

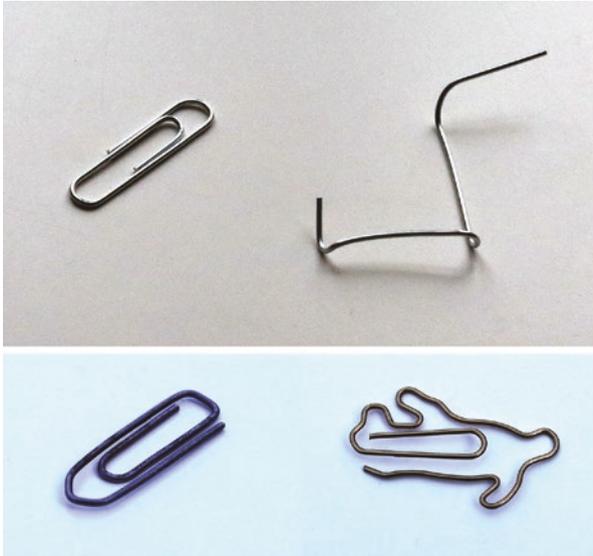


# Wie entsteht Ordnung aus dem Chaos?

## Inhaltsverzeichnis

- 4.1 Die dichteste Kugel-Packung  
und Self-Assembly-Systeme – 82
- 4.2 Biologische Membranen –  
oder – teile und herrsche – 84
- 4.3 Proteinfaltung und warum  
kleine Moleküle einen  
gewaltigen Unterschied  
machen – 87
- 4.4 Vorsortierung von  
Molekülen – Metaboliten-  
Pools – 91

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer  
Nature 2023  
J. W. Mueller, *Endlich Biochemie verstehen*,  
[https://doi.org/10.1007/978-3-662-66194-9\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-662-66194-9_4)



**Abb. 4.1 Die Struktur einer Büroklammer bestimmt ihre Funktion.** Ein Stück Draht kann nur als Büroklammer benutzt werden, wenn es auch wie eine Büroklammer geformt ist – die Struktur bestimmt die Funktion. Gute Analogien sind solche, in denen man noch weitergehen kann. Hier habe ich noch eine Büroklammer aus oxidierendem Milieu gezeigt und eine, die noch weitere Domänen erhalten hat. Dieses Beispiel habe ich von der Kristallografin Ada Yonath mal auf einem Vortrag in Birmingham gehört. [Bildnachweis: JWM, 2020]

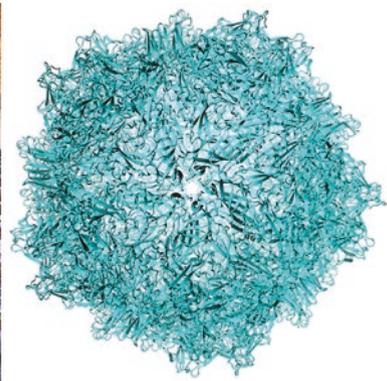
Einfach ein paar Nucleotide zu einer endlosen DNA-Kette aufzureihen, war bereits erstaunlich kompliziert. Diese endlose DNA-Kette hat ihre ganz eigenen Probleme. Die Chromatin-bildenden Histone, die Topoisomerasen und viele weitere Proteine passen aber gut auf die langen DNA-Fäden auf. Jetzt wollen wir uns anschauen, wie sich manche biologische Systeme überhaupt anordnen, ganz ohne kovalente Bindungen einzugehen wie bei der DNA. Wie ist das zum Beispiel, wenn ein paar langweilig erscheinende Lipide stabile und komplexe Biomembranen bilden? Schließlich wollen wir im Ansatz verstehen, wie sich Peptid-Ketten spontan zu hoch komplizierten Proteinen zusammenklumpen. Aus relativ einfachen Bauteilen können sehr schnell ziemlich komplizierte Systeme entstehen. Die Struktur bestimmt die Funktion (Abb. 4.1). Aber wer bestimmt denn jetzt die Struktur?

#### 4.1 Die dichteste Kugel-Packung und Self-Assembly-Systeme

Der Kosmos steuert unaufhaltsam auf das Chaos zu. Das ist zumindest das, was wir im Bezug auf die Entropie und den Zweiten Hauptsatz der Thermodynamik lernen und lehren. Warum ist dann nicht alles um uns herum (und uns eingeschlossen) total chaotisch und ungeordnet? Jegliche Anspielung auf meinen Schreibtisch im Büro oder auch an das aktuelle Tagesgeschehen in der Welt ist an dieser Stelle unangebracht.

Scheinbar wollen manche besonderen Systeme einfach in eine gewisse Ordnung fallen. Sehr schön anzusehen ist, wie ein Bienenvolk in einer geeigneten Höhle perfekt geformte sechseckige Waben baut. „Warum sind es nicht fünf- oder sieben-eckige Waben?“, könnte man sich fragen. Erklärbar ist das Bienen-Hexagon durch eine Schicht der **dichtesten Kugelpackung**: Wenn ich eine Handvoll Kugeln in einen flachen Behälter gebe, diesen dann leicht kippe und vielleicht noch ein kleines bisschen rüttle, dann werden sich diese Kugeln größtenteils hexagonal anordnen – die runde Form der Kugeln gibt das so vor. Sie können an dieser Stelle auch gerne an einen Haufen aufgestapelter Orangen oder Äpfel im Supermarkt denken.

