

β -Blatt Proteine

Wintersemester 2011/12

Peter Güntert

3 Hauptklassen von Proteinstrukturen

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

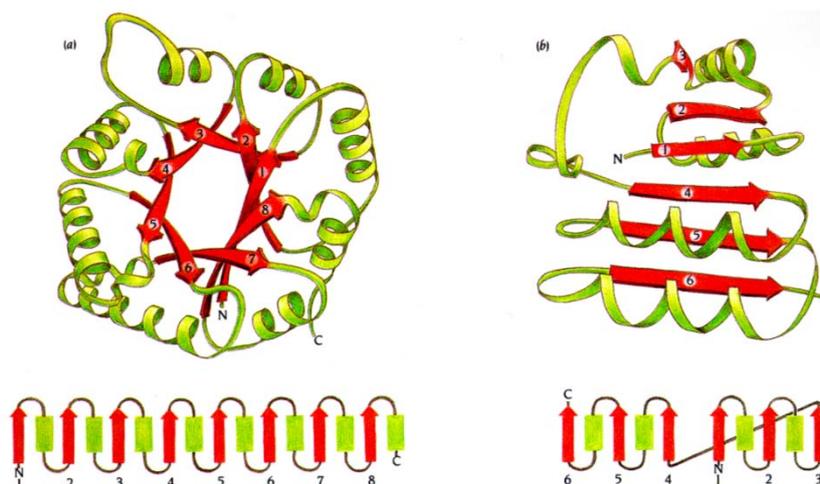
- **α -Domänen:** Der Kern wird ausschliesslich von Helices gebildet.
- **α/β -Domänen:** Sie sind aus β - α - β -Motiven zusammengesetzt, die vorwiegend parallele β -Blätter, umgeben von α -Helices, bilden.
- **β -Domänen:** Der Kern besteht aus antiparallelen β -Blättern, typischerweise zwei gegeneinander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

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/β Strukturen

- Die am häufigsten vorkommenden und regulärsten Domänenstrukturen sind α/β Strukturen.
- Glykolytische Enzyme sind von diesem Strukturtyp, ebenso viele weitere Enzyme und Proteine, die Metaboliten binden oder transportieren.
- Es gibt zwei Hauptklassen von α/β Strukturen:
 - **α/β Zylinder:** Ein Kern, bestehend aus 8 parallelen β -Strängen, die zu einem Zylinder (Barrel) gewunden sind, ist umgeben von α -Helices. Dieser Strukturtyp wird oft als TIM-Barrel bezeichnet, weil er zuerst im Enzym Triosephosphatisomerase gefunden wurde.
 - **Offene α/β Strukturen:** Ein offenes (d.h. nicht zu einem Zylinder gewundenes) paralleles oder gemischtes β -Blatt, auf beiden Seiten umgeben von Helices.

α/β Strukturen



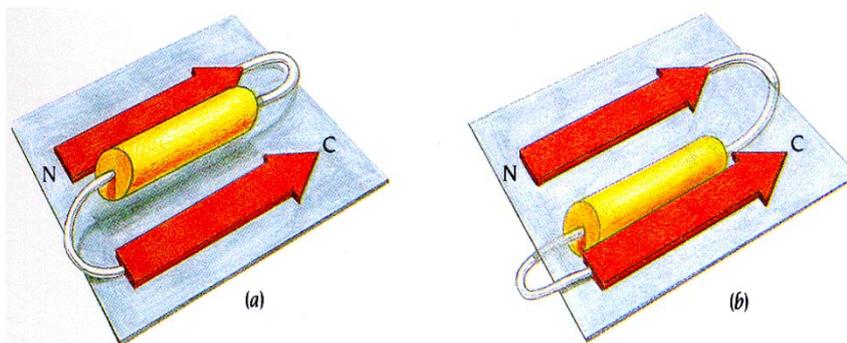
α/β Strukturen sind aus $\beta\text{-}\alpha\text{-}\beta$ Motiven aufgebaut

- Sowohl zylinderförmige als auch offene parallele β -Blätter sind aus rechtshändigen $\beta\text{-}\alpha\text{-}\beta$ Motiven aufgebaut.
- In zylindrischen Strukturen stehen die $\beta\text{-}\alpha\text{-}\beta$ Motive in gleicher Orientierung nebeneinander, so dass alle α -Helices auf der gleichen Seite des β -Blatts liegen. Die Reihenfolge der Stränge im dadurch entstehenden β -Blatt ist: 1 2 3 4, d.h. in der Sequenz aufeinanderfolgende β -Stränge liegen auch im β -Blatt nebeneinander.
- In offenen α/β Strukturen stehen $\beta\text{-}\alpha\text{-}\beta$ Motive oft in umgekehrter Orientierung nebeneinander, wodurch das zentrale β -Blatt auf beiden Seiten durch α -Helices abgeschirmt wird. Die Reihenfolge der β -Stränge ist: 4 3 1 2.
- Diese Regeln ergeben sich daraus, dass $\beta\text{-}\alpha\text{-}\beta$ Motive rechtshändig sind.

