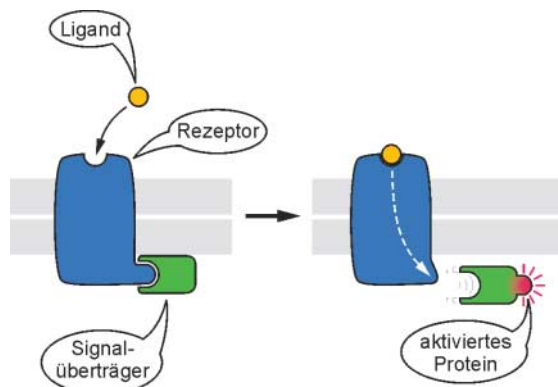
4.5 Offene und geschlossene Form der *Taq*-DNA-Polymerase. Der Übersichtlichkeit halber sind Teile des Proteins in der Abbildung ausgespart. Der „Finger“ ist rot hervorgehoben. Links: Offener DNA-Enzym-Komplex; rechts: geschlossener Komplex des Proteins mit DNA und Nucleotid.

nen negativen allosterischen Effekt. Eine Erklärung für dieses Phänomen ist, dass der eine Ligand mit seiner Bindung die Raumstruktur des Proteins und damit auch die zweite Bindungsstelle dergestalt beeinflusst, dass sich die Affinität für den zweiten Liganden verändert (Abbildung 4.6). Der allosterische Effekt ist von herausragender Bedeutung für die Regulation von Proteinen. Das kanonische Beispiel ist hier Hämoglobin: Mittels allosterischer Effektoren wie 2,3-Bisphosphoglycerat kann seine Sauerstoffaufnahme und -abgabe präzise den physiologischen Bedürfnissen angepasst werden. Ebenfalls gut untersucht ist der allosterische Effekt bei der Aspartat-Transcarbamoylase (ATCase), einem Schlüsselenzym in der Biosynthese von DNA-Bausteinen. *Hier wird die Aktivität unter anderem durch das Endprodukt des Stoffwechselwegs allosterisch gedrosselt: Negative Rückkopplung heißt in diesem Falle das Regulationsprinzip.*

Auch membranständige Rezeptoren illustrieren gut das Prinzip des allosterischen Effekts. Sie übertragen Signale aus dem extra- in den intrazellulären Raum. Typischerweise tragen sie auf ihrer extrazellulären Seite eine spezifische Ligandenbindungsstelle. Wird diese besetzt, so ändert das Rezeptorprotein seine Konformation nicht (nur) außen auf der Ligandenseite, sondern vor allem in seinen ins Zellinnere ragenden Teilen. Im Fall so genannter G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (Kapitel 29) – zu denen etwa die Rezeptoren für Adrenalin oder Opiode zählen – werden dadurch Überträgerproteine aktiviert und aus dem „Griff“ der Rezeptoren entlassen, sodass sie nun das Signal an Effektorsysteme im Zellinnern weitergeben können (Abbildung 4.7).



4.6 Allosterisch regulierte Proteine. Die Bindung eines Liganden am allosterischen Zentrum bewirkt eine Konformationsänderung im Protein, die die Bindung eines weiteren Liganden an einem zweiten allosterischen Zentrum fördert (links) oder erschwert (rechts).



