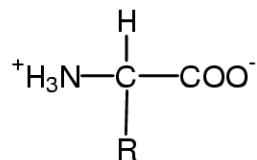


# Kapitel 1

## Einleitung

Die Proteine gehören zu den Grundbausteinen des Lebens. Sie erfüllen eine Vielzahl von Funktionen als Stützsubstanz der Zelle (Kollagene), als Biokatalysatoren (Enzyme), sie vermitteln Bewegung (Actin, Myosin) sowie Erkennung (Weiterleitung und Verstärkung von Signalen, Immunglobuline). Auch zur Energiegewinnung können Proteine dienen (Photosynthese, Verstoffwechselung der Aminosäuren). Diese extreme Vielfältigkeit in der Funktion spiegelt sich auch in einer enormen Vielfältigkeit der Struktur wider. Als Grundbausteine der Proteine dienen die zwanzig proteinogenen Aminosäuren (siehe Tabelle 6.7). Allen Aminosäuren gemeinsam ist die Grundstruktur:



Der Rest R bestimmt die spezielle Eigenschaft einer Aminosäure. Ein Protein besteht aus einer Kette von solchen Aminosäuren, die Abfolge wird als *Sequenz* bezeichnet. Eine typische Sequenz enthält 30 bis über 1000 Aminosäuren. Die mögliche Vielfalt an Sequenzen ist sehr groß. Schon für eine Sequenz aus nur 20 Aminosäuren ergeben sich  $20^{20} \approx 10^{26}$  Möglichkeiten in der Abfolge. Wie sich die Kette im Raum faltet ist nach Anfinsen (Anfinsen *et al.*, 1961) alleine durch die Sequenz bestimmt, allerdings spielt auch die Umgebung eine Rolle. So wird die Struktur unter anderem vom pH-Wert oder der Salzkonzentration beeinflusst, in mehrkettigen Proteinen auch durch den Kontakt zu anderen Ketten. Schon ein kleines Protein enthält 1000 und mehr Atome. Es existiert somit eine Vielzahl an Freiheitsgraden, wie Bindungslängen, Bindungswinkel

und Torsionswinkel. Die Bindungswinkel und Bindungslängen sind relativ unflexibel. Die Peptidbindung besitzt partiellen Doppelbindungscharakter, was sich auch darin widerspiegelt, dass die Bindung in ihrer Rotationsfähigkeit eingeschränkt ist. Somit kann man als Näherung alle Freiheitsgrade des Rückgrates bis auf die Torsionswinkel der  $C_\alpha$  Atome vernachlässigen. Die Grundstruktur eines Proteins lässt sich somit über diese Torsionswinkel beschreiben.

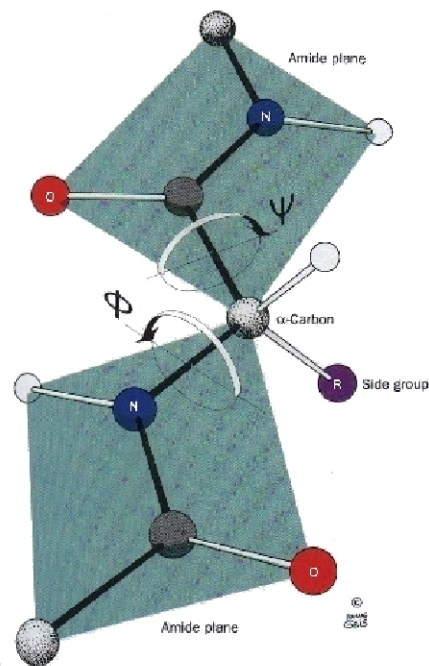


Abbildung 1.1: Amid-Ebene und Torsionswinkel  
entnommen aus (Voet & Voet, 1995) S.143

Selbst unter der Annahme, dass jedes Residuum nur in drei verschiedenen Konformationen vorkommen kann, bleiben für ein kurzes Protein von z.B. 60 Aminosäuren  $3^{60} \approx 4 \cdot 10^{28}$  mögliche Konformationen. Anfinsen (Anfinsen, 1973) stellt die Hypothese auf, dass der native Zustand eines Proteins dem thermodynamischen Minimum entspricht. Würde man versuchen, diesen Zustand durch Ausprobieren aller möglichen Konformationen zu finden, so müsste man also die Energien von  $4 \cdot 10^{28}$  Konformationen berechnen. Selbst wenn für jede Rechnung nur 1ps benötigt würde, müsste man ca.  $10^9$  Jahre rechnen. Es stellt sich somit auch die Frage, wie die Proteine in der Natur gefaltet werden. Hier spielt sich die Faltung normalerweise im Millisekunden- bis Sekundenbereich ab. Die Tatsache, dass hierbei ein Durchprobieren aller Konformationen unmöglich ist, ist auch als *Levinthal Paradoxon* bekannt. Somit muss die Faltung auf eine Weise erfolgen, in der nicht alle Möglichkeiten durchprobiert werden. Es wird

angenommen, dass dies durch eine Energielandschaft ermöglicht wird, die die Form eines Trichters besitzt. Bei einem idealen Trichter muss man nur dem steilsten Abstieg der Energielandschaft folgen bis das Minimum erreicht ist. In der Regel wird jedoch kein idealer Trichter vorliegen, sondern eine teilweise zerklüftete Energielandschaft, so dass z.B. lokale Minima auftreten können. Das Aufsuchen von Energieminima kann z.B. über die *Molekular Dynamik* (van Gunsteren & Berendsen, 1977) erfolgen. Hierbei werden die Koordinaten der Atome benutzt, um mit Hilfe eines geeigneten Kraftfeldes die Newton'schen Bewegungsgleichungen zu lösen. Diese Methode ließe sich im Prinzip auch auf das Proteinfaltungsproblem anwenden. Abgesehen von sehr kurzen Peptiden sind heutige Rechner jedoch noch nicht in der Lage diese Aufgabe in annehmbarer Zeit zu lösen. Aus diesem Grund werden vereinfachende Modelle und *wissensbasierte* Modelle verwendet, die auch in dieser Arbeit zum Einsatz kommen.