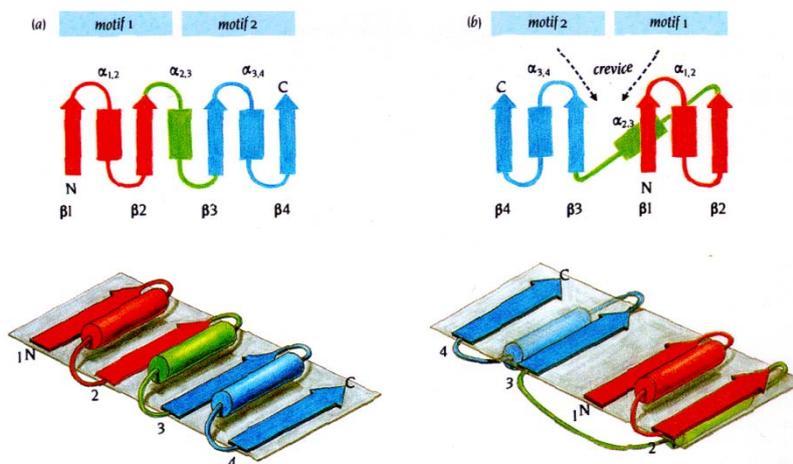
$\beta\text{-}\alpha\text{-}\beta$ -Motiv



Rechts- und linkshändiges β - α - β Motiv



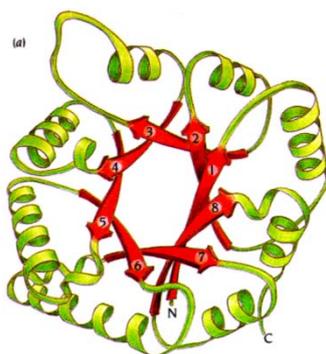
Anordnungen von β - α - β -Motiven



α/β Zylinder

- Damit ein geschlossener Zylinder entstehen kann, muss ein paralleles β -Blatt aus mehr als vier Strängen bestehen. In fast allen α/β Zylindern sind es acht Stränge, wobei der achte mit dem ersten Strang Wasserstoffbrückenbindungen eingeht.
- Die achtsträngige α/β Zylinderstruktur kommt in vielen Proteinen von völlig unterschiedlicher Aminosäuresequenz und Funktion vor.
- Mindestens 200 Aminosäuren werden benötigt, um eine achtsträngige α/β Zylinderstruktur zu formen. Vergleicht man verschiedene Strukturen dieses Typs, so zeigt sich, dass etwa 160 Aminosäuren, die die acht β -Stränge und α -Helices bilden, strukturell äquivalent sind. Die übrigen Aminosäuren befinden sich in Loops verschiedener Länge und Konformation, die die Sekundärstrukturelemente verbinden.

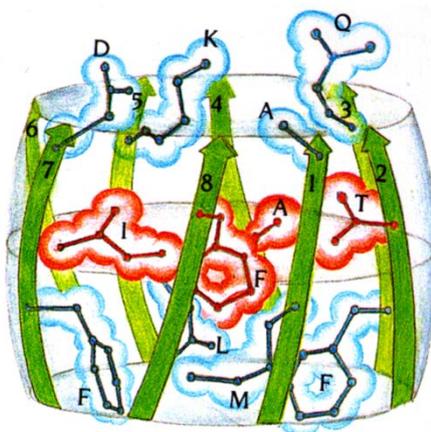
α/β Zylinder



Triosephosphatisomerase
(TIM barrel)



α/β Zylinder



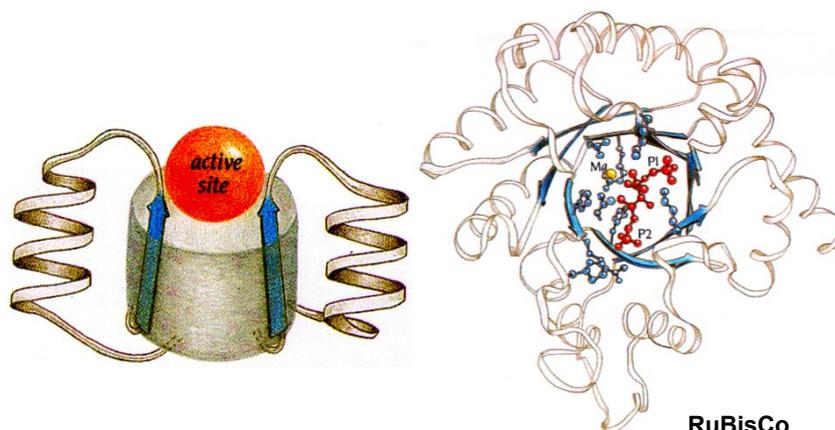
Glykolatoxidase

- Die acht β -Stränge umschliessen einen dicht gepackten hydrophoben Kern, der aus drei Lagen von jeweils vier hydrophoben Seitenketten besteht, die zu alternierenden β -Strängen gehören. Dies ergibt sich daraus, dass in einem β -Strang die Seitenketten abwechslungsweise nach beiden Seiten zeigen.
- Auch der Raum zwischen der Aussenseite des β -Barrels und den α -Helices wird von hydrophoben Seitenketten aufgefüllt, wobei besonders die verzweigten Aminosäuren Val, Leu und Ile eine wichtige Rolle spielen.