Wir sind bei **Self-Assembly-Systemen** angelangt, bei Systemen, die von sich heraus eine Ordnung annehmen. Ein riesiges Self-Assembly-System ist in **Abb. 4.2** zu sehen – Giant’s Causeway (der Damm des Riesen) aus dem nördlichsten Nordirland – und gleich daneben noch ein molekularer Riese. Das riesige Capsid ist aus vielen Kopien eines unschuldig wirkenden viralen Proteins zusammengesetzt. Das VP1-Protein wird in infizierten Zellen in großer Zahl gebildet. Zack, lagern sich auf einmal 60 Kopien davon zu einem Ikosaeder zusammen, der virale Nucleinsäuren und noch ein paar andere Zutaten enthält. Fertig ist ein Virus-Partikel. Ein Ikosaeder hat 20 Seitenflächen, die alle aus schön gleichmäßig geformten Fünfecken bestehen. Jenes kleine Hüllprotein vom Anfang gibt diese Form vor. Wohl immer streben Self-Assembly-Systeme danach, möglichst viele interne Andock- oder Bindestellen zu verstecken und sich dabei auch möglichst kompakt zusammenzukuscheln. Die Anziehungskräfte müssen dabei gar nicht so groß sein – eine Vielzahl von auch nur schwachen Interaktionen kann kooperative Effekte bewirken.



**Abb. 4.2 Giant’s Causeway und ein virales Capsid.** Im nördlichen Norden von Nordirland haben sich vor etwa 60 Mio. Jahren Tausende Basaltsäulen gebildet. Das Naturschauspiel ist etwa 5 km lang, die Gesteinsschicht ist bis zu 25 m dick. Die allermeisten Säulen sind sechseckig, manche haben aber auch vier, fünf, sieben oder acht Ecken. Es ranken sich Legenden um diesen besonderen Ort. Und dann haben wir so ein kleines, unscheinbares, virales Hüllprotein, zum Beispiel das VP1-Protein BatAAV-10HB des Adeno-assoziierten Virus aus der Fledermaus. Das Ding ist 58 kDa schwer. Wenn die chemischen Bedingungen stimmen, dann formen 60 solche Bausteine einen molekularen Fußball – eine Virus-Hülle, die etwa 3,5 MDa (Mega-Dalton) schwer ist; das ist knapp die Masse eines 80S-Ribosom-Riesen. [Bildinformation: Sonnenuntergang am Giant’s Causeway, © VanderWolf Images stock.adobe.com; eigene Strukturvisualisierung nach <https://doi.org/10.2210/pdb6WFU/pdbj>]

Durch solche schwachen Self-Assembly-Effekte kann es durchaus in wässriger Lösung zu spontaner Entmischung kommen, die dann auch **Flüssig-Flüssig-Phasentrennung** genannt wird. Wasser-Öl-Gemische sind einfache Vertreter dieser Kategorie, zum Beispiel ein Essig-Öl-Salad dressing. Durch kräftiges Mischen wird das Dressing ziemlich gleichmäßig; das ändert sich aber wieder, wenn die Mischung eine Weile stehen bleibt. Wasser beziehungsweise Öl bleiben halt doch gerne unter sich. Ohne Phasentrennung gäbe es wohl zelluläre Organellen ohne Zellmembran nicht in dem Maße – wir denken hier an den Nucleolus, an Stress-Granula oder gar an das Heterochromatin. Phasentrennung ist derzeit hip. Immer wieder wird von neuen Beispielen für eine Phasentrennung berichtet.

**Konglomerat:** So einige biologische Systeme sind Self-Assembly-Systeme. Aufgrund von vielen schwachen Wechselwirkungen entsteht Ordnung – scheinbar aus dem Nichts. Manchmal entstehen diese Wechselwirkungen durch Packungseffekte (dichteste Kugel-Packung) oder durch schwache Interaktionen unter vielen Monomeren, meist begünstigt durch den hydrophoben Effekt. Die Ausbildung von Zellorganellen ohne Zellmembran ist wohl auf Entmischung zurückzuführen, die wir Phasentrennung nennen.

#### ■ Navigation

Außer dem richtigen Puffer braucht das Capsid-Protein keinerlei Hilfe, um einen perfekten Ikosaeder zu formen. Eine handwerklich schöne Arbeit über ein virales Hüllprotein in isolierter Form. → Schmidt et al. 2000. Mechanism of assembly of recombinant murine polyomavirus-like particles. *J Virol.* 74(4):1658–62. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.4.1658-1662.2000>.

