

Einführung in die Biophysik

Vorlesung 7 - Proteine

Profs. Julia Herzen, Andreas Bausch, Ulrich Gerland
School of Natural Sciences
julia.herzen@tum.de, abausch@tum.de, gerland@tum.de

Fragen aus letzter Vorlesung

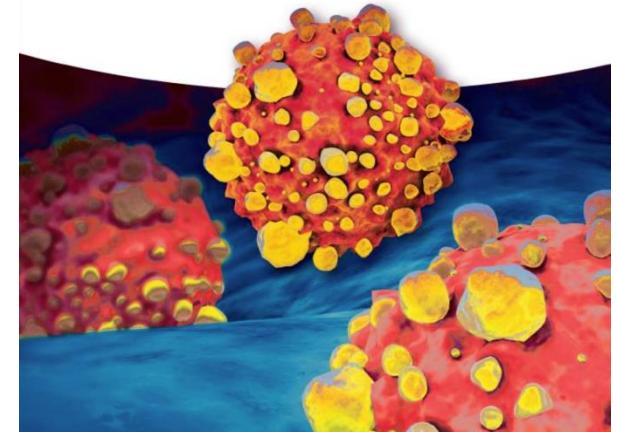
- 1. Durch welchen Prozess gewinnen Zellen die nötige Energie?**
- 2. Sogar energetisch günstige Reaktionen brauchen Aktivierungsenergie – wie schaffen das die Zellen?**



Bruce Alberts, Alexander Johnson,
Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff,
Keith Roberts und Peter Walter

Molekularbiologie der Zelle

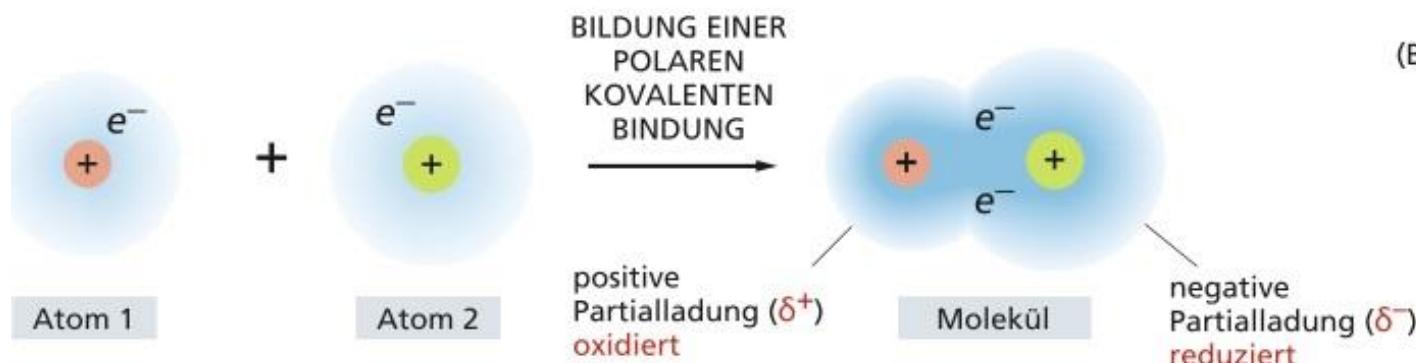
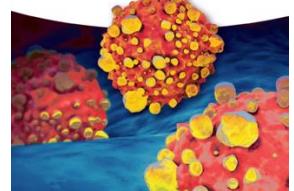
Übersetzung herausgegeben von Ulrich Schäfer
6. Auflage



Online lesen unter:
[https://ebookcentral.proquest.com
/lib/Munchentech/detail.action?do
cID=4856334](https://ebookcentral.proquest.com/lib/Munchentech/detail.action?doCID=4856334)

Kapitel 2

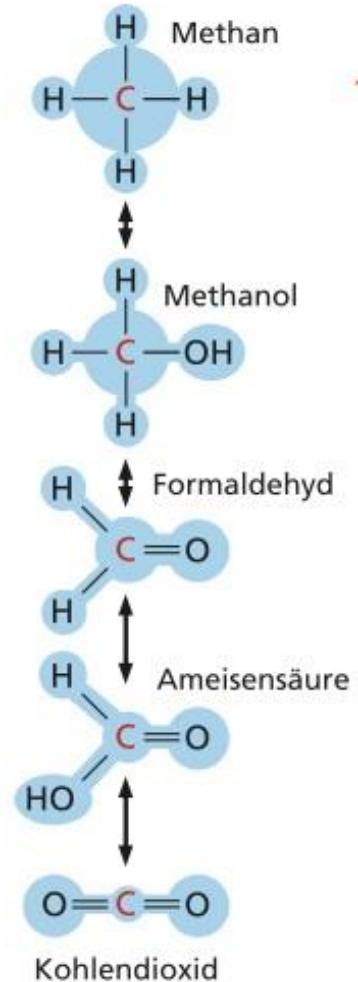
1. Wie Zellen Energie gewinnen - Oxidation und Reduktion



(B)

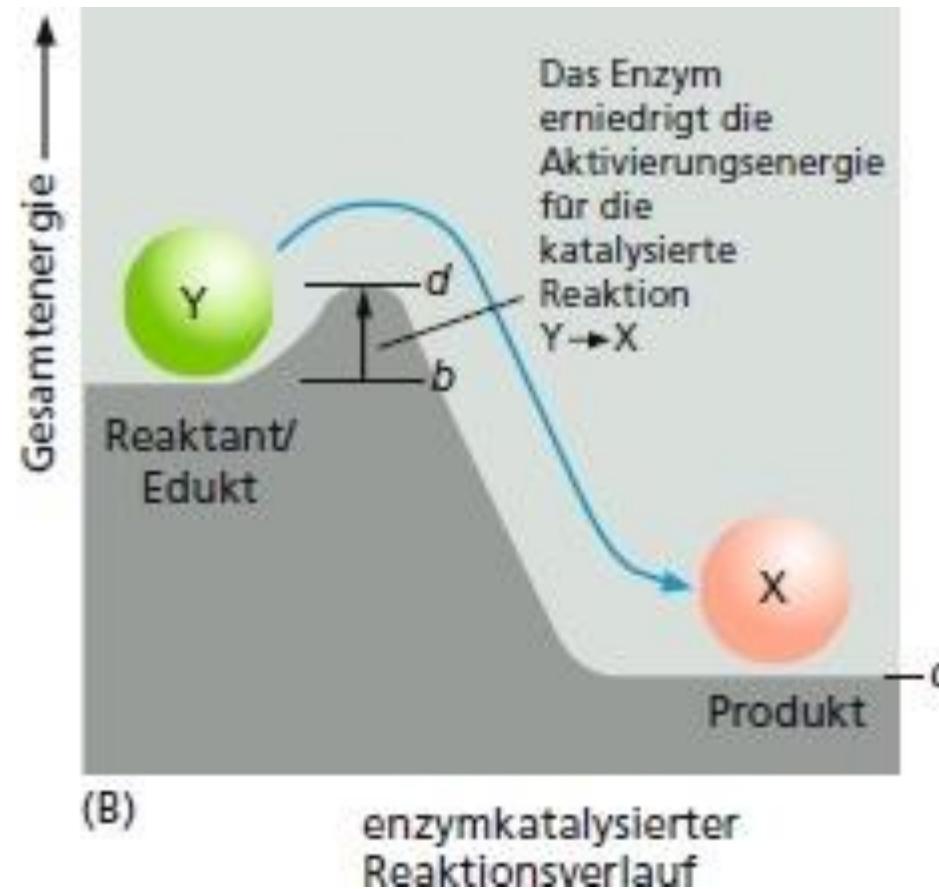
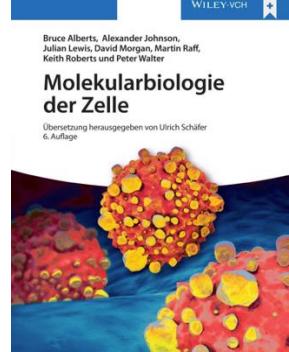
O X I D A T I O N

REDUKTION



- **Zellen gewinnen Energie aus Nahrungsmolekülen durch schrittweise Oxidation (kontrollierte Verbrennung)**
- **Oxidation nicht bloß Aufnahme von Sauerstoff, sondern allgemeiner – jede Reaktion mit Übertragung von Elektronen auf ein anderes Atom**
- **Umkehrung der Oxidation = Reduktion**