Aktive Stelle in α/β Zylinderstrukturen

- Die aktive Stelle liegt in fast allen α/β Zylinderstrukturen in einer trichterförmigen Vertiefung auf der C-terminalen Seite des Zylinders, die von Aminosäuren in den 8 Loops, die die Enden der β -Stränge mit den α -Helices verbinden, begrenzt wird.
- Proteine mit α/β Zylinderstrukturen können ganz verschiedene enzymatische Funktionen haben, aber meist ist die aktive Stelle am gleichen Ort und wird von Seitenketten gebildet, die keine strukturelle Aufgabe haben.
- Die strukturelle Stabilität dieser Proteine wird durch ein Strukturgerüst – den α/β Zylinder – sichergestellt. Die Trennung von strukturellen und funktionellen Aufgaben bringt evolutionäre Vorteile, indem sich die Funktion eines Proteins während der Evolution ändern kann, ohne dass sich das Strukturgerüst anpassen müsste.

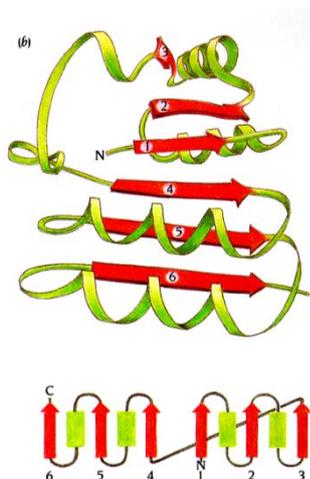
Aktive Stelle in α/β Zylinderstrukturen



α/β Zylinder: Gemeinsamer Vorgänger?

- Beruht die Ähnlichkeit der Struktur und der Lage des aktiven Zentrums darauf, dass α/β Zylinderdomänen von einem gemeinsamen Vorgänger abstammen?
- Obwohl eine Antwort nicht mit letzter Sicherheit gegeben werden kann, gibt es verschiedene Hinweise, die gegen einen gemeinsamen Vorgänger sprechen:
 - Es gibt keine universelle Sequenzhomologie unter den Proteinen mit α/β Zylinderstruktur.
 - Die Lage der Aminosäuren des aktiven Zentrums bezüglich der Primärstruktur ist nicht erhalten, d.h. die katalytischen Gruppen können aus verschiedenen Loops zwischen den Enden der β -Stränge und den α -Helices stammen.
- Das deutet darauf hin, dass α/β Zylinder in der Evolution mehrfach unabhängig voneinander gefunden wurden (\rightarrow konvergente Evolution). Strukturelle Übereinstimmung ist nicht immer ein Folge gemeinsamer evolutionärer Herkunft.

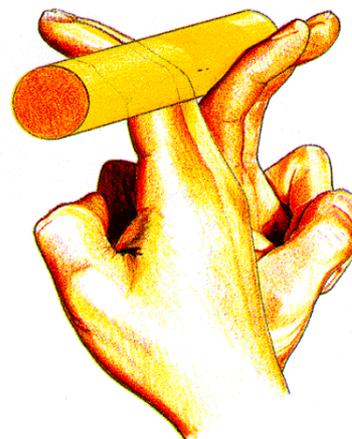
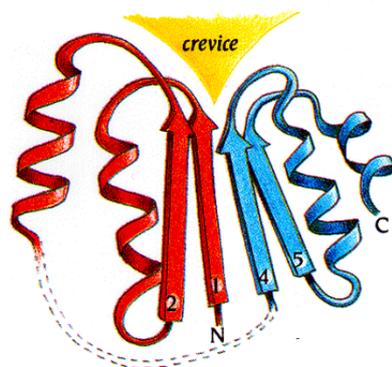
Offene α/β Strukturen