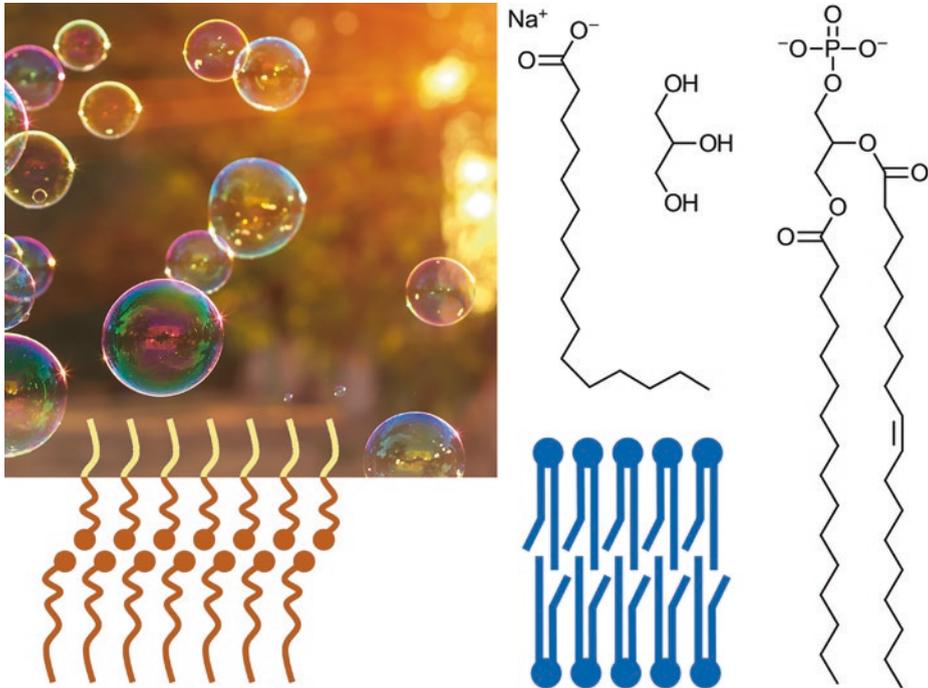
Andere schreiben Übersichtsartikel, die Kollegen hier präsentieren im Gegensatz dazu einen „Leading Edge Primer“ über Phasentrennung. Na ja, wer’s mag → Alberti et al. 2019. Considerations and Challenges in Studying Liquid-Liquid Phase Separation and Biomolecular Condensates. *Cell.* 176(3):419–434. Review. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.035>.

Zu den hippen Phasentrennungen hier dann aber auch noch eine etwas kritischere Stimme aus Dortmund → Musacchio A. 2022. On the role of phase separation in the biogenesis of membraneless compartments. *EMBO J.* 41(5):e109952. <https://doi.org/10.15252/embj.2021109952>.

## 4.2 Biologische Membranen – oder – teile und herrsche

Nach der Devise „teile und herrsche“ haben Cäsar und Napoleon immer wieder große Gebiete in kleinere Zonen aufgeteilt, um sie besser zu beherrschen. Übrigens machen Politiker der Neuzeit von dieser Strategie ebenfalls gerne Gebrauch. Wir wollen die kleinen, aufgeteilten Zonen in einer normalen eukaryotischen Zelle mal Kompartimente nennen. Für manche dieser Kompartimente ist die eben erwähnte Phasentrennung verantwortlich. Der überwiegende Teil der verschiedenen Kompartimente wird aber durch **Membranen** vom Rest der Zelle abgetrennt. Woraus bestehen Membranen denn überhaupt?

## 4.2 · Biologische Membranen – oder – teile und herrsche



■ **Abb. 4.3 Von Seifenblasen und Doppelmembranen.** Schön sehen sie aus, jene Seifenblasen in der Abendsonne. Seifen sind vornehmlich die Natriumsalze von Fettsäuren, so wie das daneben abgebildete Palmitat, die Seife der C<sub>16</sub>-Fettsäure Palmitinsäure. In einer Seifenhaut oder einer Seifenblase lagern sich einzelne Seifenmoleküle zu einer ziemlich dünnen Doppelschicht zusammen, in deren Innerem Wasser und die geladenen Kopfgruppen sind, während die hydrophoben Seitenketten nach außen zeigen. Eine kleine Denkaufgabe sind Membranen aus Eiweiß – sei es steif geschlagener Ei-Schnee oder die eine oder andere Schaumkrone am Meer. Die Lipide von Membranen sind da etwas komplexer. Weit verbreitet sind hier Phospho-Lipide auf Glycerin-Basis. Sie bilden in wässriger Umgebung Doppelmembranen, in denen die polaren Kopfgruppen nach außen zeigen. Das dargestellte Lipid hat einen C<sub>16</sub>-Palmitinsäure-Rest und einen C<sub>18</sub>-Ölsäure-Rest gebunden. Genau diese Ölsäure enthält eine Doppelbindung vom neunten zum zehnten C-Atom. [Fotonachweis: Seifenblasen, © Lumpinni stock.adobe.com]

Seifenblasen (■ Abb. 4.3), ist die erste Antwort. Woraus diese Blasen aber gemacht sind, wollen wir etwas ausführlicher behandeln. Wir kennen bereits Neutralfette, also Moleküle, die elektrisch ausgeglichen sind, da die beteiligten Fettsäuren mit verschiedenen Alkoholen verestert sind. Dadurch sind die sauren und negativ geladenen Carboxylgruppen der Fettsäuren „versteckt“. Allerdings kann eine Esterbindung auch relativ leicht wieder gespalten werden. Wenn man Olivenöl mit etwas Natronlauge kocht, dann entsteht eine Seife. Ja, „Seife“ nennt man auch das Salz freier Fettsäuren. Diese Seifen haben zwei völlig unterschiedliche Seiten – einen Wasser-abstoßenden (hydrophoben) und einen Wasser-liebenden (hydrophilen) Teil, ganz so wie viele andere Bestandteile von Fetten.