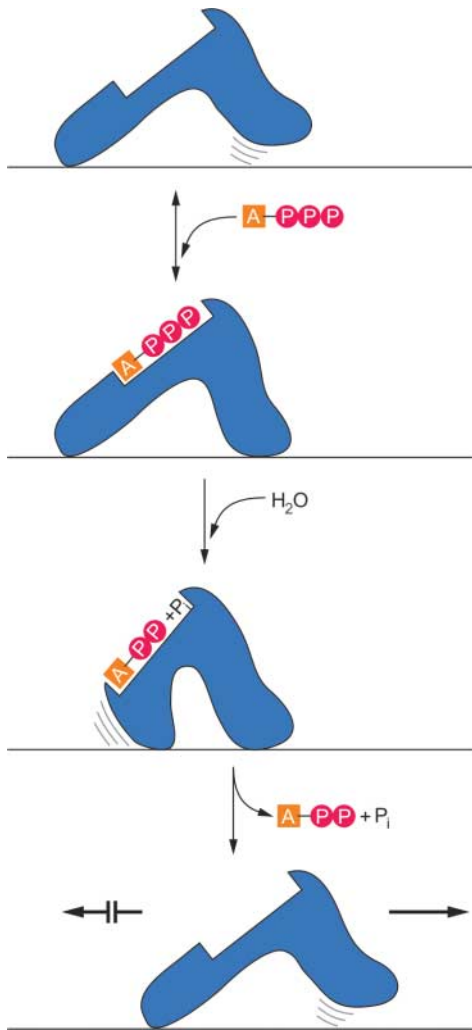
4.7 Ligandeninduzierte Konformationsänderung. Diese stark vereinfachte Darstellung illustriert den Effekt einer Ligandenbindung: Das Rezeptorprotein erfährt eine Konformationsänderung und entlässt einen aktivierten intrazellulären Signalüberträger. Die rote Kugel mit Strahlenkranz symbolisiert den aktivierten Zustand eines Moleküls.

4.4

Die Bindung und Hydrolyse von Nucleotiden steuert Motorproteine

Konformationsänderungen von Proteinen müssen sich nicht auf „Reflexe“ nach einer Ligandenbindung beschränken: *Proteine können auch gerichtete Bewegungen ausführen und dabei mechanische Arbeit leisten.* Damit solche Motorproteine nicht nur thermische, zufällige Bewegungen ausführen, muss ein ganzer Zyklus von Konformationsänderungen in eine Richtung getrieben werden. Typischerweise geschieht dies durch Hydrolyse energiereicher Nucleotide. Prototyp eines solchen molekularen Motors ist das Myosin der Muskelzellen (Myosin-II) (Abbildung 4.8). Myosin-II ist ein großer Proteinkomplex, der in elektronenmikroskopischen Aufnahmen als Stab erscheint, mit zwei Köpfen an einem Ende, die über bewegliche Scharniere mit dem Stab verbunden sind. Die „Köpfe“ besitzen ATPase-Aktivität, das heißt, sie können die terminale Phosphatgruppe von ATP hydrolysieren. Die bei der ATP-Spaltung frei werdende Energie wird dabei in eine Bewegung umgesetzt: Das Molekül knickt in den Scharnieren ab und führt einen „Kraftschlag“ (engl. *power stroke*) aus (Abschnitt 9.3).

Myosin arbeitet im Muskel zusammen mit einer anderen ATPase, dem Actin, das nach ATP-Bindung polymerisiert und lange schlanke Actinfilamente bildet, an denen sich Myosin entlang „hangeln“ kann. *Wir haben es hier mit dem Prototyp einer molekularen Schiene zu tun, bei der die freie Energie der ATP-Hydrolyse den Ausbau des „Schienennetzes“ antreibt* (Abbildung 4.9). Actin kommt in jeder eukaryotischen Zelle vor und stellt dort bis zu 20% der Proteinmasse. Wir werden auf seine Bedeutung in Muskel und Cytoskelett später zurückkommen (Abschnitt 31.4).