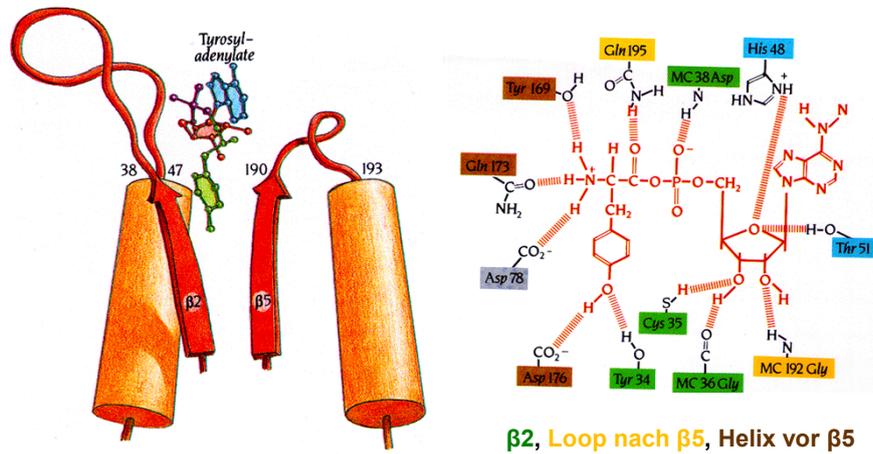
Offene α/β Strukturen

- Die zweite Klasse von α/β Strukturen ist dadurch charakterisiert, dass α -Helices auf beiden Seiten des zentralen β -Blatts liegen.
- Damit kann kaum noch eine geschlossene, zylinderförmige β -Blatt Struktur entstehen, denn diese müsste mindestens eine α -Helix in ihrem Inneren einschliessen und folglich sehr viele Stränge umfassen.
- Das β -Blatt ist also offen, und es gibt mindestens ein Paar nebeneinander liegender β -Stränge, deren Verbindungen zum nächsten β -Strang sich auf verschiedenen Seiten der β -Blattebene befinden.
- Offene α/β Strukturen zeigen viel mehr Variation als α/β Zylinder: Für das offene β -Blatt gibt es keine geometrischen Einschränkungen bezüglich der Anzahl der β -Stränge, die zwischen vier und zehn variiert. Ausserdem können auch gemischt parallel/antiparallele β -Blätter auftreten.

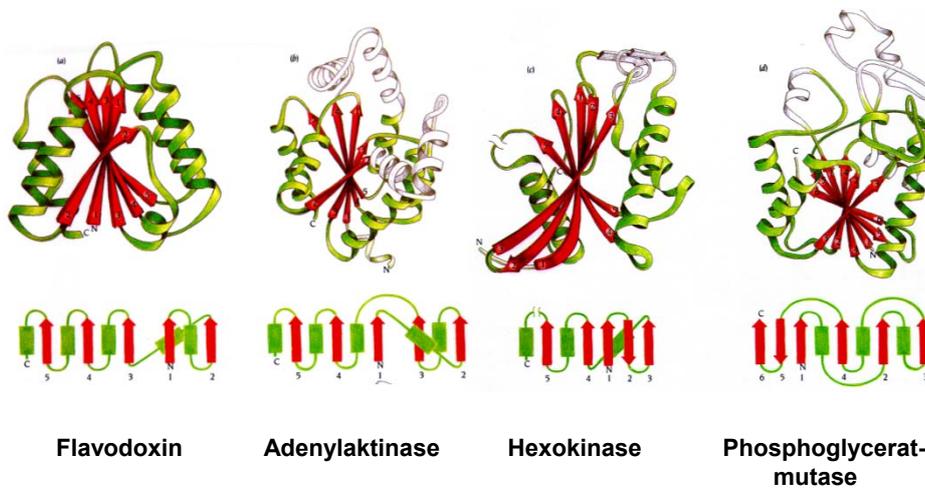
Offene α/β Strukturen



Aktives Zentrum der Tyrosyl-t-RNA Synthetase



Offene α/β Strukturen



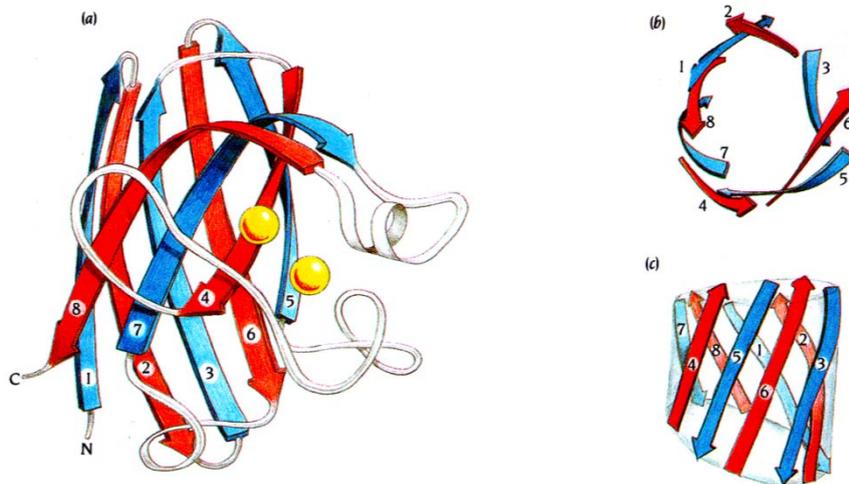
Lage der aktiven Stelle in offenen α/β Strukturen