Seifen können Seifenblasen bilden. Dabei lagern sich die wasserlöslichen Bestandteile im Inneren einer doppelten Membran zusammen; die hydrophoben Teile sind zur Luft gerichtet. Schön sind diese doppelten Membranen anzusehen. Sie

sind ein paar hundert Nanometer dick und erscheinen durch kohärente Lichtphänomene regenbogenfarbig. Manchmal sind Seifenblasen auch erstaunlich stabil, na ja, über viele Augenblicke wenigstens. Die gleichen Bausteine, die eine Seifenblase entstehen lassen, können sich in wässriger Umgebung auch zu Doppelmembranen zusammenlagern. Dann aber umgekehrt – die hydrophoben Schwänze nach innen, die hydrophilen Kopfgruppen nach außen (■ Abb. 4.3).

4

Wer formt **Membranen** eigentlich? Gute Frage. Erstmal sind das die zweiseitigen, amphiphatischen Lipide selbst, immer versuchen sie, den gerade nicht zur Umgebung passenden Teil intern zu verstecken. Triebkraft ist hier zu einem großen Teil wieder der hydrophobe Effekt. Ob langer Lipid-Rest oder nicht, ob Doppelmembran oder nicht, ob Phospho-Kopfgruppe oder was anderes – all diese Faktoren beeinflussen, wie beweglich die Membran ist. Wenn die Lipidzusammensetzung dann auch noch in den beiden Hälften der Doppelmembran unterschiedlich ist, dann kann sich so eine Membran auch schnell mal selbst einbeulen und spontan komplexere Formen bilden.

Wenn eine Membran zu wabbelig wird, dann droht sie aber auch schnell zu reißen. Auf die Schnelle ist dann das Längere-Lipide-Machen keine Lösung. Abhilfe schafft **Cholesterin**. Bei höheren Temperaturen dickt Cholesterin Membranen an, es stabilisiert sie. Cholesterin kann aber noch mehr. Bei niedrigen Temperaturen hält es Membranen auch länger flüssig. Ohne das gute Schmiermittel Cholesterin würden Membranen förmlich auskristallisieren und dann – ganz steif – reißen oder brechen.

Doch dann gibt es auch noch einen Haufen von Proteinen, um unsere Membranen in Schach zu halten. Eine biologische Membran besteht eben nicht nur aus Lipiden, sondern enthält bis zu 50 % **Proteine**. Da gibt es Flipasen, also Enzyme, die einen Bestandteil der Membran von einer Seite auf die andere zerren. Es gibt Protein-Apparaturen für die Fusion und die gezielte Abschnürung von kleinen Membran-Bläschen, auch Vesikel genannt, und auch noch jede Menge Transporter und Translokasen, die alles Mögliche und Unmögliche zwischen Kompartimenten hin und her pumpen. Und schließlich gibt es noch die Kernpore, einen Koloss von Proteinkomplex mit einem Hightech-Polymer im Inneren. Für all diese spannenden molekularen Maschinen muss ich hier leider auf weiterführende Literatur verweisen.

Wenn alles Lebende einfach nur in Fett- oder Seifenblasen steckt, warum verschmilzt es dann nicht nach einer gewissen Zeit zu einem einzigen riesigen Fettkloß (gerade in Zeiten von weit verbreitetem Übergewicht – eigentlich ein unangebrachter Querverweis)? Die Zellen halten mit dem **Cytoskelett** dagegen. Das ist eine Gruppe von länglichen Proteinen oder Proteinketten, die Festigkeit verleihen. Ein paar dieser Proteine sind auch an Anhaft-Komplexen beteiligt, mit denen sich eine Zelle am Untergrund festhält. Actin ist so ein Gerüstprotein. Merkwürdigerweise kann am Actin-Gerüst auch unter Belastung gebaut und umgebaut werden. Das machen wir auf einer Baustelle in der makroskopischen Welt mit unserem Gerüst lieber nicht.

- ❓ Wie stabil sind Doppelmembranen? Und wie groß ist die Kraft, die ein Protein in der Membran hält? Beim Schreiben dieses Buchs ist mir aufgefallen, dass „wir“ Lebenswissenschaftler uns an dieser Stelle bemerkenswert zurückhalten. Schreiben Sie mir bitte, wenn Sie mehr dazu wissen oder wissen wollen.