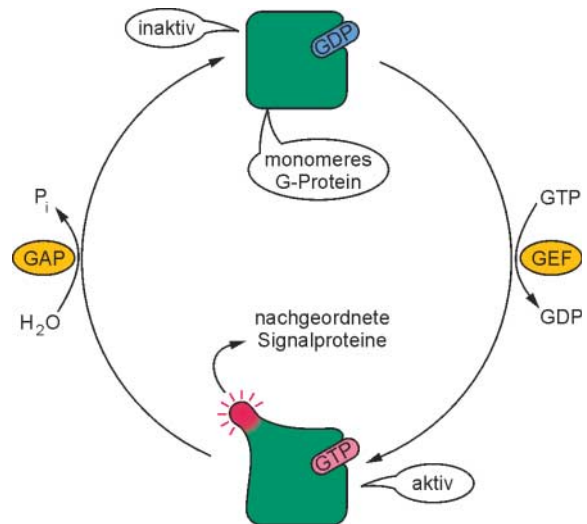


4.8 Dynamik von Motorproteinen. Über eine Reihe von Konformationsänderungen bewegt sich das Motorprotein vorwärts. Seine ATPase-Aktivität macht dabei jeden „Schritt“ irreversibel und gibt der Bewegung eine Richtung: Das Motorprotein torkelt nicht hin und her. [AN]



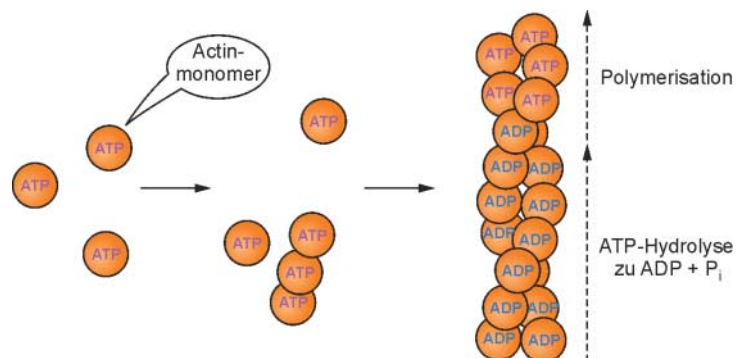
Exkurs 4.1: G-Proteine als Taktgeber

Monomere guaninnucleotidbindende Proteine sind „molekulare Metronome“. Werden sie aktiviert, tauschen sie gebundenes GDP gegen GTP aus. Damit wird ein Zeitfenster geöffnet, in dem die G-Proteine nachgeschaltete Proteine modulieren können. Hydrolysiert das G-Protein nach einer gewissen Zeitspanne sein gebundenes Nucleotid, fällt es in seinen inaktiven „Schlummerzustand“ zurück (Abbildung 4.10). Zu den monomeren „kleinen“ G-Proteinen gehört das regulatorische Ras-Protein, ein Hauptschalter der intrazellulären Signaltransduktion (Abschnitt 30.3). Mutationen im Ras-Protein, die zu einer konstitutiven (dauerhaften) Aktivität von Ras führen, spielen in der Tumorgenese eine bedeutende Rolle. Die größeren trimeren G-Proteine leiten Signale von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren ins Zellinnere weiter (Abbildung 4.7).



4.10 Zyklus monomerer G-Proteine. Proteine wie Guaninnucleotid-Austausch-Faktoren oder GEF (engl. *guanine nucleotide exchange factor*) und GTPase-aktivierende-Proteine oder GAP können den Zyklus beschleunigen.

4.9 ATP-getriebene Actinpolymerisation. Die Bindung von ATP führt zu einer Konformationsänderung im Actin, welche die Assoziation mit zunächst zwei anderen Actinmolekülen erlaubt. Von diesem Keim ausgehend beginnt die Expansion zu langen Filamenten. Sobald Actin im Verbund verankert ist, hydrolysiert es ATP zu ADP und P_i .