- Wendet sich die Polypeptidkette an den Enden zweier nebeneinander liegender β -Stränge nach verschiedenen Seiten (\rightarrow topologischer Wendepunkt), so entsteht eine Furche auf der C-terminalen Seite des parallelen β -Blatts, die in fast allen Strukturen dieses Typs die Bindungsstelle bildet.
- Daraus kann die Lage der Bindungsstelle aus der 3D Struktur abgeleitet werden. Die aktive Stelle wird hauptsächlich von Seitenketten in den Loops an den C-terminalen Enden der beiden β -Stränge gebildet.
- Im Enzym Adenylatkinase, das die Umwandlung $\text{AMP} + \text{ATP} \rightarrow 2 \text{ADP}$ katalysiert, gibt es zwei topologische Wendepunkte. Entsprechend entstehen zwei Furchen, die der Bindung von AMP bzw. ATP dienen.
- Die Lage der aktiven Stelle kann nur in α/β Domänen aufgrund der dreidimensionalen Struktur bzw. der β -Blatt Topologie vorhergesagt werden; für α -helikale und antiparallele β -Blatt Proteine gibt es keine einfache Regel.

Antiparallele β -Blattstrukturen

- Antiparallele β -Blattstrukturen bilden die dritte Klasse von Domänenstrukturen. Funktionell sehrvielseitig, können antiparallele β -Blattstrukturen zum Beispiel als Enzyme, Transportproteine, Antikörper oder Virushüllenproteine dienen.
- Den Kern dieser Struktur bilden zwischen vier und über zehn β -Stränge, die vorwiegend antiparallel zueinander angeordnet sind. Oft handelt es sich um zwei gegeneinander gepackte antiparallele β -Blätter, die einen deformierten Zylinder erzeugen.

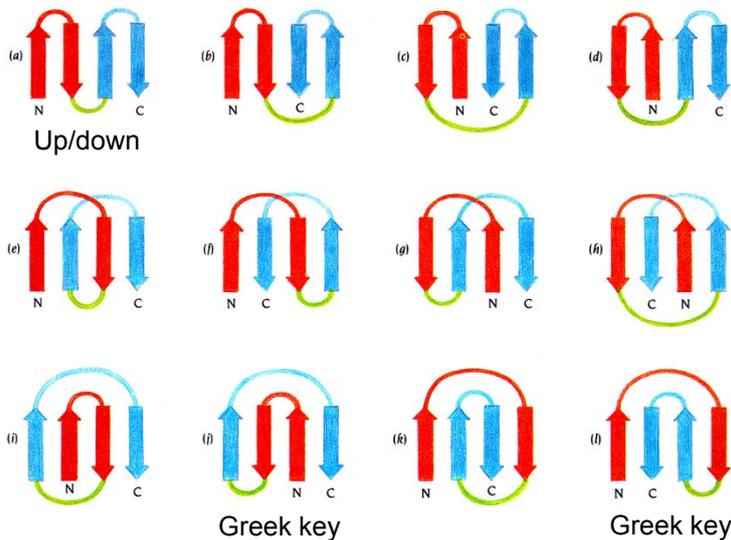
Antiparallele β -Blattstrukturen



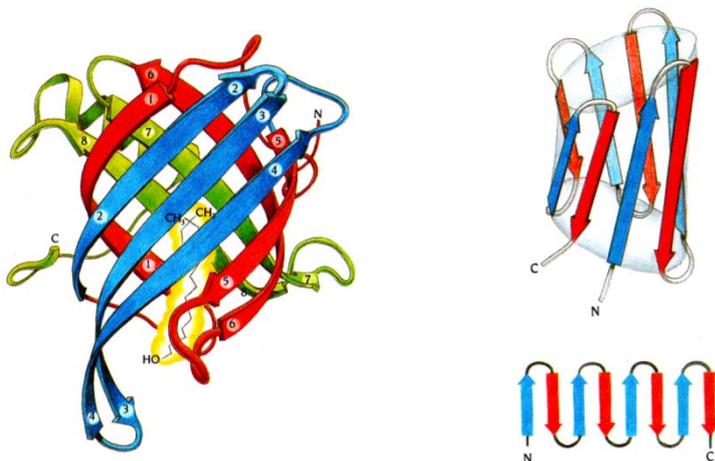
Topologien antiparalleler β -Blattstrukturen

- Obgleich es topologisch gesehen viele Möglichkeiten gibt, aus β -loop- β Einheiten ein grösseres antiparalleles β -Blatt aufzubauen, kommen interessanterweise in der Natur nur wenige Topologien häufig vor. Es sind dies insbesondere:
 - Auf/ab Zylinder (up-and-down barrels):
Die einfachste Topologie liegt vor, wenn sequentiell benachbarte Abschnitte der Polypeptidkette sich zu antiparallelen β -Strängen paaren. Die entstehende Struktur hat eine gewisse Ähnlichkeit zur α/β Zylinderstruktur. β -Stränge sind durch Hairpin Loops miteinander verbunden.
 - Greek Key Zylinder
 - Jelly Roll Zylinder