**Kompartimentiert:** Biologische Membranen sind eine Besonderheit von Self-Assembly-Systemen. Sie werden durch den hydrophoben Effekt stabilisiert. Die Fluidität („Wabbeligkeit“) von Membranen wird durch ihre Lipidzusammensetzung und Packungseffekte bestimmt. Verschiedene Membranen wollen sich zu einem unterschiedlichen Grad selbst beugen. Cholesterin und viele, viele Proteine beeinflussen maßgeblich die Eigenschaften von Biomembranen. Schließlich sind von Membranen abgeschlossene Reaktionsräume eines der Erfolgsgeheimnisse der eukaryotischen Zelle – „teile und herrsche“ eben.

#### ■ Navigation

◀◀ Den hydrophoben Effekt haben wir als besondere biochemische Triebkraft in ▶ Abschn. 1.3 besprochen.

◀ Neutralfette kennen wir bereits aus ▶ Abschn. 2.3. Isoprenoide und Cholesterin wurden kurz in ▶ Abschn. 2.5 erwähnt.

▶ Auch ATPase-Paare biegen Membranen – siehe ▶ Abschn. 5.7.

Ein umfassender Übersichtsartikel über Membranformen. Die Autoren meinen, dass Membranen durch unterschiedliche Lipidzusammensetzungen ihre Form weit mehr selbst bestimmen als bisher angenommen → Bozelli Jr & Epanand. 2020. Membrane Shape and the Regulation of Biological Processes. *J Mol Biol.* 432(18):5124–5136. Review. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.03.028>.

### 4.3 Proteinfaltung und warum kleine Moleküle einen gewaltigen Unterschied machen

Wir können Aminosäuren chemisch durch Peptidbindungen zu Peptiden verketten. Das Ribosom kann diese Fummelarbeit weit besser verrichten, es ist eine echte Peptidfabrik. Ein langes Peptid, also ein Polypeptid-Kette, verlässt das Ribosom und dann passiert scheinbar ein Wunder: In weniger als einem Augenblick nimmt diese Kette die Gestalt eines funktionierenden Enzyms oder eines fast reifen Antikörpers an. Die Frage, wie das gehen soll, hat schon ziemlich viele Köpfe ver-zweifeln lassen.

Es geht um die schiere Vielzahl an Möglichkeiten bei der Proteinfaltung und die Frage: Probiert das Polypeptid jede mögliche Konformation aus, bis eine passt und einrastet? Schon bei recht kurzen Peptidketten steigt die Anzahl der Möglichkeiten astronomisch an. **Bierdeckel X** zeigt ein einfaches Holzmodell eines Proteins und die dazugehörige Überschlagsrechnung.

### Bierdeckel X: Proteinfaltung am Holzklötz-Modell

Hier ist ein kleines Holzpuzzle. Ich verwende es schon seit vielen Jahren in der Lehre. 27 kleine Würfel sind an einer Schnur aufgereiht. Es gibt nur eine Möglichkeit, wie daraus ein großer Würfel entsteht.



- Zwischen 27 Würfeln gibt es **26 Verbindungen**
- Da alles vierkantig ist, kann jede Verbindung **4 Zustände** einnehmen
- Das sind dann  $4^{26}$  oder etwa  $4,5 \times 10^{15}$  Möglichkeiten
- Wenn ich also bloß einen Lidschlag lang - etwa 0,3 s - an jeder Möglichkeit rumprobieren würde, brauchte ich für alle Möglichkeiten etwa **43 Mio. Jahre**

Vor so langer Zeit war gerade die **Braunkohle** dabei zu entstehen. Im Geiseltal bei Halle an der Saale wurden aus dieser Zeit so einige Fossilien gefunden. Natürlich kann man auch schneller an den Möglichkeiten arbeiten. Trotzdem wird bei dieser Modellrechnung klar, dass Proteinfaltung nicht so funktionieren kann, indem alle Möglichkeiten ausprobiert werden. Bereits 1969 hat Cyrus **Levinthal** das erkannt. Schon bemerkenswert, seinen Namen „nur“ durch so ein Gedankenexperiment - durch ein Paradox - verewigt zu haben.

[Fotoinformation: Holzmodell, JWM, 2017]

Auf gar keinen Fall findet ein Polypeptid durch stures Ausprobieren zu seiner biologischen Struktur. Aber wie dann? Vielleicht fangen wir am besten mit Energien an. „Normale“ Proteine, zum Beispiel aus einer menschlichen Zelle, sind **nicht besonders stabil**. Nur ein paar kcal/mol stabilisieren Proteine bei 37 °C Körpertemperatur – und schon bei hohem Fieber entfalten sich einige. Proteine sind evolutionär eben aufs Funktionieren getrimmt worden, nicht aber dazu gemacht, so hart wie Beton oder Stein zu sein. Diese Erkenntnis kann durch verschiedene Analogien beschrieben werden: Proteine sind wie Glas – eine erstarrte, amorphe Schmelze. Wem das zu technisch ist: Proteine sind wie gekochte Spaghetti – sie bilden eine weiche, aber doch recht stabile Masse, wenn sie ihre Form gefunden haben und etwas abkühlen. Und wer schon mal ein Protein zum Kristallisieren gebracht hat, weiß, wie sich Proteinkristalle beim Zerquetschen verhalten – wie Götterspeise.