2. Wie überwindet die Zelle die Aktivierungsenergie



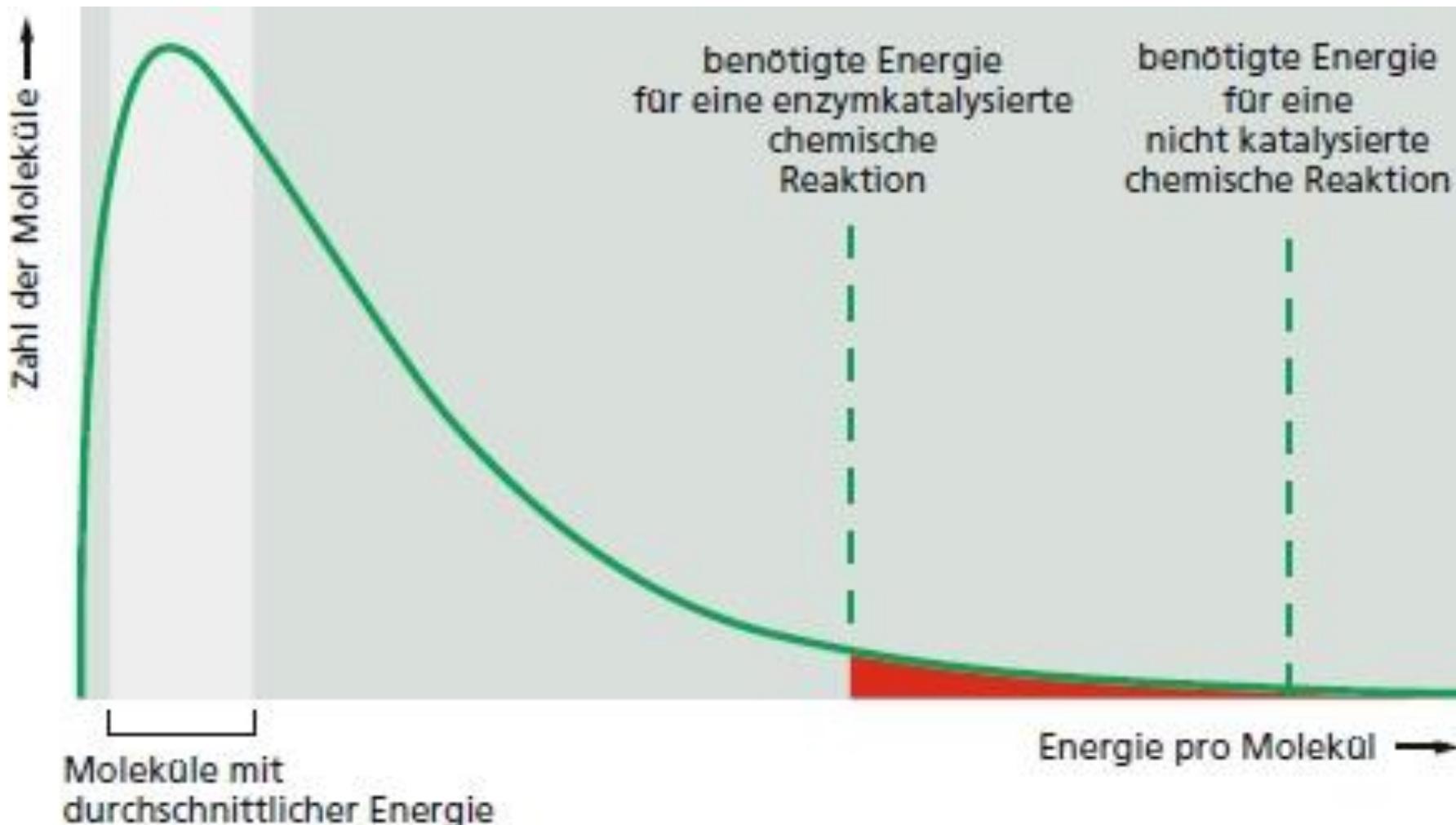
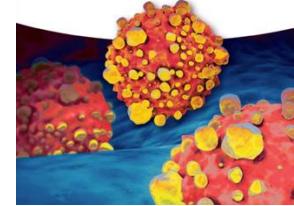
- **Enzyme erniedrigen die Aktivierungsenergie - katalysieren genau eine bestimmte Reaktion**

Enzyme katalysieren eine chemische Reaktion

Bruce Alberts, Alexander Johnson,
Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff,
Keith Roberts und Peter Walter

Molekularbiologie
der Zelle

Übersetzung herausgegeben von Ulrich Schäfer
6. Auflage



- die meisten biologischen Reaktionen könnten ohne Katalysatoren nicht ablaufen

Enzyme erniedrigen die Aktivierungsenergie

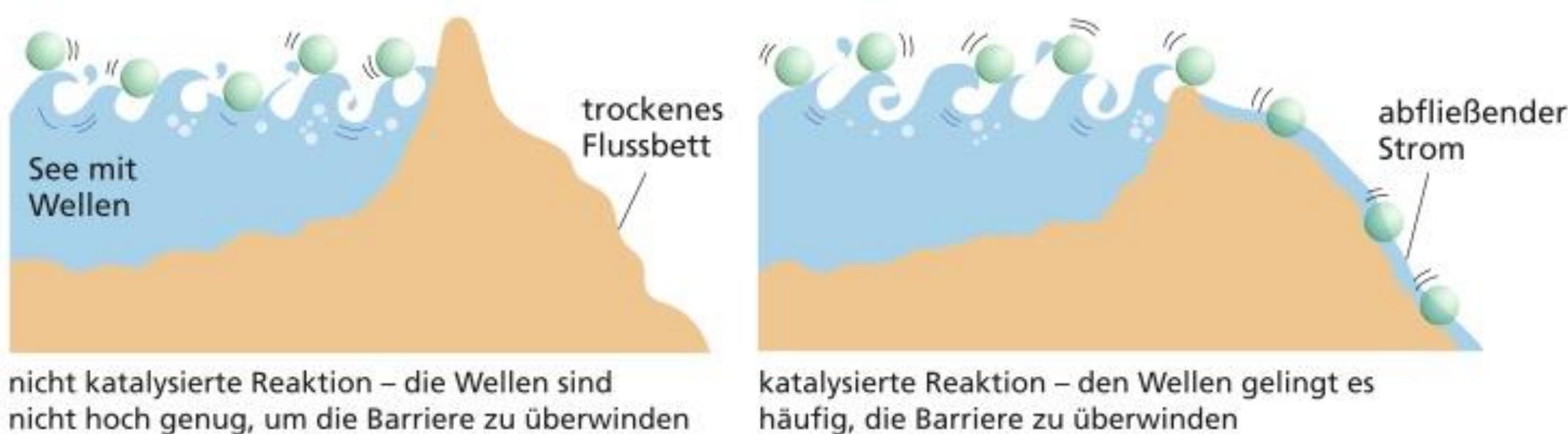
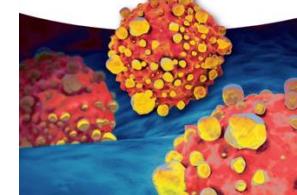


Abb. 3-14 Enzyme katalysieren Reaktionen durch Erniedrigung der Aktivierungsenergie. (A) Der Damm repräsentiert die Aktivierungsenergie, die durch eine Enzymkatalyse erniedrigt wird. Jeder *grüne Ball* steht für ein mögliches Substratmolekül, das durch konstante Zusammenstöße mit den Wellen in Energieniveaus auf und nieder springt; dies stellt eine Analogie für den thermischen Beschuss des Substrats durch die umgebenden Wassermoleküle dar. Wenn die Barriere – die Aktivierungsenergie – deutlich gesenkt wird, können die Bälle (Substrate) mit ausreichender Energie in einer energetisch günstigen Bewegung bergab rollen.

Freie Enthalpie ΔG

ENERGETISCH
GÜNSTIGE
REAKTION



Die Freie Enthalpie von Y ist größer als die Freie Enthalpie von X. Deshalb ist ΔG negativ (<0) und die Unordnung des Weltalls steigt während der Umsetzung von Y zu X

Diese Reaktion kann spontan ablaufen

ENERGETISCH
UNGÜNSTIGE
REAKTION



Wenn die Reaktion $X \rightarrow Y$ abliefe, wäre ΔG positiv (>0) und das Weltall würde geordneter werden.

Diese Reaktion kann nur ablaufen, wenn sie an eine zweite, energetisch günstige Reaktion gekoppelt ist

- **Freie Enthalpie hängt von Konzentrationen der Y und X ab**
- **kein gutes Maß für den energetischen Vergleich**

Abb. 3-16 Energetisch günstige Reaktionen haben ein negatives ΔG , während energetisch ungünstige Reaktionen ein positives ΔG haben. Nehmen wir beispielsweise an, Molekül Y habe die Freie Enthalpie(G) von 10 kJ mol^{-1} , während X eine Freie Enthalpie von 4 kJ mol^{-1} besitzt. Die Reaktion $Y \rightarrow X$ hat daher ein ΔG von -6 kJ mol^{-1} , wodurch sie energetisch günstig ist.



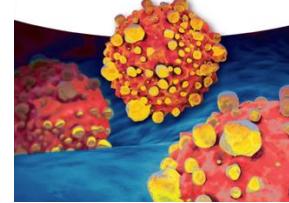
Freie Standardenthalpie ΔG^0

- Bei chemischen Reaktionen ΔG abhängig von der Konzentration der Moleküle
- Stattdessen die Änderung der Freien Standardenthalpie ΔG^0 betrachten
 - Festlegung von Konzentrationen der Reaktanden auf 1 Mol l⁻¹ in wässriger Lösung

Bruce Alberts, Alexander Johnson,
Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff,
Keith Roberts und Peter Walter