Mögliche Verbindungen zweier β -Hairpins

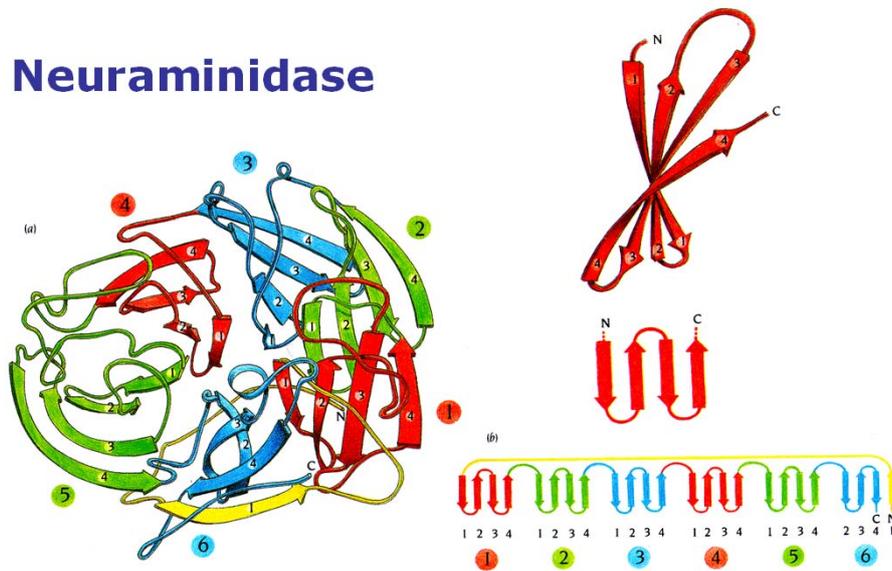


Retinolbindendes Protein (RBP)



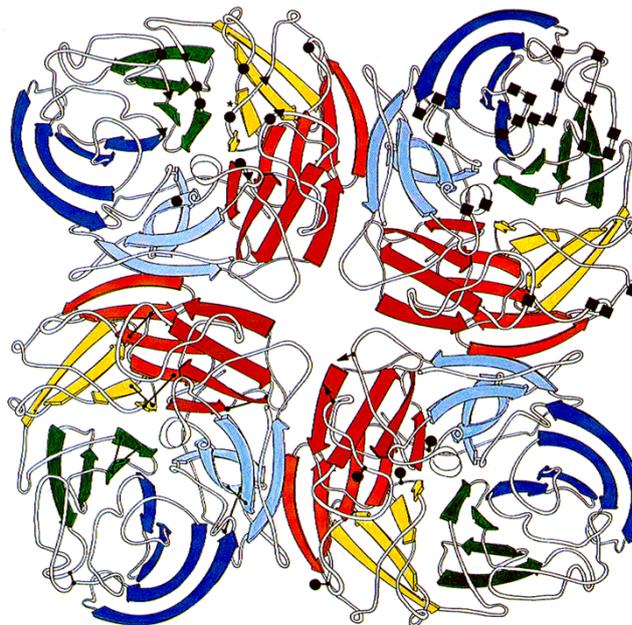
Achtsträngiger auf/ab β -Zylinder. Das Protein ist für den Transport von Vitamin A (Retinol) von der Leber zu verschiedenen Orten im Organismus zuständig. Retinol wird im Inneren des β -Barrels gebunden.

Neuraminidase

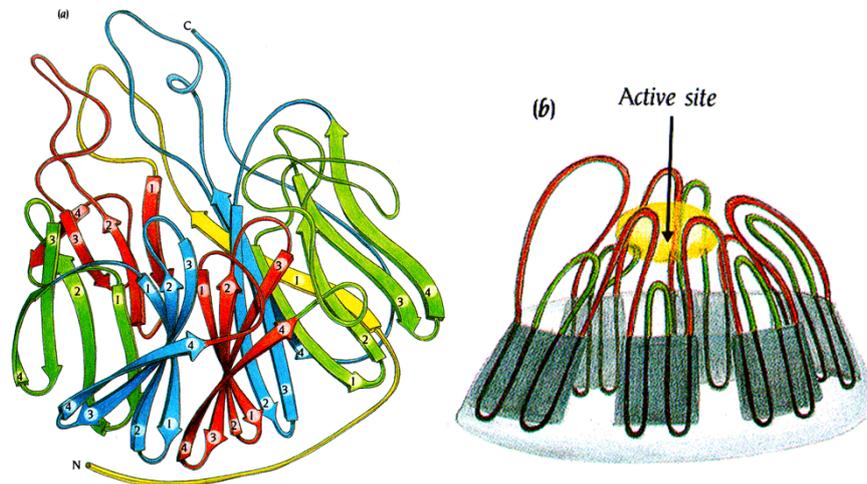


Neuraminidase: Dieses Protein des Influenza Virus besteht aus 6 kleinen β -Blättern, jedes bestehend aus vier antiparallelen β -Strängen in auf/ab Topologie. Die sechs β -Blätter sind zu einem Superzylinder angeordnet.