Aber wie finden Proteine ihre Form? Wenn sich Proteine lokal falten, rutschen sie in einer virtuellen Energielandschaft einen Abhang runter. Das kann in einer Sackgasse enden. Wenn die zerklüftete Energielandschaft geformt ist wie ein Trichter – der **Faltungstrichter**, dann kann ein Protein nur durchs Rutschen durch den Faltungstrichter seine native Form annehmen. Als Triebkraft dieser Talfahrt steckt neben ein paar anderen Energie-Beiträgen wieder einmal der **hydrophobe**

**Effekt.** Ein Polypeptid versucht möglichst, seine großen, hydrophoben Aminosäure-Seitenketten im Inneren zu verstecken und sich nach außen von seiner besten polaren und geladenen Seite zu zeigen.

Bei so einigen Proteinen klappt die autarke Protein-Faltung selbst in wässriger Pufferlösung. Bei vielen anderen Proteinen funktioniert das aber nicht. Da fehlen wohl die guten Zutaten der **zellulären Umgebung**. Zunächst sind das viele andere Proteine, darunter auch Faltungsspezialisten, die Faltungshelfer-Proteine. Kleine Moleküle können destabilisierend (als chaotrope Reagenzien) oder stabilisierend (als Osmostabilisatoren) wirken. Eine überraschende Erkenntnis der letzten Jahre war wohl, dass das Nucleotid ATP selbst Proteine stabilisiert. Viele Proteine brauchen auch besondere Liganden oder Cofaktoren, um ihre native Struktur einzunehmen und um ordentlich zu funktionieren.

Die Abhängigkeit von einem Liganden, also einem kleinen, binde-willigen Molekül, wird von **nucleären Rezeptoren** als Funktionsprinzip genutzt. Klingt etwas kompliziert, oder? Erstmal sind nucleäre Rezeptoren Empfänger für Steroid-Hormone und andere hydrophobe Substanzen. Sie wirken im Nucleus als Transkriptionsfaktoren. Ohne Ligand werden sie aber meist schlaff und labberig im Cytoplasma von Faltungshelfern festgehalten. Wenn nun der passende Ligand vorbeidiffundiert, dann faltet sich der Rezeptor – na ja, eigentlich nur seine Liganden-Binde-Domäne – um den Liganden drum herum. Der Rezeptor löst sich vom Faltungshelferprotein, wandert in den Kern und kann endlich jede Menge Gene in ihrer Aktivität beeinflussen. Gefaltet oder nicht gefaltet sein ist hier die Basis für einen wichtigen molekularen Schalter.

Schließlich noch etwas zu Proteinstrukturen. Ich persönlich finde sie wunderschön. Die bisher aufgeklärten Protein-Strukturen sind in der Protein Data Bank, der PDB, zu finden. Der Name ist irreführend, da auch sehr viele Liganden, ein paar Lipide und immer mehr Strukturen von Nucleinsäuren darin enthalten sind. Sichtbar werden Proteinstrukturen in PDB-Viewern oder -Browsern. Genauso wie bei Web-Browsern gibt es hier bei dem einen oder der anderen Vorlieben. Toll ist es, wenn man spielerisch Protein-Faltung erklären kann. Da gibt es die **Fold.it**-Spiele, die von David Baker begründet wurden. Gemeinsam oder auch gegeneinander faltet man Proteine, sammelt Punkte und lernt auch noch etwas über deren Struktur. Gleichzeitig kommt diese kreative Energie Proteinstruktur-Vorhersagen zugute – Zocken für die Wissenschaft.

Beim Anschauen von Proteinen oder spätestens beim Spielen mit Protein-Strukturen lernt man sehr schnell drei Strukturbereiche in Proteinen kennen. Die einen Strukturen sind geformt wie ein Korkenzieher, die anderen sehen aus wie gebogene und aneinandergelagerte Pfeile (■ Abb. 4.4), die dritte Kategorie besprechen wir gleich. Korkenzieher und Pfeile sind Symboldarstellungen für die beiden häufigsten Strukturen von Peptiden. Ein Peptid kann sich aufwickeln und dabei eine  **$\alpha$ -Helix** bilden. Mehrere Peptidstränge können sich aneinanderlagern und ein  **$\beta$ -Faltblatt** bilden. Wenn die Abfolge der Aminosäuren die Primärstruktur darstellt, dann sind diese Verknüpfungen eben die Sekundärstruktur. Moment, eben war doch von drei Strukturelementen die Rede? Es gibt da noch die vielen Loops, Schleifen und Bögen. Sie sind nicht ungeordnet, aber meist hoch individuell für ein Protein; deshalb ist die Vorhersage dieser Strukturen meist unglaublich schwer. Und dann ist da noch die Ausbildung von Tertiär-, Quartär- und Quintär-Strukturen, auf die wir hier nicht eingehen.

**Korkenzieher:** Proteine und Enzyme sind so etwas wie mäßig stabile Fadenknäule aus langen Peptidketten, die aber wahre Katalyse-Weltmeister sein können.