Molekularbiologie
der Zelle

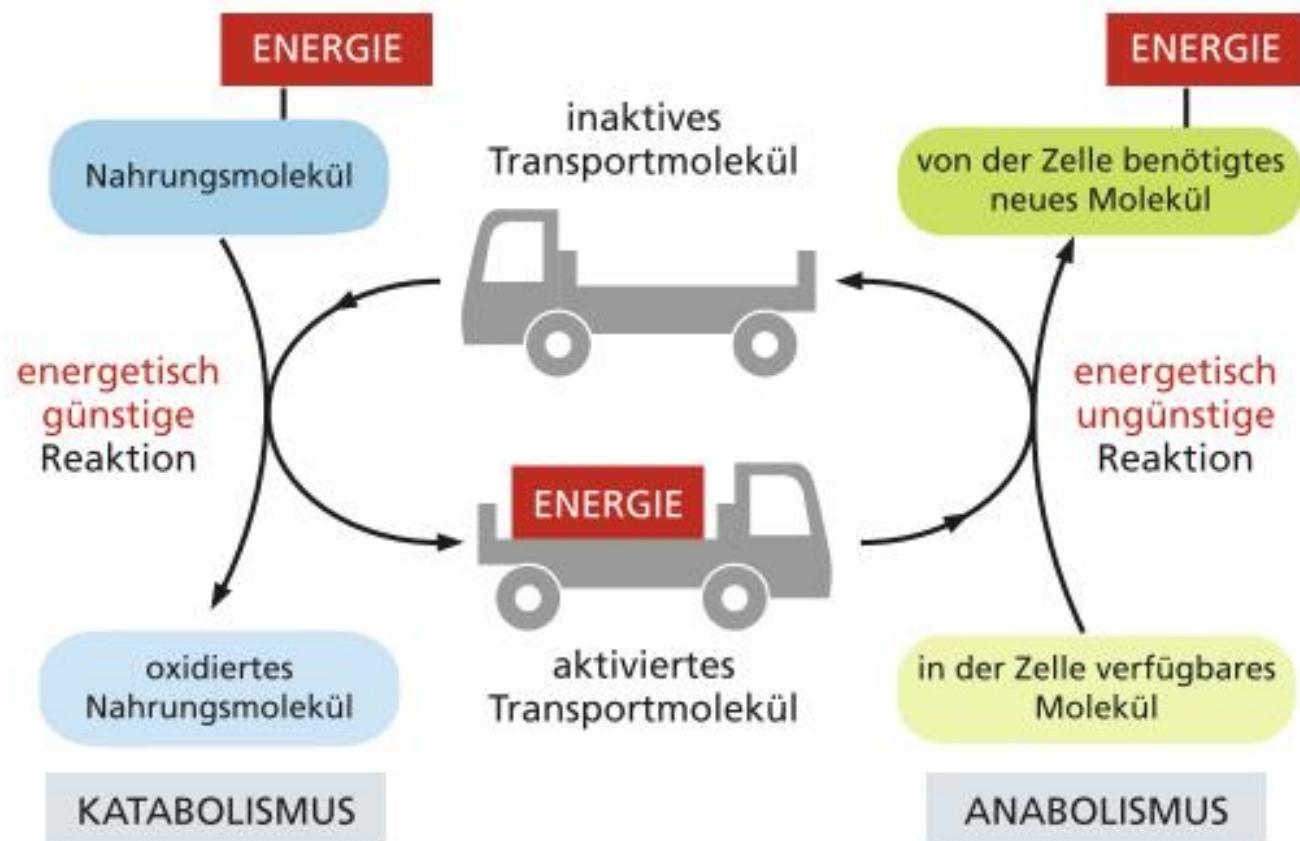
Übersetzung herausgegeben von Ulrich Schäfer
6. Auflage



$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln \frac{[X]}{[Y]}$$

wobei ΔG in Kilojoule pro Mol angegeben wird; [Y] und [X] bezeichnen die Konzentrationen von Y und X in Mol l⁻¹ (ein Mol sind 6×10^{23} Moleküle einer Substanz.), ln ist der natürliche Logarithmus und RT ist das Produkt aus der Gaskonstante R ($8,3145 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) und der absoluten Temperatur T (in Kelvin). Bei 37°C (310 K) beträgt RT = 2,58 J mol⁻¹.

Speicherung der Energie in Transportmolekülen



Bruce Alberts, Alexander Johnson,
Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff,
Keith Roberts und Peter Walter

Molekularbiologie
der Zelle

Übersetzung herausgegeben von Ulrich Schäfer
6. Auflage

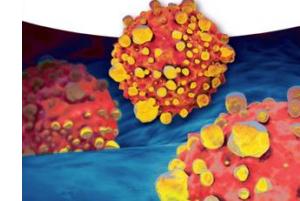


Abb. 3-25 Aktivierte Trägermoleküle können Energie in einer Form speichern und übertragen, die die Zelle nutzen kann. Aktivierte Trägermoleküle dienen als intrazelluläre Energieüberträger und erfüllen ihre Funktion als Vermittler: Sie verbinden dabei die Freisetzung von Energie aus dem Abbau von Nahrungsmolekülen (Katabolismus) mit der energieverbrauchenden Biosynthese von kleinen und großen organischen Molekülen (Anabolismus).

ATP – das häufigste Trägermolekül

ATP = Adenosin-triphosphat
ADP = Adenosin-diphosphat

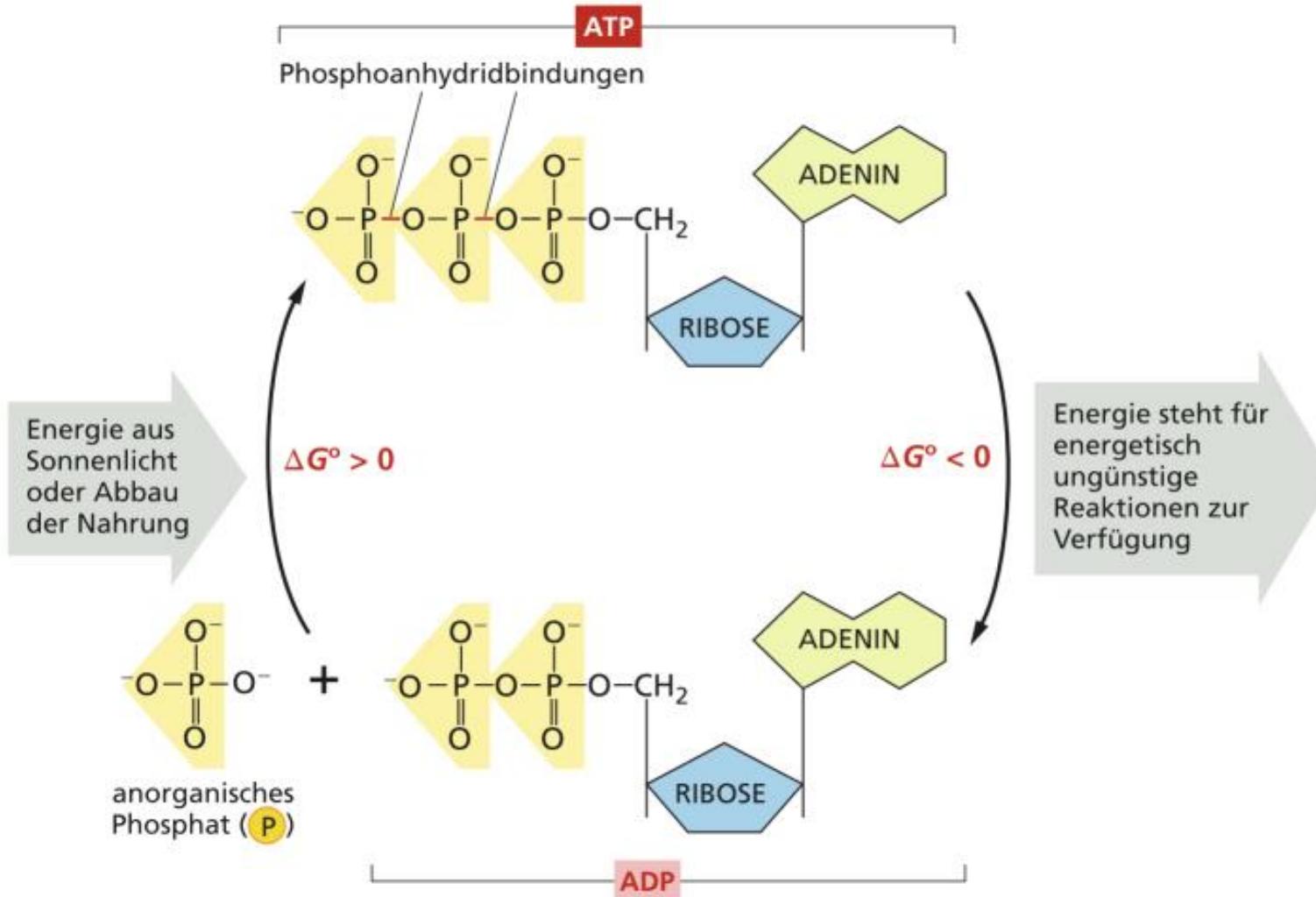
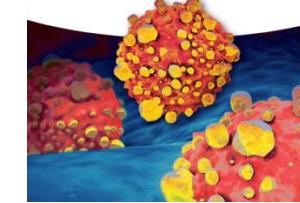
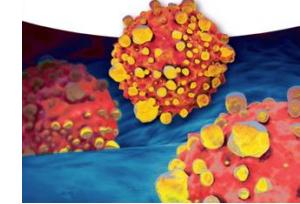


Abb. 3-30 Die Umwandlung von ATP zu ADP geschieht in einem Zyklus. Die beiden äußeren Phosphatgruppen des ATP sind mit dem Rest des Moleküls durch energiereiche Phosphoanhydridbindungen verbunden und können leicht auf andere organische Moleküle übertragen werden. Aus ATP entsteht durch Zufuhr von Wasser ADP und anorganisches Phosphat (P_i). Diese Hydrolyse der endständigen Phosphatgruppen des ATP erbringt in der Zelle zwischen 46 und 54 kJ mol⁻¹ an nutzbarer Energie.