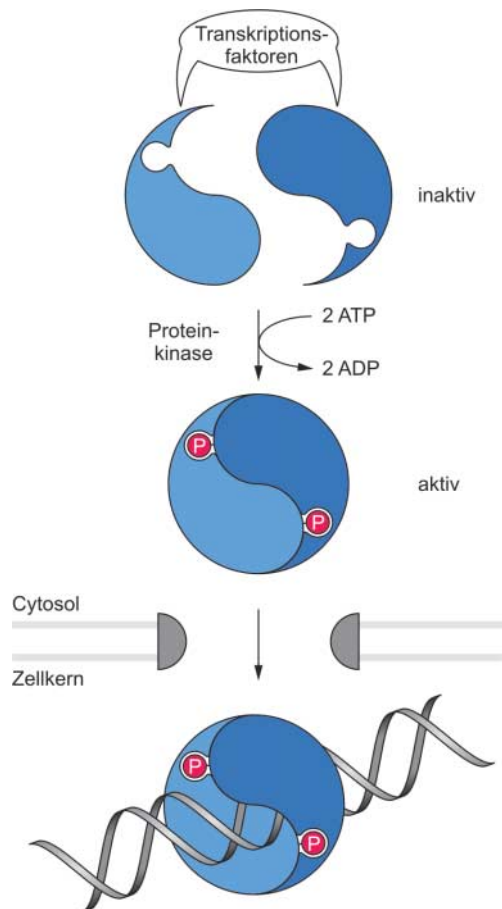


Die Nucleotidhydrolyse ist ein immer wiederkehrendes Motiv der Biochemie. Diese Reaktion dient nicht allein als Energiequelle für mechanische Arbeit. Auch „chemische Arbeiten“ – sprich endergone Reaktionen – werden meist durch Hydrolyse des Adenosintri-phosphats (ATP) angetrieben. Eine andere Anwendung findet die Nucleotidhydrolyse bei G-Proteinen: Diese durchlaufen geordnete Zyklen von GTP-Bindung und -Spaltung und fungieren dabei als Taktgeber molekularer Prozesse (Exkurs 4.1).

4.5

Regulatorproteine werden oft über Phosphorylierung gesteuert

Phosphatgruppen spielen nicht nur im Zusammenhang mit Nucleotiden eine Rolle: Proteine können auch selbst phosphoryliert werden. Haben wir bislang nur Protein-




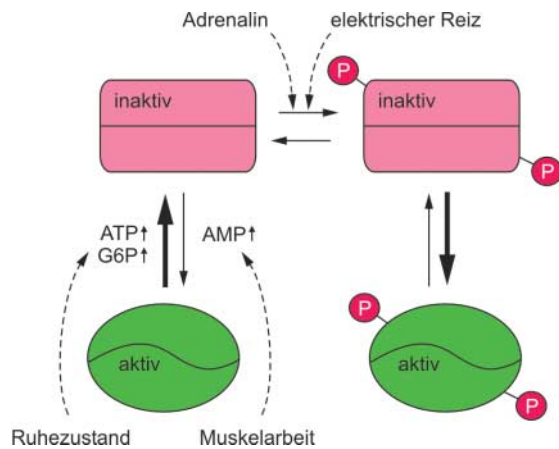
4.11 Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren. Die Phosphorylierung ermöglicht eine Dimerisierung der Transkriptionsfaktoren und ihre Translokation in den Zellkern, wo sie die Expression der Zielgene verändern.

maschinen betrachtet, die über nichtkovalente Kontakte Liganden binden, so lernen wir hier das erste Beispiel kovalenter Modifikation von Proteinen kennen. Die Phosphorylierung von Proteinen wird von Kinasen katalysiert. Phosphatgruppendonator ist meist ATP, dessen endständige Phosphat typischerweise auf die Seitenketten von Serin, Threonin oder Tyrosin übertragen wird (Esterbildung). Regulatorische Gegenspieler der Kinasen sind Phosphatasen, die die Hydrolyse der Phosphatester katalysieren. *Die Proteinphosphorylierung besitzt eine herausragende Bedeutung für die zelluläre Regulation: Viele Regulationsproteine und Signalüberträger verändern ihre Eigenschaften je nach Phosphorylierungsgrad.* So kann die Phosphorylierung allosterische Übergänge bewirken. Das Einbringen der negativen Ladungen des Phosphats verändert aber auch die Oberfläche des Proteins und schafft damit lokal neue Bindungsstellen. Regulatorisch wirksame Phosphorylierung spielt beispielsweise bei Transkriptionsfaktoren eine wichtige Rolle (Abschnitt 30.6). Infolge dieser Modifikation können diese dimerisieren und daraufhin in den Zellkern einwandern, wo sie an DNA binden und die Ablesung ihrer Zielgene steuern (Abbildung 4.11).