Neuraminidase



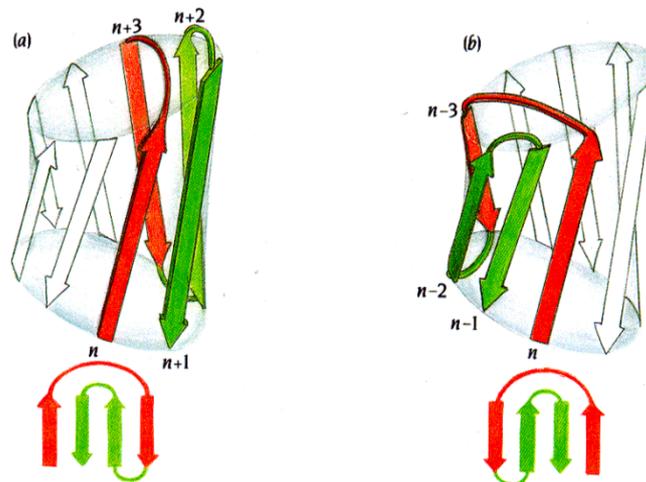
Neuraminidase



Greek Key Zylinder

- In einer zylinderförmigen antiparallelen β -Blatt Struktur gibt es nur wenige Arten, die Stränge *einfach* miteinander zu verknüpfen. Sollen Überkreuzungen der Verbindungsloops vermieden werden, so bietet sich neben der auf/ab-Verknüpfung (Reihenfolge der β -Stränge: 1 2 3 4) vor allem die Reihenfolge 1 4 3 2 an, wie sie aus dem Greek Key Motiv bekannt ist. Diese Anordnung tritt sehr häufig auf. Es ist interessant, dass die gespiegelte Situation, die der Reihenfolge 4 1 2 3 entspricht und ebenfalls ein Greek Key Motiv darstellt, in der Natur nicht auftritt.
- Zwei aneinandergereihte Greek Key Motive ergeben acht β -Stränge, die zu einem Zylinder zusammengebogen sein können.