NADH und NADPH – aktivierte Elektronenüberträger



NADH = Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid

NADPH = Nicotinamid-Adenin-Dinukleotidphosphat

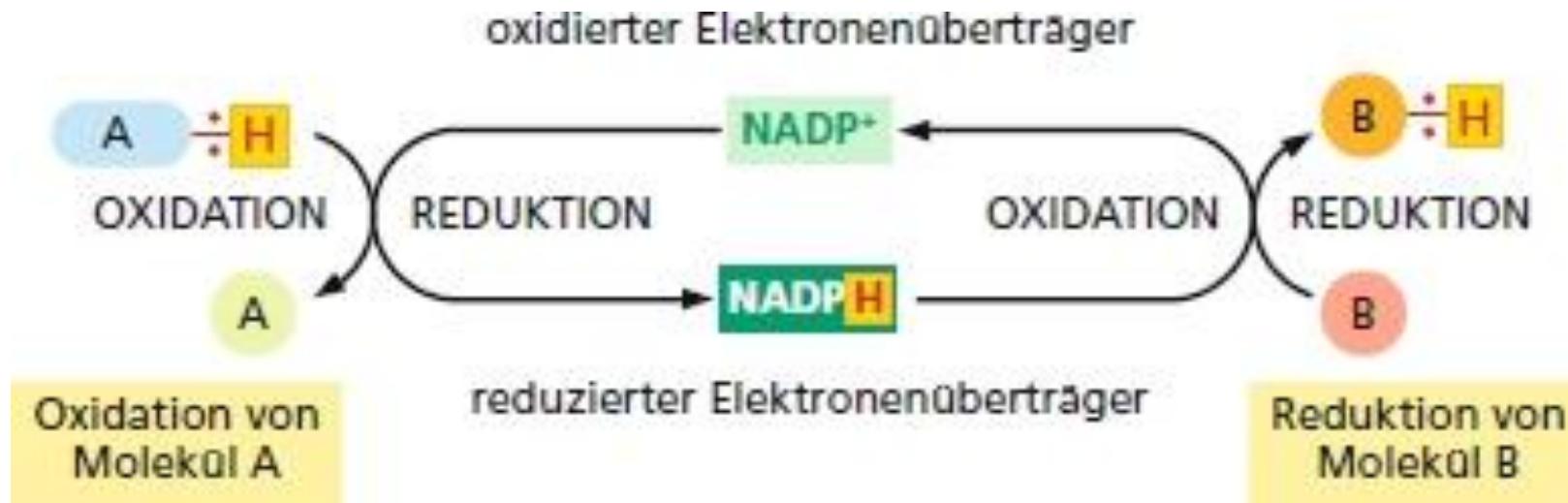


Abb. 3-33 NADPH ist ein aktiver Elektronenüberträger, der an Redoxreaktionen beteiligt ist. NADPH wird in Reaktionen hergestellt, deren allgemeiner Verlauf auf der linken Seite dargestellt ist, und in denen zwei Elektronen von einem Substrat entfernt werden (A-H). Die oxidierte Form des Trägermoleküls, NADP⁺, erhält diese zwei Elektronen als ein Wasserstoffatom (H) plus ein Elektron (ein Hydridion). Weil NADPH sein Hydridion in einer energiereichen Bindung festhält, kann dieses Ion leicht auf andere Moleküle (z. B. auf B) übertragen werden, wie auf der rechten Seite dargestellt ist. In dieser Reaktion wird NADPH wieder zu NADP⁺ oxidiert, wodurch der Kreislauf geschlossen wird.

Inhalt – Proteine

Aufbau von Proteinen aus Aminosäuren

Form und Struktur von Proteinen

Proteinfunktion

Anwendungsbeispiele:

Nobelpreis 2024 in Chemie

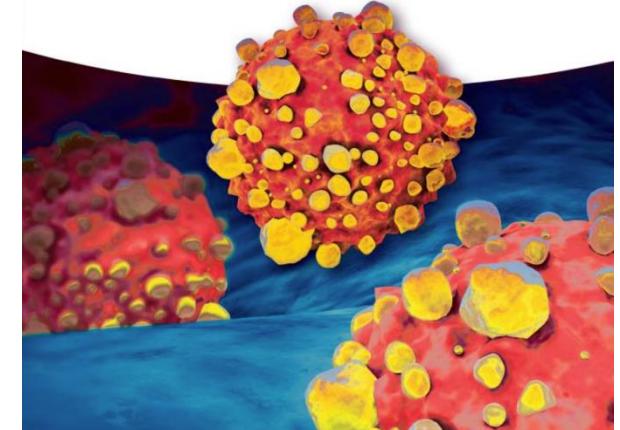
Neuartige Krebstherapie



Bruce Alberts, Alexander Johnson,
Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff,
Keith Roberts und Peter Walter

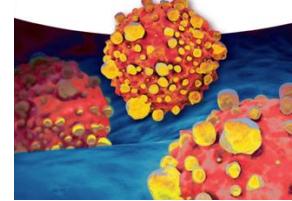
**Molekularbiologie
der Zelle**

Übersetzung herausgegeben von Ulrich Schäfer
6. Auflage



Online lesen unter:
[https://ebookcentral.proquest.com
/lib/Munchentech/detail.action?do
cID=4856334](https://ebookcentral.proquest.com/lib/Munchentech/detail.action?doi=4856334)

Kapitel 3



- **Proteine sind Makromoleküle aus Aminosäuren, die fast alle biologischen Prozesse ermöglichen**
- **Proteine machen etwa die Hälfte der Trockensubstanz einer Zelle aus**
- **Sie ermöglichen:**
 - Katalyse (Enzyme)
 - Transport (Hämoglobin)
 - Struktur (Kollagen, Keratin)
 - Signalübertragung (Rezeptoren)
 - Bewegung (Myosin, Aktin)
- **DNA speichert zwar Information, aber Proteine führen sie aus**
- **Ohne Proteine gäbe es kein Leben, wie wir es kennen**

Aminosäuren: Bausteine der Proteine

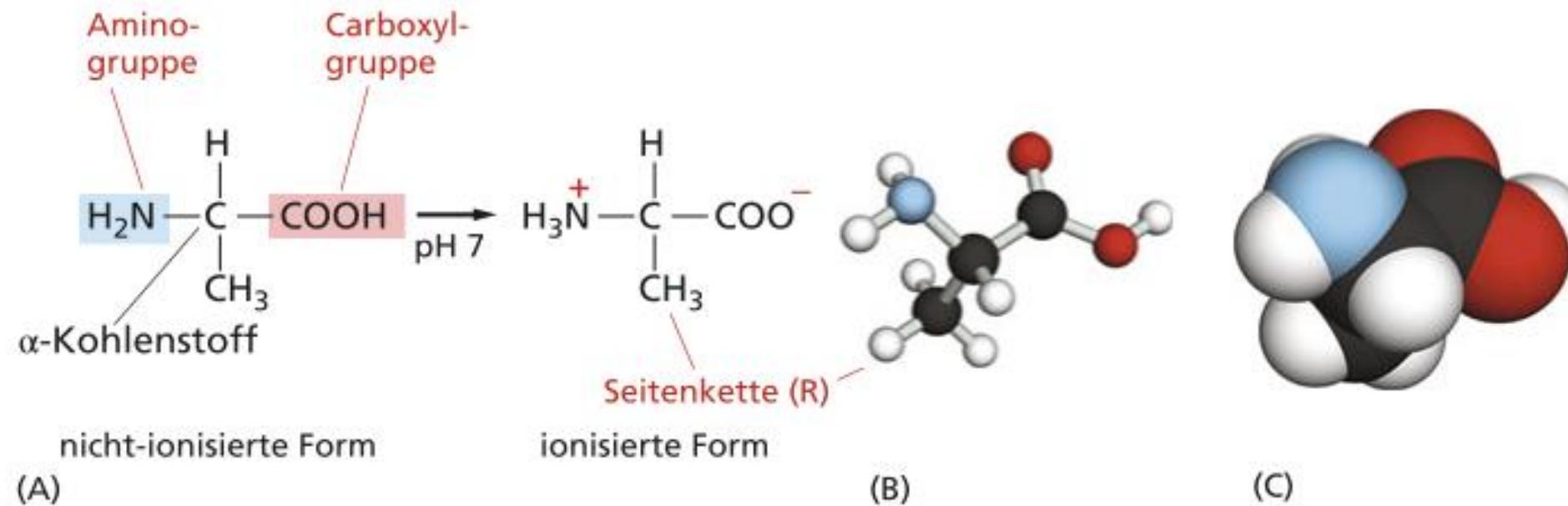
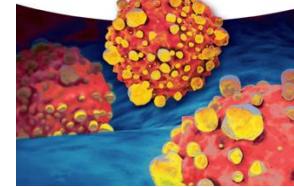
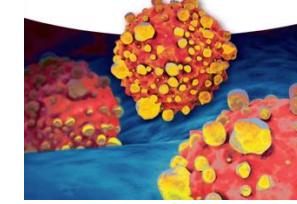


Abb. 2-24 Alle Aminosäuren haben eine Aminogruppe, eine Carboxylgruppe und eine Seitenkette (R), die an den α -Kohlenstoff gebunden sind. In der Zelle mit einem pH-Wert nahe 7 liegt die freie Aminosäure in ihrer ionisierten Form vor. Wenn sie jedoch in eine Polypeptidkette eingebaut wird, verschwinden die Ladungen an der Amino- und der Carboxylgruppe. (A) Die hier gezeigte Aminosäure Alanin ist eine der einfachsten Aminosäuren und hat als Seitenkette eine Methylgruppe (CH_3). Die Aminogruppe ist *blau* und die Carboxylgruppe *rot* markiert. (B) Ein Kugel-Stab-Modell und (C) ein Kalottenmodell von Alanin (in (B) und (C): C schwarz, H weiss, O rot und N blau).



Die Peptidbindung entsteht durch

- eine Kondensationsreaktion zwischen der Carboxylgruppe ($-COOH$) einer Aminosäure und der Aminogruppe ($-NH_2$) einer anderen
- dabei wird ein Wassermolekül (H_2O) abgespalten

Die Eigenschaften dieser Bindung sind:

- Sie ist planar, da sie einen partiellen Doppelbindungscharakter aufweist, was die freie Rotation um die Bindung verhindert.