4.6

Enzyme passen sich metabolischen Bedürfnissen an

Proteine sind in der Lage, unterschiedlichste Signale wie ein Computerchip zu integrieren, was eine differenzierte Anpassung an physiologische Bedürfnisse ermöglicht. Die erstaunliche Komplexität und Anpassungsfähigkeit solcher molekularer „Chips“ soll am Beispiel der Glykogen-Phosphorylase  illustriert werden. Das Enzym setzt bei Bedarf Glucose aus der Speicherform Glykogen frei. Der menschliche Organismus speichert Glykogen hauptsächlich in Muskel und Leber. Die beiden Organe verfügen über verschiedene Formen der Glykogen-Phosphorylase, die unterschiedlich reguliert werden; hier soll nur die Situation im Muskel betrachtet werden. Im ruhenden Muskel besteht kein gesteigerter Bedarf an ATP, das die Energie für die Muskelkontraktion bereitstellt, und somit auch nicht an für die Regeneration von ATP nötigem Glucose-6-phosphat. Wird der Muskel belastet, dann nimmt die Konzentration an AMP infolge gesteigerter ATP-Hydrolyse rasch zu. Die genannten Stoffwechselprodukte oder Metaboliten sind somit Indikatoren, welche die Bedürfnisse der Muskelzelle widerspiegeln. In Anpassung an die physiologischen Rahmenbedingungen haben sie sich als sinnvolle allosterische Effektoren bewährt: ATP und Glucose-6-phosphat inaktivieren Glykogen-Phosphorylase



durch einen negativen allosterischen Effekt auf das aktive Zentrum, wohingegen AMP aktivierend wirkt (Abbildung 4.12). Die aktive Konformation der Phosphorylase kann auch über kovalente Modifikation begünstigt werden: Sowohl ein erhöhter Adrenalin Spiegel als auch der elektrische Reiz, der die Muskelkontraktion auslöst, bewirken über unterschiedliche Signalkaskaden die Phosphorylierung einer Serinseitenkette und damit die Aktivierung des Enzyms. Glykogen-Phosphorylase kann also verschiedene Signale aufnehmen, verarbeiten und in eine veränderte Funktion umsetzen (Abschnitt 4.6).

4.12 Prinzipielle Regulation der Glykogen-Phosphorylase. Das Enzym ist ein Dimer zweier identischer Untereinheiten: Die Konformationsänderungen vollziehen sich in symmetrischer Weise. Die allosterischen Effektoren ATP und Glucose-6-phosphat (G6P) begünstigen die inaktive Form, AMP die katalytisch aktive Form. Das phosphorylierte Protein nimmt bevorzugt die aktive Konformation ein. Die Lage der Gleichgewichte ist durch die Stärke der Pfeile angedeutet.

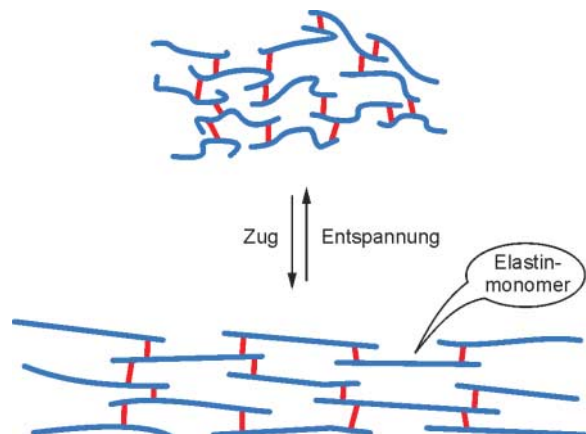
Proteine können auf mechanische Spannung reagieren

4.7

Nicht immer müssen Proteine in subtilen Wechselwirkungen treten: Das Bindegewebsprotein Elastin ist handfester mechanischer Beanspruchung gewachsen (Abschnitt 8.5). Als molekulare „Feder“ fängt es Zugkräfte flexibel auf und verleiht damit Geweben Elastizität (Abbildung 4.13). Elastin besitzt eine Struktur, die reversibel auf- und rückfalten kann und damit wie ein Expander wirkt, der sich unter Zugspannung dehnt und anschließend wieder zusammenzieht.

