

Proteinstrukturklassen α -helikale Proteine

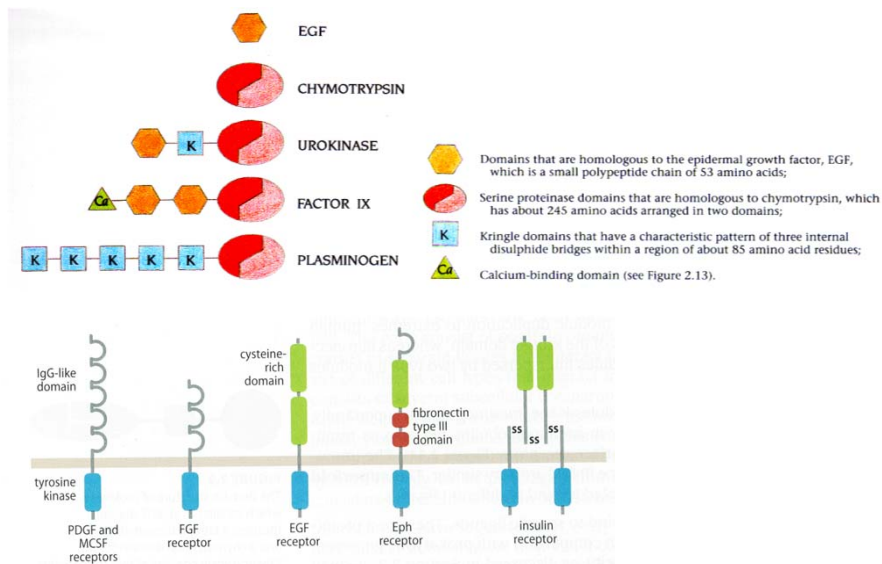
Wintersemester 2011/12

Peter Güntert

Domäne – Modul – Faltung

- **Domäne (domain):** Polypeptidkette (oder Teil davon), die unabhängig in eine stabile, kompakte Tertiärstruktur falten kann.
- **Modul (module):** Hochkonservierte Sequenz, die in unterschiedlichen Kontexten in Multidomänenproteinen auftritt.
- **Faltung (fold):** Dreidimensionale Anordnung oder Topologie von Sekundärstrukturelementen.

Modular aufgebaute Proteine



3 Hauptklassen von Proteinstrukturen

Die meisten Proteinstrukturen (genauer: Domänenstrukturen) fallen in eine von drei Klassen:

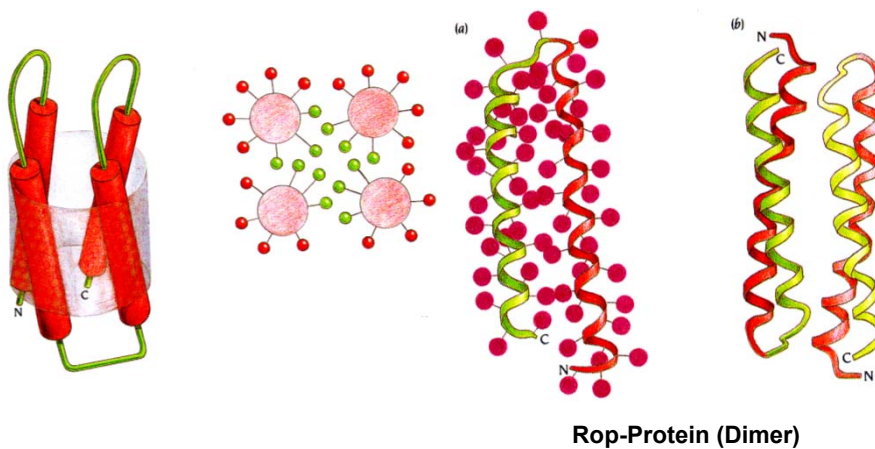
- **α -Domänen:** Der Kern wird ausschliesslich von Helices gebildet.
- **β -Domänen:** Der Kern besteht aus antiparallelen β -Blättern, typischerweise zwei gegeneinander gepackten β -Blättern.
- **α/β -Domänen:** Sie sind aus β - α - β -Motiven zusammengesetzt, die vorwiegend parallele β -Blätter, umgeben von α -Helices, bilden.

Daneben treten auch Mischformen und kleine, an Metallionen oder Disulfidbrücken reiche Proteine auf, die sich nicht ohne weiteres einer der drei Hauptklassen zuordnen lassen.