Aminosäuren durch Peptidbindungen verknüpft

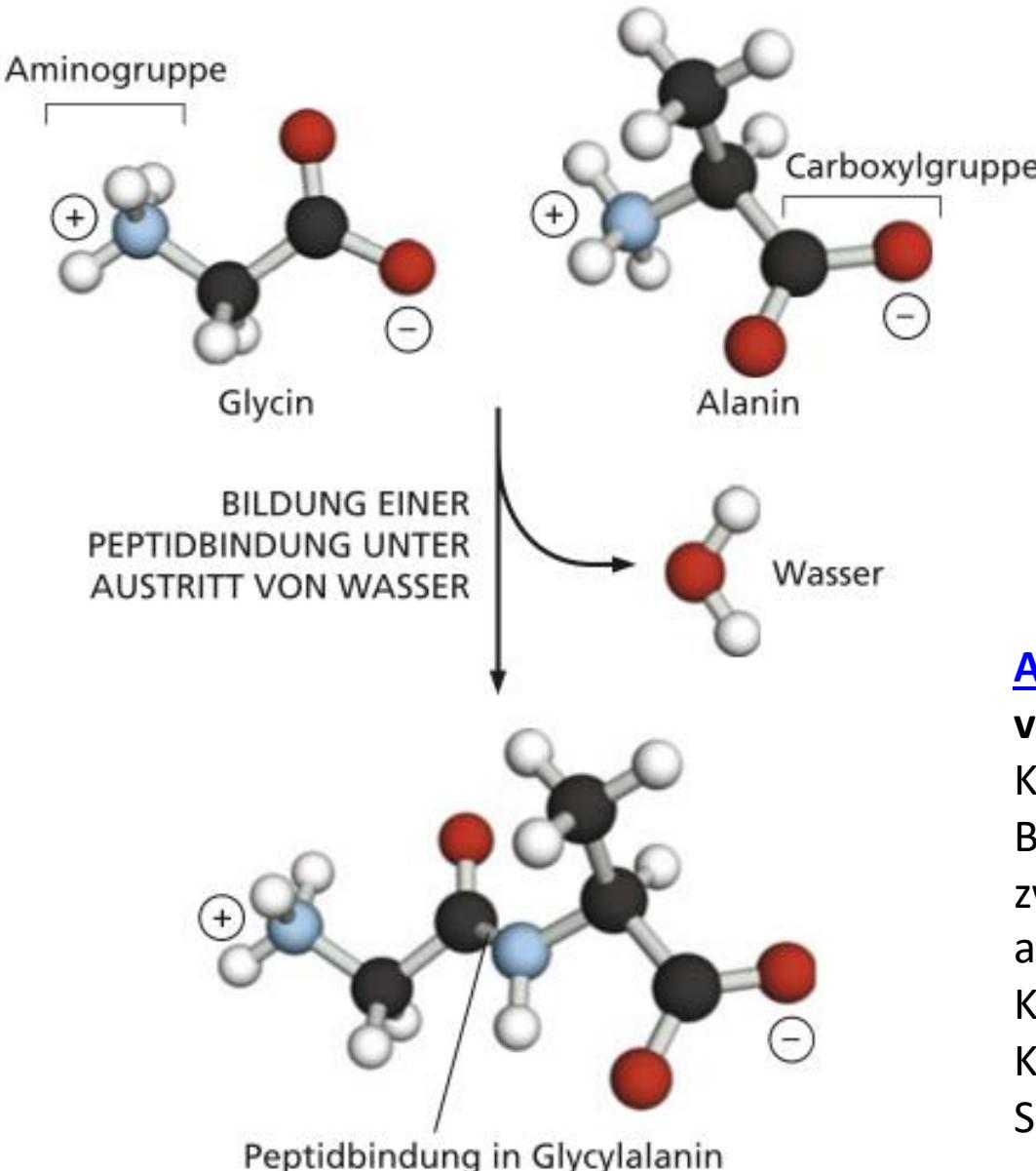
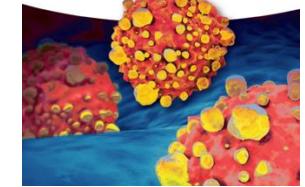


Abb. 4-1 Aminosäuren sind durch Peptidbindungen miteinander verknüpft. Eine kovalente Peptidbindung entsteht, wenn das Kohlenstoffatom der Carboxylgruppe einer Aminosäure (wie z. B. Glycin) Elektronen mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe der zweiten Aminosäure (wie z. B. Alanin) teilt. Da ein Molekül Wasser abgespalten wird, gehört die Peptidbindungsbildung zu den Kondensationsreaktionen (Abb. 2-31). In dieser Abbildung sind Kohlenstoffatome *schwarz*, Stickstoffatome *blau*, Sauerstoffatome *rot* und Wasserstoffatome *weiss* dargestellt.

Proteine – Polypeptidkette aus Aminosäuren

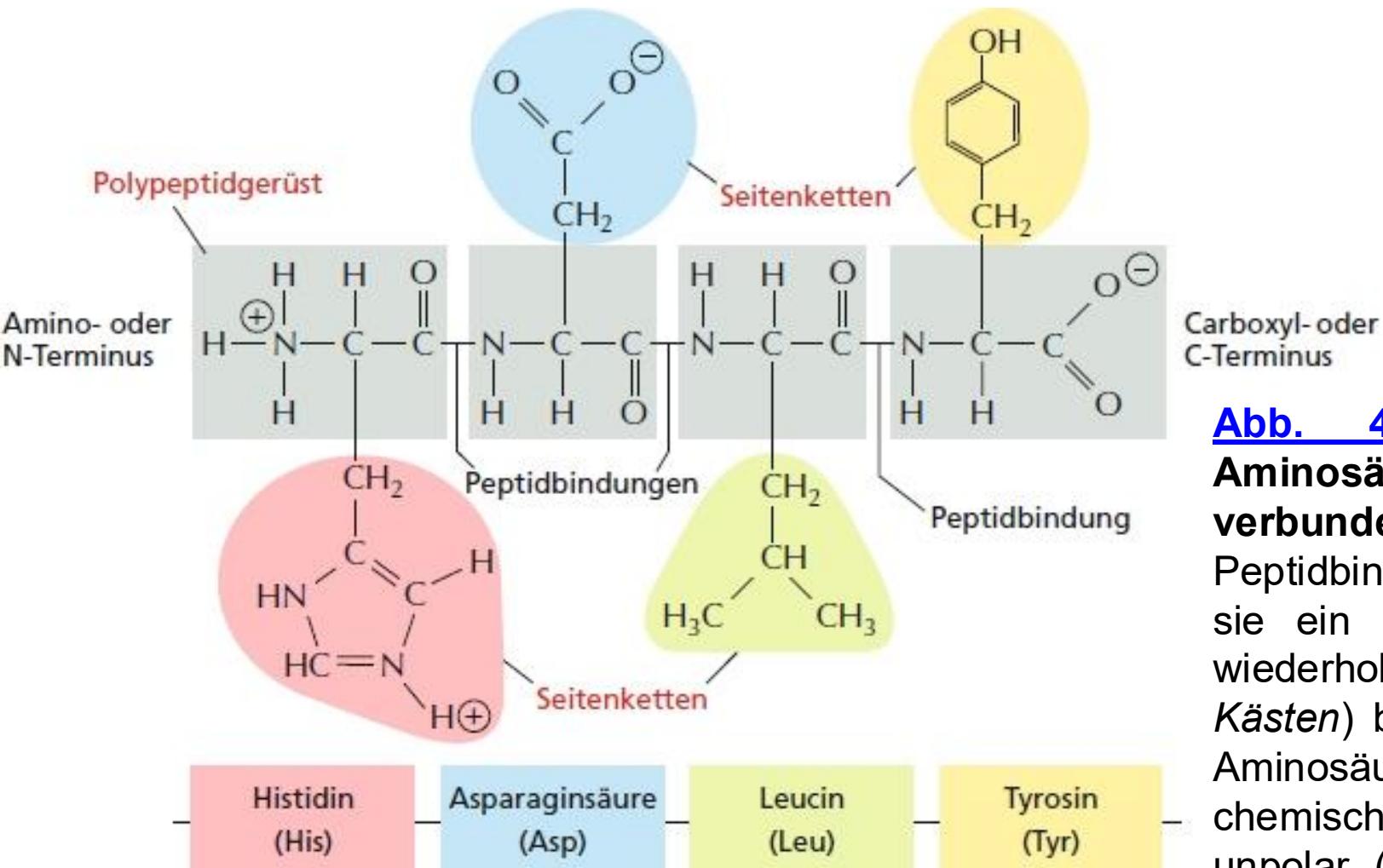
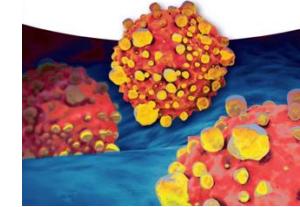
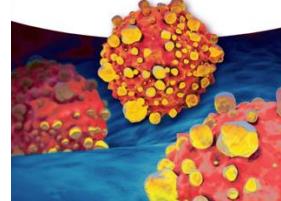


Abb. 4-2 Ein Protein besteht aus Aminosäuren, die zu einer Polypeptidkette verbunden sind. Die Aminosäuren sind über Peptidbindungen miteinander verknüpft, sodass sie ein Polypeptidgerüst (Rückgrat) aus sich wiederholenden Strukturen (grau hinterlegte Kästen) bilden, aus denen die Seitenketten der Aminosäuren herausragen. Die Sequenz dieser chemisch unterschiedlichen Seitenketten – die unpolär (grün), ungeladen polar (gelb), positiv geladen (rot) oder negativ geladen (blau) sein können – verleihen jedem Protein seine eindeutigen, individuellen Eigenschaften.