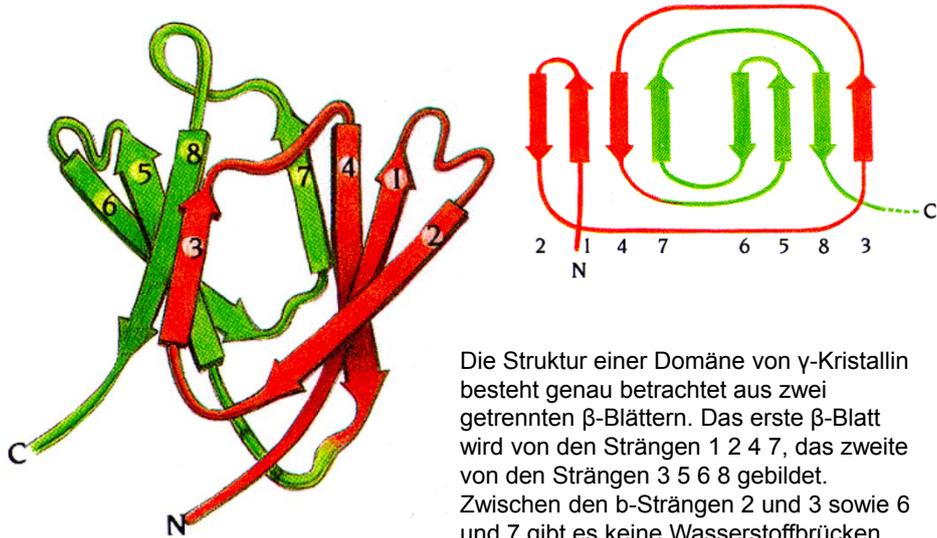
Greek Key Zylinder



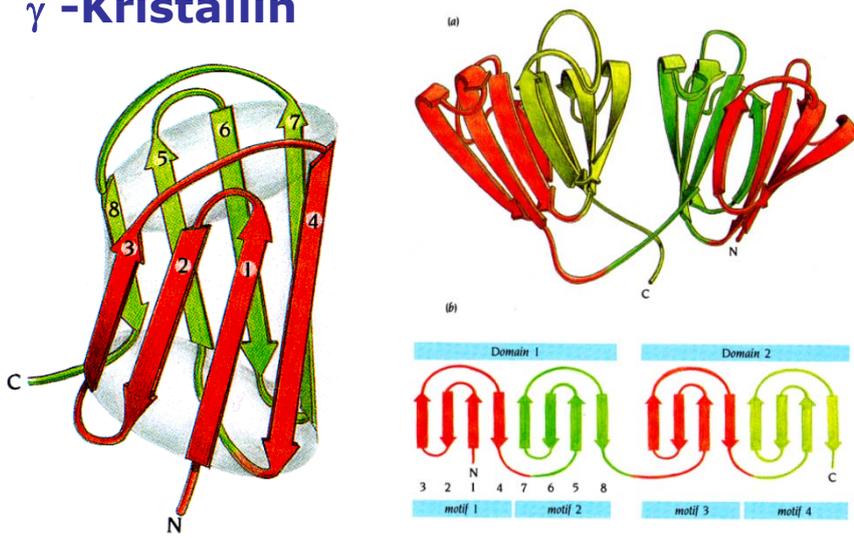
γ -Kristallin

- Das Protein γ -Kristallin aus der Linse des Auges besteht aus zwei Domänen, deren Aminosäuresequenzen ca. 40% identisch sind und die sehr ähnliche dreidimensionale Strukturen vom Typ des Greek Key Barrels aufweisen.
- Die hohe Sequenzhomologie deutet darauf hin, dass die beiden Domänen evolutionär verwandt und durch Genverdoppelung entstanden sind.
- Man kann sich vorstellen, dass auch die beiden Greek Key Motive innerhalb einer Domäne durch Genverdoppelung zusammengefügt wurden.

γ -Kristallin



γ -Kristallin

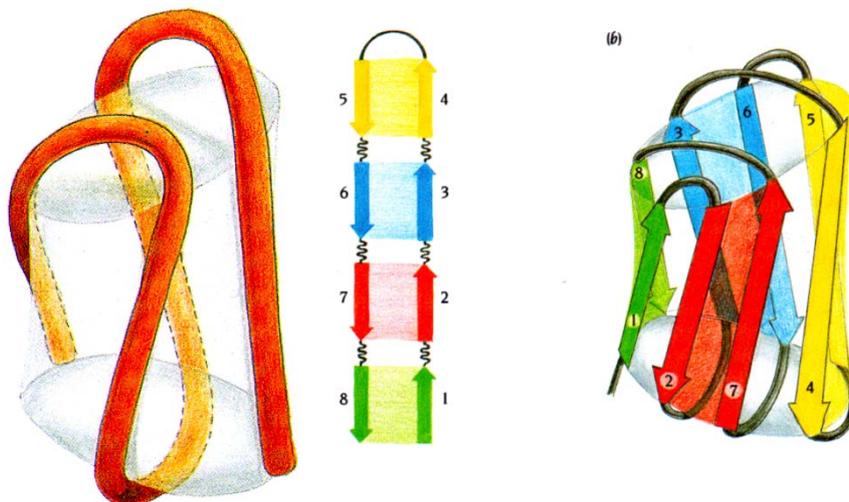


Idealisiert man jedoch die Struktur als (etwas deformierten) Zylinder, wird der Aufbau aus zwei Greek Key Motiven pro Domäne offensichtlich.

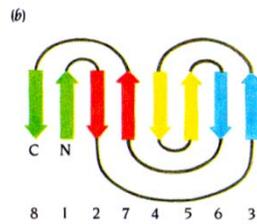
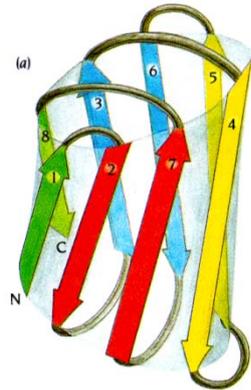
Jelly Roll Zylinder

- Das Jelly Roll Motiv ist eine andere Art, acht β -Stränge zu einer zylindrischen Struktur anzuordnen. Den grundsätzlichen Aufbau dieses Strukturtyps kann man sich veranschaulichen, wenn man sich eine lange Haarnadel mit vier β -Strängen auf jeder Seite vorstellt, die um einen Zylinder gewunden wird.
- Zwei aneinandergereihte Greek Key Motive ergeben acht β -Stränge, die zu einem Zylinder zusammengebogen sein können.
- Beispiele für Proteine mit Jell Roll Domänen:
Hüllenproteine vieler kugelförmiger Viren, Concanavalin A, Hemagglutinin Protein des Influenza Virus, DNA-bindendes Protein CAP.

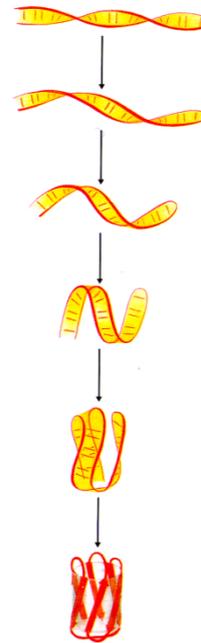
Jelly Roll Zylinder



Jelly Roll Zylinder



Der Grund, warum die Jelly Roll Struktur häufig vorkommt, könnte darin liegen, dass die lange antiparallele Haarnadel als günstige Zwischenstufe auf dem Faltungsweg die Bildung der Struktur vereinfacht.



Literatur

- C. Branden & J. Tooze, *Introduction to Protein Structure*, Garland, 21999.
- M. Williamson, *How Proteins Work*, Garland, 2012