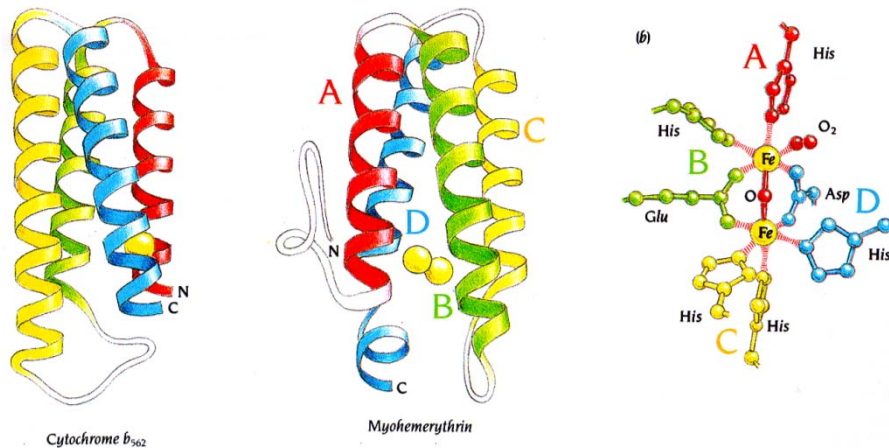
α -Domänenstrukturen

- Die Strukturen von α -Domänen bestehen aus einem Bündel von α -Helices, die an der Proteinoberfläche durch Loops miteinander verbunden sind.
- Die α -Domänen bilden die zahlenmässig kleinste der drei Hauptklassen von Proteinstrukturen.
- Die α -Helices sind im allgemeinen paarweise gegeneinander gepackt, so dass eine Seite jeder α -Helix hydrophobe Seitenketten für den Kern des Proteins bereitstellt und die andere Seite zum Lösungsmittel zeigt.
- α -Helices können in gewissen wenigen Anordnungen in besonders günstige Wechselwirkung miteinander treten.
- Zwei in der Sequenz aufeinanderfolgende Helices lassen sich am einfachsten antiparallel zueinander anordnen, wobei ein kurzer Loop die beiden Helices verbindet. Diese Anordnung tritt in Proteinen oft auf.
- Die beiden am häufigsten auftretenden α -Strukturen sind Vierhelixbündel und die Globinfaltung.

Vierhelixbündel



Vierhelixbündel



Vierhelixbündel

- Vier antiparallele Helices, verbunden mit kurzen Loops. Das Bündel kann mit zwei Händigkeiten gebildet werden.
- Alle vier Helices tragen zum hydrophoben Kern bei.
- Ein Vierhelixbündel kann von einer Polypeptidkette gebildet werden oder als Dimer, bestehend aus zwei identischen Ketten, die jeweils zwei Helices bilden, auftreten.
- Beispiele:
 - Rop-Protein: 2 Ketten mit je 63 Aminosäuren. Bindet an RNA.
 - Myohämerythrin: 1 Polypeptidkette. Sauerstofftransport/speicherung in gewissen Würmern. Enthält 2 Eisenatome, aber keine Hämgruppe.
 - Cytochrom b₅₆₂: 1 Polypeptidkette, Hämgruppe. Elektronentransport.
- Weil Vierhelixbündel sehr einfach aufgebaut sind, bilden sie ein wichtiges Testsystem für das Proteindesign, d.h. den Entwurf von Aminosäuresequenzen, die zu einer vorgegeben Struktur führen, obgleich sie keine Homologie mit den Sequenzen existierender, natürlicher Proteine haben.