20 Aminosäuren in Proteinen in unserem Körper



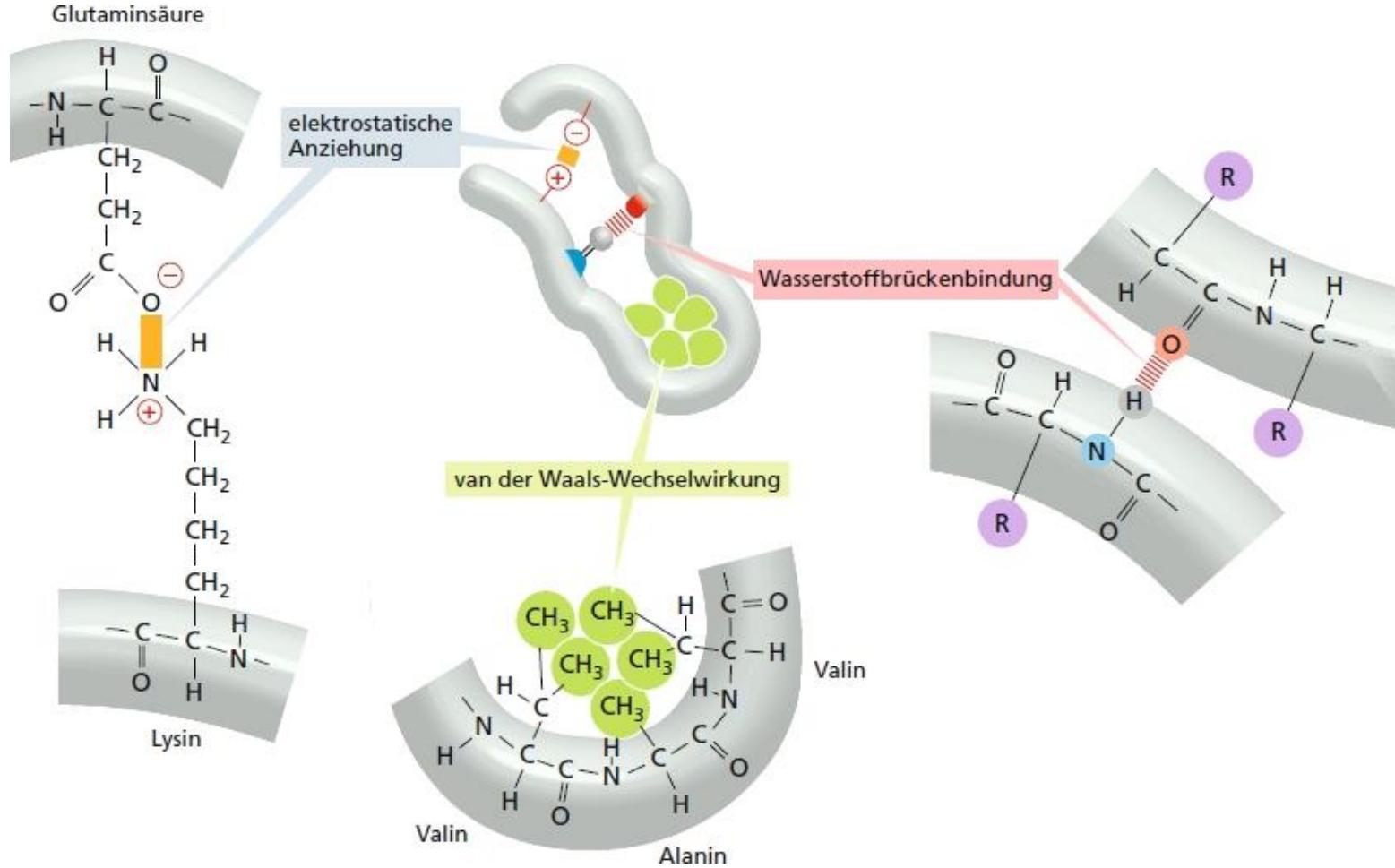
AMINOSÄURE	SEITENKETTE			AMINOSÄURE	SEITENKETTE		
Asparaginsäure	Asp	D	negativ geladen	Alanin	Ala	A	unpolar
Glutaminsäure	Glu	E	negativ geladen	Glycin	Gly	G	unpolar
Arginin	Arg	R	positiv geladen	Valin	Val	V	unpolar
Lysin	Lys	K	positiv geladen	Leucin	Leu	L	unpolar
Histidin	His	H	positiv geladen	Isoleucin	Ile	I	unpolar
Asparagin	Asn	N	ungeladen polar	Prolin	Pro	P	unpolar
Glutamin	Gln	Q	ungeladen polar	Phenylalanin	Phe	F	unpolar
Serin	Ser	S	ungeladen polar	Methionin	Met	M	unpolar
Threonin	Thr	T	ungeladen polar	Tryptophan	Trp	W	unpolar
Tyrosin	Tyr	Y	ungeladen polar	Cystein	Cys	C	unpolar

POLARE AMINOSÄURE

UNPOLARE AMINOSÄURE

Abb. 4-3 In Proteinen findet man gewöhnlich 20 verschiedene Aminosäuren. Sowohl die Drei-Buchstaben-Abkürzungen als auch der Ein-Buchstaben-Code sind hier aufgeführt sowie der Charakter der Seitenkette. Es gibt eine gleiche Anzahl von polaren (hydrophilen) und unpolaren (hydrophoben) Seitenketten. Die Hälfte der polaren Seitenketten sind in wässriger Lösung bei neutralem pH-Wert geladen. Die Strukturformeln der Aminosäuren sind in Tafel 2-6 abgebildet.

Faltung zu Konformation mit geringster Energie



Bruce Alberts, Alexander Johnson,
Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff,
Keith Roberts und Peter Walter

Molekularbiologie
der Zelle

Übersetzung herausgegeben von Ulrich Schäfer
6. Auflage

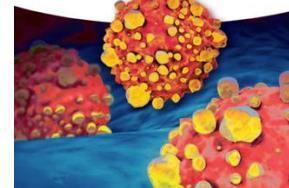
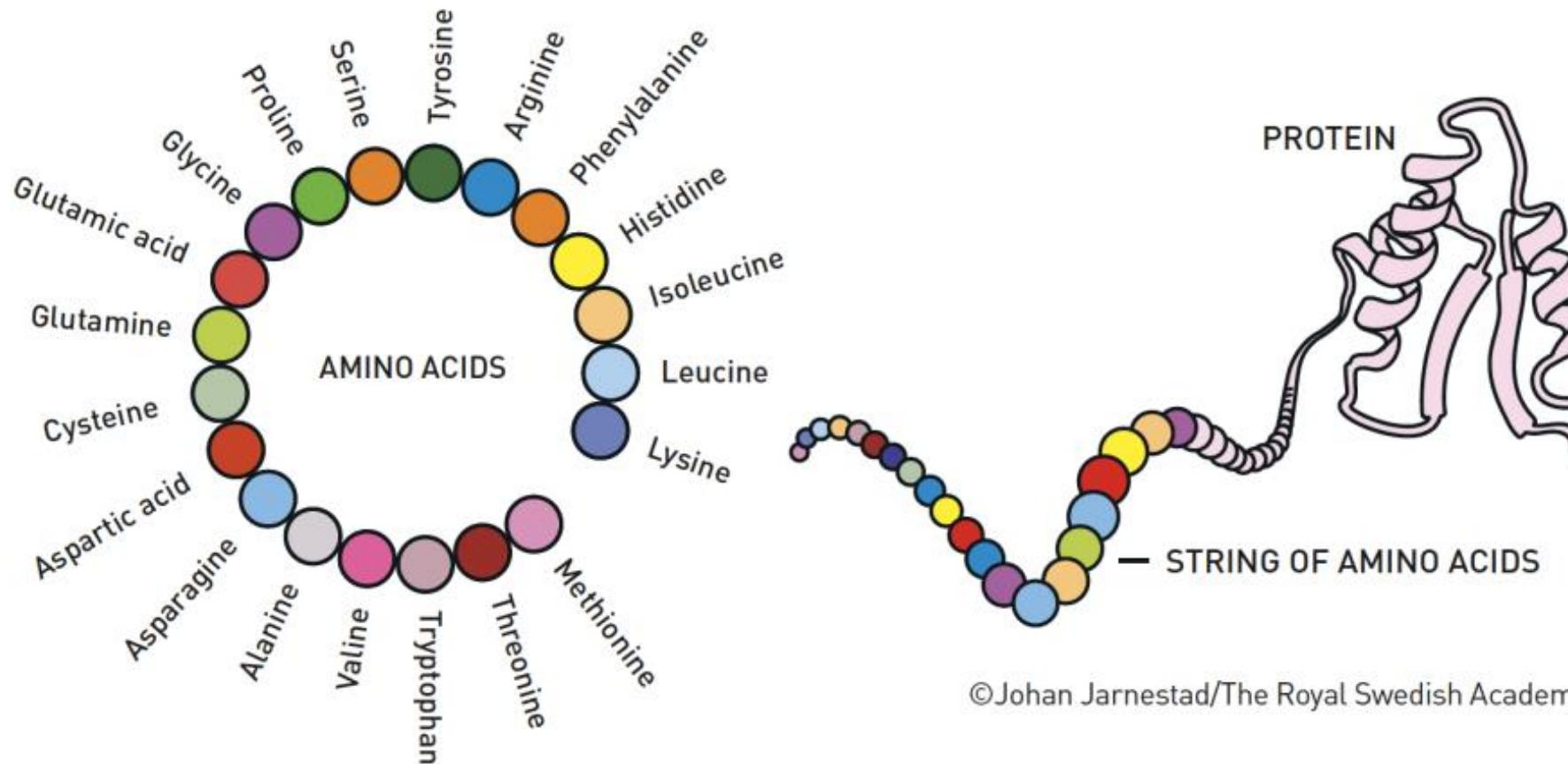


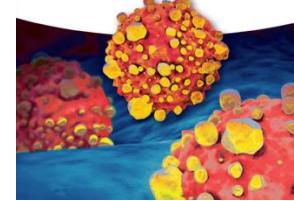
Abb. 4-4 Drei Arten von nichtkovalenten Bindungen stabilisieren die Faltung der Proteine. Obwohl jede einzelne dieser Bindungen ziemlich schwach ist, erzeugen viele von ihnen zusammen eine starke Bindung, die eine bestimmte dreidimensionale Struktur stabilisiert, wie hier für ein kleines Polypeptid in der Mitte gezeigt ist. R wird oft als allgemeine Bezeichnung für eine Aminosäureseitenkette verwendet. Die Faltung eines Proteins wird auch durch hydrophobe Kräfte unterstützt (s. [Abb. 4-5](#)).