■ **Abb. 4.4** Korkenzieher und Pfeile sind häufige Sekundär-Strukturen in Proteinen. **Oben:** 3D-Strukturen von Proteinen bestehen zu einem großen Teil aus gewundenen Abschnitten, die Korkenziehern ähneln – die  $\alpha$ -Helices. **Unten:** Andere Teile des Proteins lagern sich flach nebeneinander – aus  $\beta$ -Strängen werden  $\beta$ -Faltblätter. Diese können entweder in gleicher Ausrichtung verlaufen, ein paralleles Faltblatt (**unten links**), oder aber in entgegengesetzter Richtung, ein anti-paralleles Faltblatt (**unten rechts**). [Abbildungsnachweis: Korkenzieher, JWM, 2020; Faltblätter, Teil der Strukturen 1XNJ (links, <https://doi.org/10.2210/pdb1XNJ/pdb>) und 1GFL (rechts, <https://doi.org/10.2210/pdb1GFL/pdb>); Visualisierung, JWM, 2022]

Der hydrophobe Effekt ist eine Haupttriebkraft der Faltung. Lokale Interaktionen im Polypeptid lassen das Protein schnell in energetische Minima hineinrutschen. In ihrer nativen Faltung haben Proteine meist einen hydrophoben Kern und eine polare, geladene Oberfläche. Viele Proteine wären nichts ohne ihre Cofaktoren, Liganden und sonstige Modifikationen.

#### ■ Navigation

◀◀ Aminosäuren und Peptidbindungen wurden in ▶ Abschn. 2.2. behandelt.

▶▶ Über Katalyse-Weltmeister und andere Proteine sprechen wir in ▶ Abschn. 5.1. Mehr zum Ribosom gibt es in ▶ Abschn. 5.2 zu erfahren. Cofaktoren und ihre innige Beziehung zu Proteinen beleuchten wir näher in ▶ Abschn. 5.3.

ATP selbst ist nicht nur ein Nucleotid, sondern stabilisiert auch Proteine → Patel et al. 2017. ATP as a biological hydrotrope. *Science*. 356(6339):753–756. <https://doi.org/10.1126/science.aaf6846>.

Mehr über Kinasen und ihr inniges Verhältnis zu ihrem Lieblingssubstrat → Brylski et al. 2021. Cellular ATP Levels Determine the Stability of a Nucleotide Kinase. *Front Mol Biosci.* 8:790304. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.790304>.

Verwirrend, ein Protein und sein Cofaktor gelangen wohl getrennt ins mitochondriale Kraftwerk → Klein & Schwarz. 2012. Cofactor-dependent maturation of mammalian sulfite oxidase links two mitochondrial import pathways. *J Cell Sci.* 125(Pt 20):4876–85. <https://doi.org/10.1242/jcs.110114>.

Proteine zu falten kann Spaß machen, sogar in einer Seminargruppe. Mehr zu dem verwendeten Programm auf Fold.it → Achterman RR. 2019. Minds at Play: Using an Online Protein Folding Game, FoldIt, To Support Student Learning about Protein Folding, Structure, and the Scientific Process. *J Microbiol Biol Educ.* 20(3):20.3.63. <https://doi.org/10.1128/jmbe.v20i3.1797>.

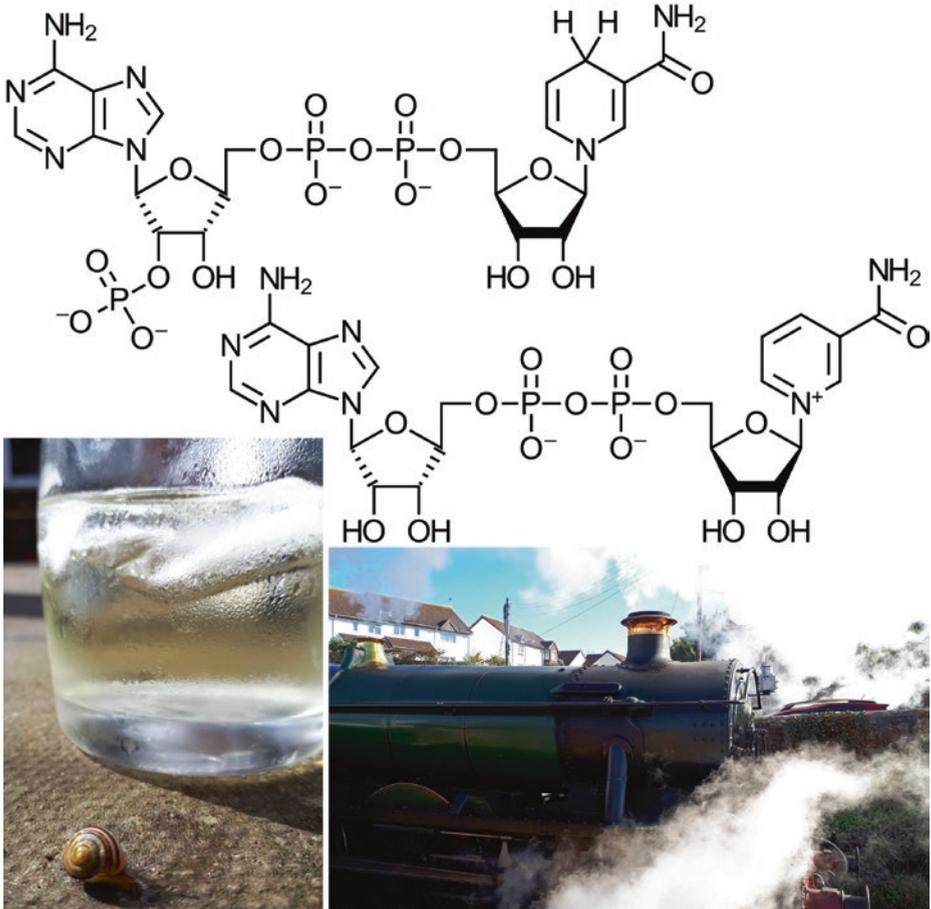
#### 4.4 Vorsortierung von Molekülen – Metaboliten-Pools