Proteorhodopsin NMR structure

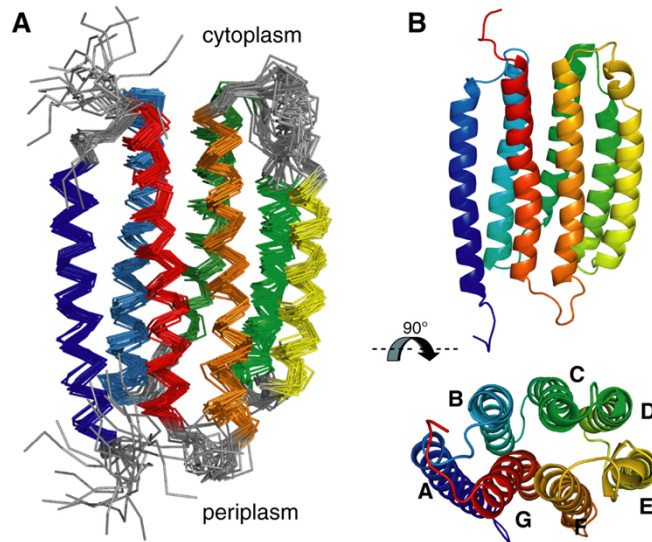
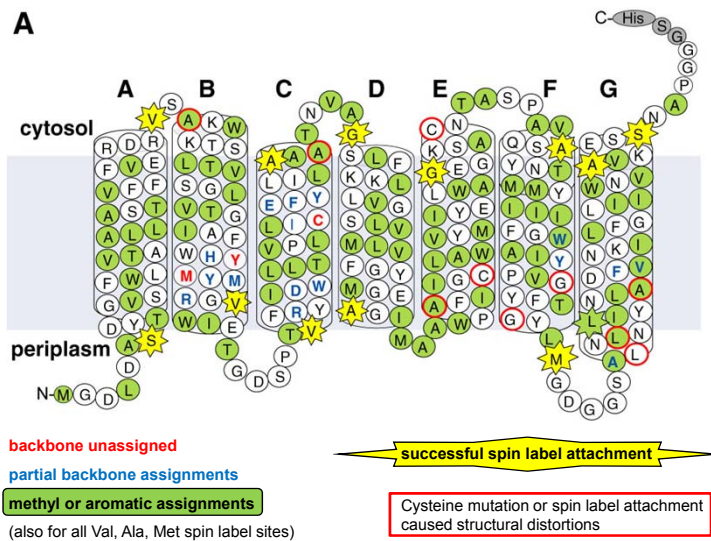


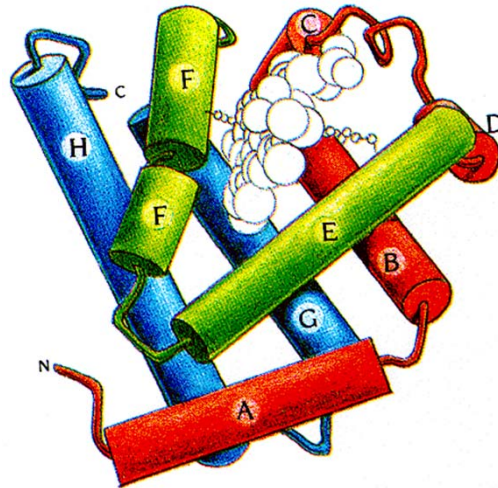
Fig. 2. Structure of PR. (A) Bundle of the 20 conformers with lowest CYANA target function obtained from structure calculation. Helices are color-coded from helix A in dark blue to helix G in red. (B) Cartoon representation of the conformer with the lowest CYANA target function seen from the side and from the top. In the lower panel helices are additionally labeled A-G.

Reckel, S., Gottstein, D., Stehle, J., Löh, D., Verhoeven, M. K., Takeda, M., Silvers, R., Kainosho, M., Glaubitz, C., Wachtveitl, J., Bernhard, F., Schwalbe, H., Güntert, P. & Dötsch, V., *Angew. Chem.* (2011).

Proteorhodopsin



Globinfaltung



Globinfaltung

- Dieser wichtigste Faltungstyp für α -Domänen tritt in einer grösseren Gruppe von verwandten Proteinen auf.
- Beispiele:
 - Myoglobin, Hämoglobin: Proteine für Sauerstoffspeicherung bzw. -transport.
 - Phycocyanine: Lichtempfindliche Proteine in Algen.
- Die Struktur besteht aus 8 Helices A–H, verbunden durch kurze Loops, die eine Tasche für die aktive Stelle bilden, welche z.B. in Myoglobin und Hämoglobin eine Hämgruppe ist, die im Zentrum ein Eisenatom enthält.
- Es gibt viele Wechselwirkungen zwischen sequentiell nicht benachbarten Helices.