Proteine zusammengesetzt aus Aminosäuren



©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

Ein Protein kann aus mehreren Dutzend bis zu mehreren Tausend Aminosäuren bestehen. Die Aneinanderreihung von Aminosäuren faltet sich zu einer dreidimensionalen Struktur, die für die Funktion des Proteins entscheidend ist.



Primärstruktur – die Struktur eines Proteins beginnt mit seiner Aminosäuresequenz

Sekundärstruktur – die Faltungsmuster α -Helices und die β -Faltblätter

Tertiärstruktur – die vollständige dreidimensionale Konformation

Quartärstruktur – miteinander wechselwirkende Polypeptide aus mehreren Peptidketten-Komplexen

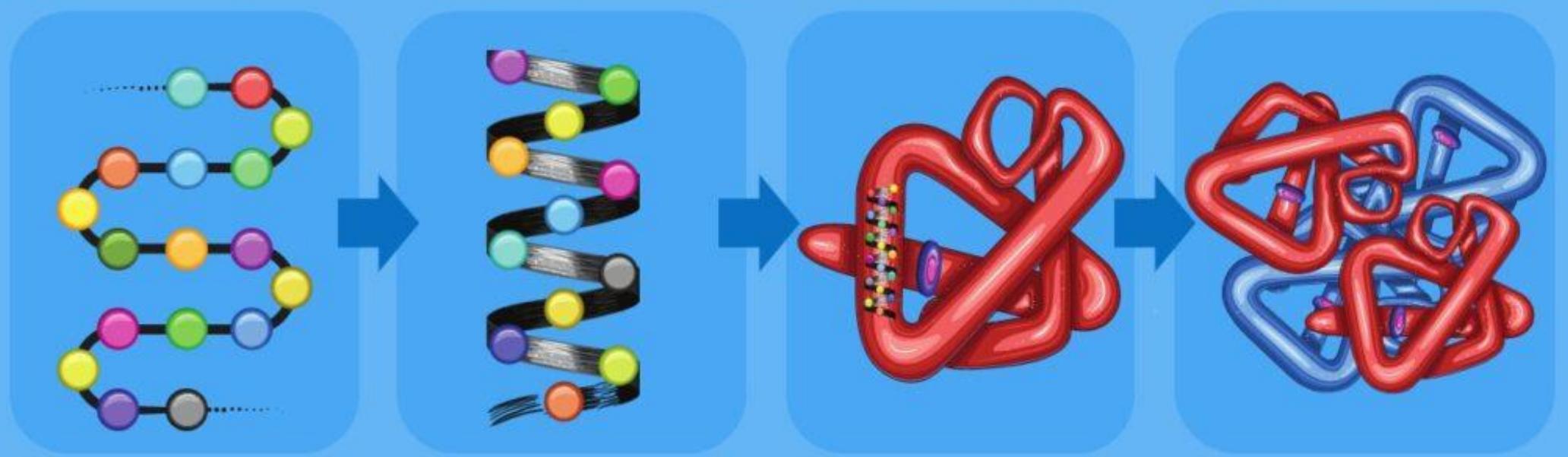
Strukturebenen eines Proteins