Selbst auf mechanischen Stress können Proteine differenziert antworten: Paradebeispiel für einen Mechanosensor ist der Ionenkanal MscL von *Mycobacterium tuberculosis*, dem Erreger der Tuberkulose (Exkurs 4.2).

Damit beenden wir die erste Inspektion des biochemischen Instrumentariums. Raffiniert gebaute Proteine beherrschen virtuos ein gewaltiges Repertoire und spielen dabei als fein abgestimmte Teile eines Orchesters zusammen. Wir haben eine Ahnung von der Vielgestalt der Proteine bekommen. Um diese Idee nun zu konkretisieren, wenden wir uns der Proteinstruktur zu.

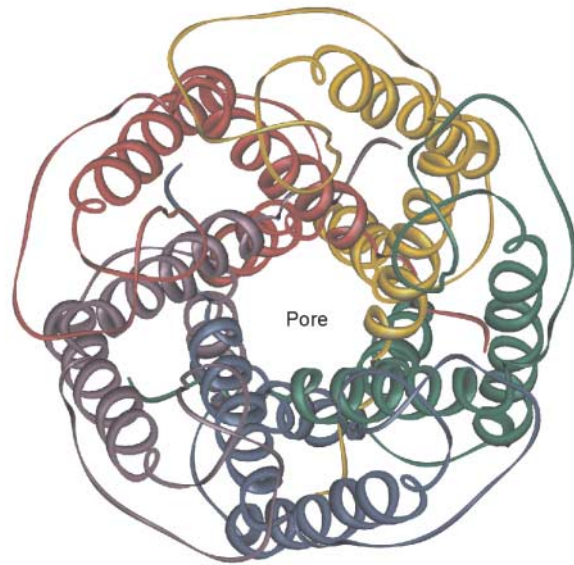


4.13 Molekulare Federn. Elastinproteine sind über kovalente Bindungen in ein Netzwerk eingewoben. Die Möglichkeit der Elastinstrukturen, reversibel auf- und rückzufalten, verleiht dem Netzwerk gummiartige Elastizität. [AN]



Exkurs 4.2: Struktur des mechanosensitiven Ionenkanals MscL

Bislang ist erst von wenigen Membranproteinen die Struktur bekannt. MscL aus *Mycobacterium tuberculosis* ist ein erstes Beispiel für einen **Ionenkanal**, der mittels Röntgenstrukturanalyse fast bis auf die atomare Ebene charakterisiert werden konnte. Der Kanal besteht aus fünf Untereinheiten, die je zwei membran-durchspannende Helices besitzen; eine Helix jeder Untereinheit trägt zur inneren Wandung der Pore bei, während die andere Helix die Aussenseite verkleidet und mit den Membranlipiden in Kontakt tritt (Abbildung 4.14). MscL sitzt in der bakteriellen Plasmamembran und reagiert auf eine lateral – in der Ebene der Membran – wirkende mechanische Spannung hin mit einer hohen, unspezifischen Ionenleitfähigkeit. Möglicherweise öffnet sich der Kanal wie die Blende einer Kamera. Biologisch wirkt MscL vermutlich als Sicherheitsventil: Bei osmotischem Stress schwillt die Zelle an; durch die zunehmende Spannung in der Membran öffnen die MscL-Kanäle ihre Poren und ermöglichen damit einen osmotischen Ausgleich zwischen Cytosol und Außenmedium.



4.14 Struktur des Ionenkanals MscL. Das Protein ist in der Aufsicht auf die gedachte Membranebene gezeigt. Die um die zentrale Pore angeordneten fünf Untereinheiten sind in Spektralfarben gezeigt. Jede Untereinheit des Pentamers bildet zwei Transmembranhelices, von denen jeweils eine zur Auskleidung der Porenwand beiträgt.