Recycelte Glas-Scherben und frisch geernteter Reis werden maschinell sehr aufwendig Stückchen für Stückchen sortiert. Etwas Ähnliches machen wir im Labor auch, wenn wir FACS-en. Das ist nicht mehr das Versenden eines gescannten Schriftstücks (das hieß früher faxen), sondern die Fluoreszenz-assistierte Zell-(*cell*-)Sortierung (FACS). Wenn man jedes einzelne Teilchen in die Hand nehmen muss, klingt das mühevoll. Das muss es aber nicht sein.

Innerhalb der Zelle ist eine Vorsortierung von Metaboliten eher Standard. Das Paradebeispiel dafür sind NAD und NADPH. Biochemische Arbeitsteilung ist hier angesagt - NAD treibt Oxidationsreaktionen an und NADPH unterstützt reduktive Biosynthesen. Beide Cofaktoren sind Überträger von Elektronenpaaren in vielen, vielen biochemischen Redox-Reaktionen und das bewerkstelligen sie mit ihrem Nicotinsäure-Rest. Die ungleichen Zwillinge NAD und NADPH unterscheiden sich chemisch einzig und allein durch eine unscheinbare kleine Phosphat-Gruppe. Dieser Phosphat-Rest sitzt dann auch noch ganz hinten – weit weg vom Nicotinsäure-Amid entfernt, dem eigentlichen Elektronenüberträger.

In der Zelle macht dieses kleine Phosphat einen gewaltigen Unterschied. Proteine, die im Elektronentransfer-Geschäft tätig sind, können sehr genau zwischen NAD und NADPH unterscheiden. So gibt es eher oxidierende Proteine, die nur NAD verwenden, und eher reduzierende, die nur NADPH verwenden. Eigentlich sind all diese Proteine Redox-Proteine, egal ob hin oder her, sie werden oft Dehydrogenasen genannt. Da aber die Zelle konstant NAD in einem hohen Überschuss über NADH und NADPH über NADP hält, werden diese Gleichgewichtsreaktionen praktisch zu Einweg-Reaktionen. Die Zelle enthält chemisch sehr ähnliche, aber biochemisch komplett verschiedene Elektronen-Nehmer und -Geber auf sehr hohem UND auf sehr niedrigem Energieniveau – gleichzeitig! Ganz so als ob man in einem Becher gleichzeitig kochendes Wasser und Eiswürfel aufbewahren könnte (■ Abb. 4.5). Ganz schön pffiffig, so eine Zelle.

**Koexistenz:** NAD und NADPH sind Elektronenüberträger. Sie haben fast eine identische chemische Struktur, unterscheiden sich aber in einer Phosphatgruppe an ihrem Nucleotid-Griff. Die Zelle stellt dadurch eine fast komplette Trennung



■ **Abb. 4.5** NAD und NADPH sind wie kochendes Wasser und Eiswürfel gleichzeitig. Das Nicotinsäure-Amid erlaubt den beiden Cofaktoren, Elektronen aufzunehmen, „zwischenzuspeichern“ und wieder abzugeben. Chemisch funktionieren die beiden Cofaktor-Geschwister exakt identisch. Biochemisch macht der Phosphat-Rest am 2'-OH der Ribose des NADPH – weit, weit weg vom aktiven Teil des Cofaktors – einen riesigen Unterschied. Die Zelle kann die beiden Cofaktoren sehr genau auseinanderhalten – ganz so, als ob man heißen Kaffee und mit Eis gekühlten Gin&Tonic in einem Gefäß hätte, beides aber voneinander getrennt trinken könnte. [Bildnachweis: Erfrischungsgetränk mit Eis, JWM, 2017, Dampflock in Minehead, Somerset, UK, JWM, 2018]

zweier Pools von Redox-Äquivalenten sicher. Eine ähnliche Trennung von anderen Metaboliten wird durch unterschiedliche Modifikationen oder durch die Sortierung in unterschiedliche Kompartimente erreicht. In einer Zelle herrscht eben keinerlei Einheitsbrei.

■ **Navigation**

► Bei den Cofaktoren in ► Abschn. 5.3 besprechen wir NAD und NADPH aus einer weiteren Perspektive.