Globinfaltung mit unterschiedlichen Sequenzen

- Die Globinfaltung tritt in vielen Domänen von Proteinen aus Säugetieren, Insekten, Pflanzen usw. auf, deren paarweise Sequenzhomologie zwischen 16 und 99% liegt. Die wesentlichen Eigenschaften der Globinstruktur sind erhalten, selbst wenn die Sequenzhomologie sehr tief ist. Es stellt sich die Frage:
Wie können stark unterschiedliche Aminosäuresequenzen auf die gleiche dreidimensionale Struktur führen?
- Die Antwort ist komplexer, als man zunächst vermuten würde, denn:
 - Für 59 Aminosäuren, die in Helix-Hämkontakten (28 Aminosäuren) oder Wechselwirkungen zwischen zwei Helices (31 Aminosäuren) involviert sind, ist die Sequenzhomologie nicht grösser als für den Rest des Moleküls.
 - Auch das Volumen der Seitenketten im hydrophoben Kern ist oft nicht erhalten. Der Ersatz einer kleinen Seitenkette durch eine grosse wird nicht notwendigerweise durch einen umgekehrten Austausch in der unmittelbaren Umgebung kompensiert.
 - Dagegen bleibt im allgemeinen der hydrophobe Charakter einer Seitenkette im Kern erhalten, nicht aber auf der Proteinoberfläche, wo Austausche zwischen hydrophoben und hydrophilen Seitenketten häufig sind.

Stabilität der Globinfaltung bei Mutationen

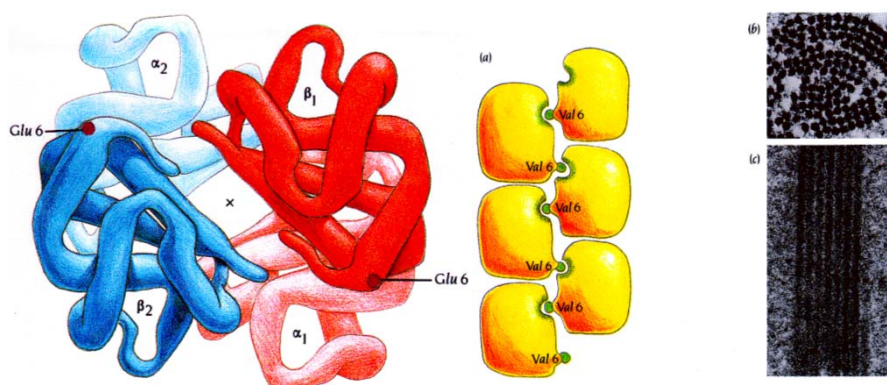
- Die Art der Packung der Helices gegeneinander bleibt grundsätzlich gleich, aber die Struktur muss sich durch Verschiebungen der relativen Position und Orientierung der Helices an die unterschiedlichen Grössen der Seitenketten im Kern anpassen.
- Um zu vermeiden, dass sich die Verschiebung einer Helix auf den Rest der Struktur auswirkt, sind Änderungen in den Loopregionen notwendig.
- Solche Verschiebungen können allerdings nur toleriert werden, solange die Geometrie der Hämtasche erhalten bleibt.

Fibrillenbildung: Sichelzellanämie

Mutationen an der Proteinoberfläche, bei denen eine hydrophile Aminosäure durch eine hydrophobe ersetzt wird, können fatale Folgen haben, wie das Beispiel der Sichelzellanämie, einer vererbten Krankheit zeigt:

- Die Mutation Glu 6 → Val erzeugt an der Oberfläche des Hämoglobinmoleküls eine hydrophobe Stelle, die dazu führt, dass die Proteinmoleküle zu Fibrillen aggregieren, die die Funktion der roten Blutkörperchen beeinträchtigen.
- Die Mutation ist tödlich, wenn sie homozygot vorliegt. Ist dagegen nur ein Allel von der Mutation betroffen, ist die Tendenz zur Aggregation schwach.
- Ausserdem verleiht die Mutation dem Träger eine höhere Resistenz gegen Malaria. Sie tritt daher gehäuft in malariabefallenen Gebieten auf.

Hämoglobin: Sichelzellanämie



Geometrisch bedingte günstige α -Helixpackungen

- Die gegenseitige Anordnung der α -Helices in einem Vierhelixbündel unterscheidet sich stark von derjenigen in einer Globinstruktur:
 - Im Vierhelixbündel liegen die Helices annähernd antiparallel, und ihre Achsen bilden einen Winkel von ca. 20° .
 - In der Globinstruktur ist dieser Winkel im allgemeinen grösser und liegt um 50° , wobei die Helices eher parallel ausgerichtet sind.
- Dass diese beiden Anordnungen besonders günstige Wechselwirkungen zwischen zwei α -Helices erlauben, lässt sich verstehen, wenn man berücksichtigt, dass die Seitenketten der Aminosäuren geometrisch gesehen Erhebungen auf der Oberfläche der Helix darstellen, die optimalerweise in eine entsprechende Furche der anderen Helix eingepasst werden sollten. Aufgrund des Aufbaus einer α -Helix ist diese Bedingung für Winkel zwischen den Helixachsen von 20° bzw. 50° erfüllt.

α -Helixpackung