Primärstruktur

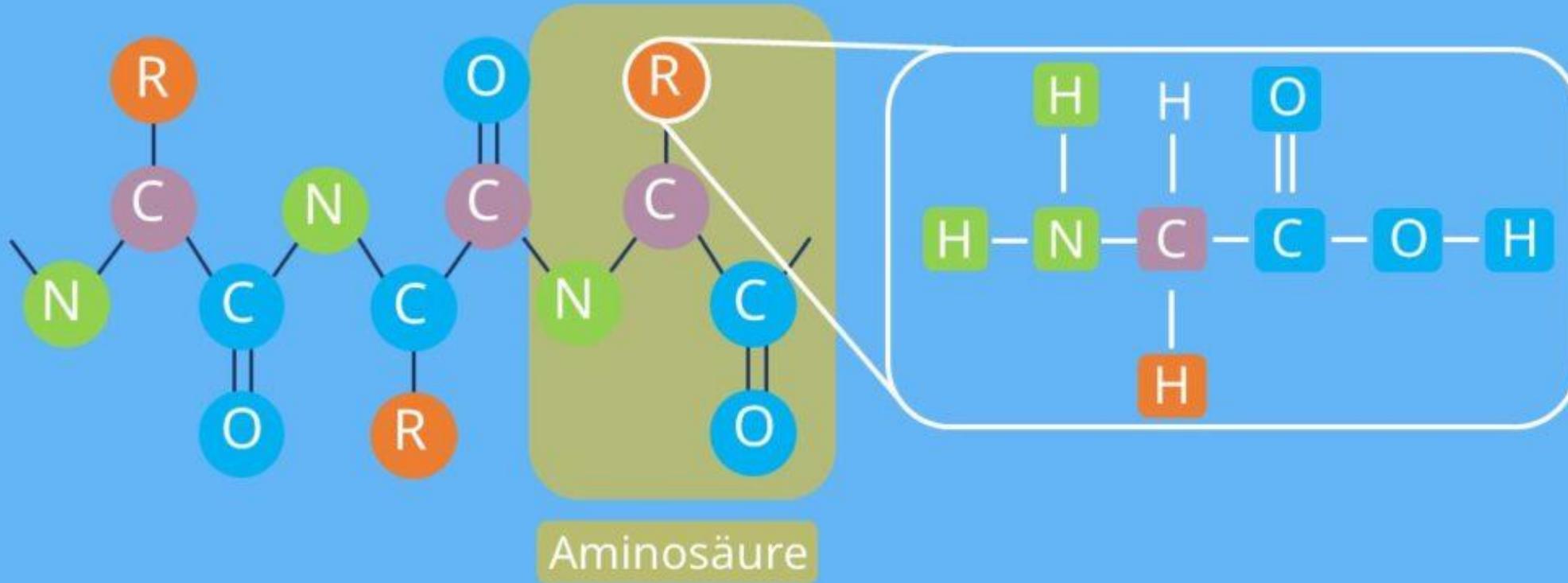
Sekundärstruktur

Tertiärstruktur

Quartärstruktur



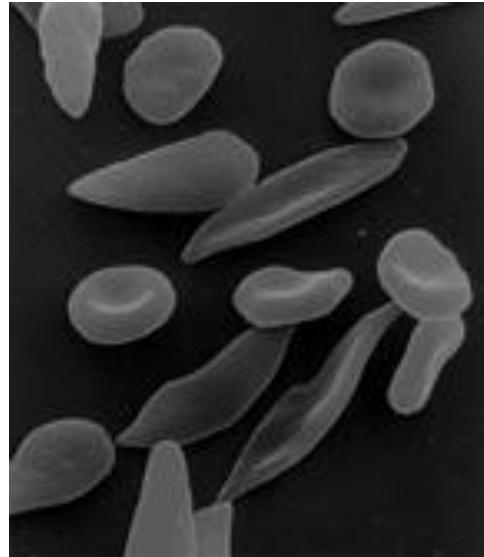
Primärstruktur Protein



Austausch einer Aminosäure kann kritisch sein

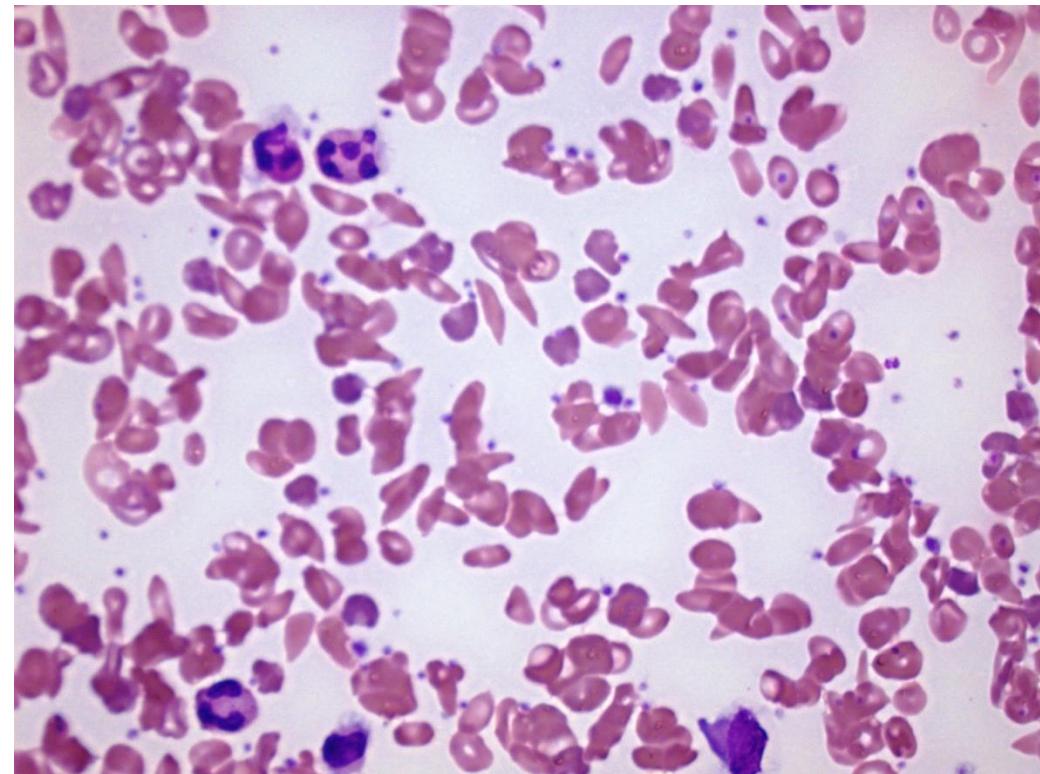
Die Sichelzellanämie - erbliche Erkrankung der roten Blutzellen (Erythrozyten)

Ursache: Mutation der β -Kette des Hämoglobins



Sichelförmige rote Blutzellen

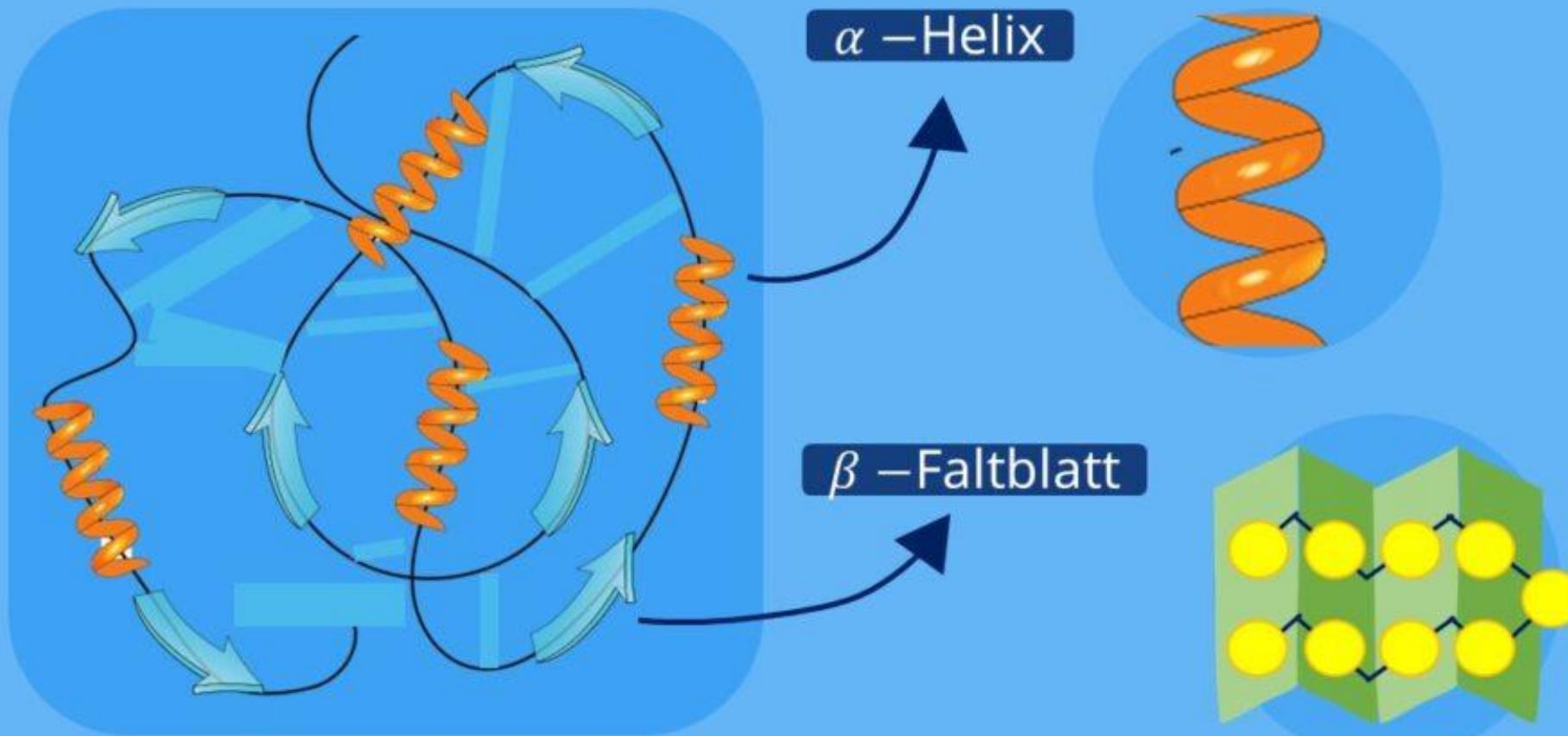
Quelle: Wikipedia



Blutausstrich bei Sichelzellanämie

Quelle: Wikipedia

Sekundärstruktur Protein

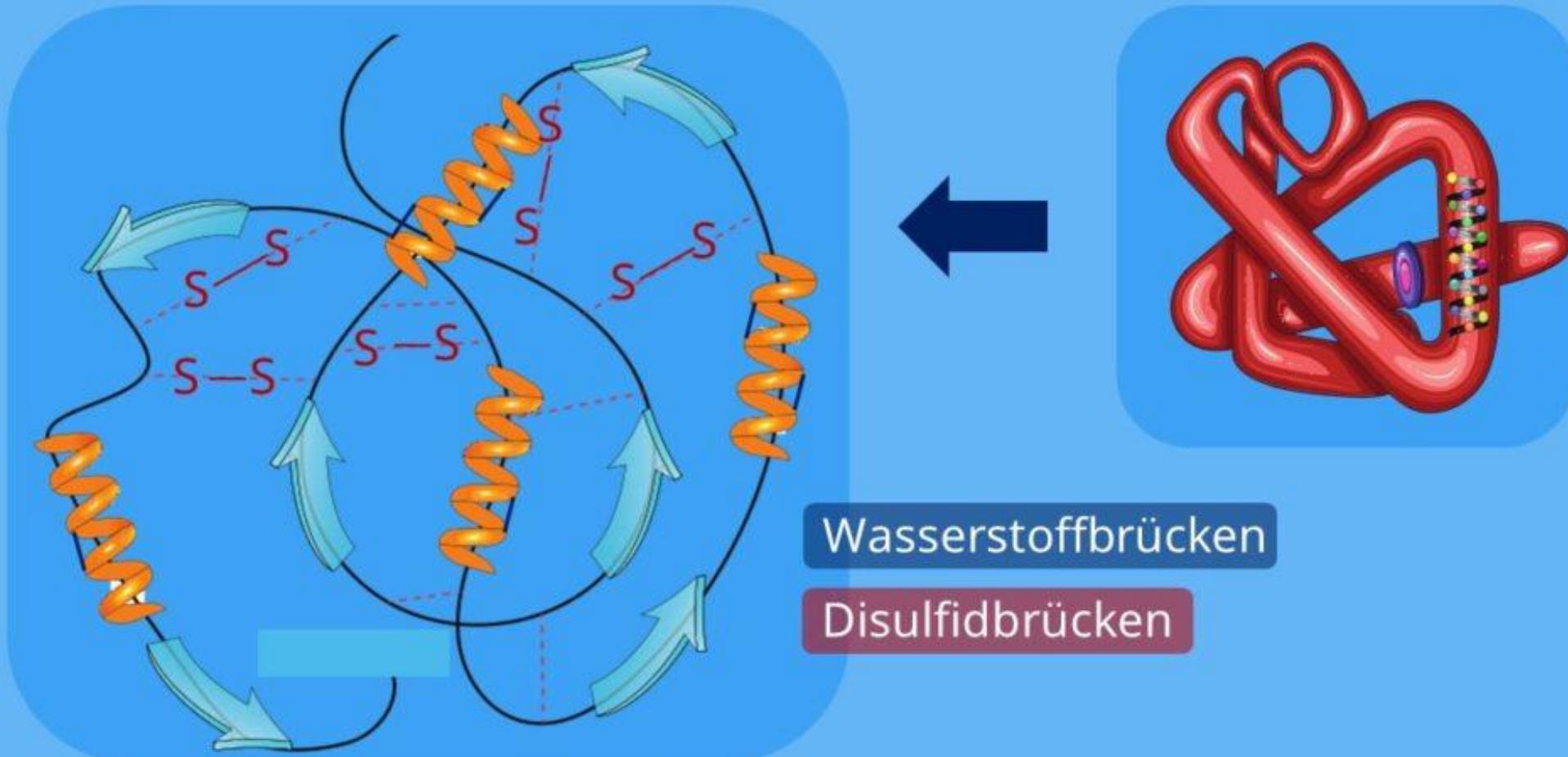


Die Sekundärstruktur wird durch Wasserstoffbrücken des Rückgrats stabilisiert

α-Helix: Rechtsgängig, 3,6 Aminosäuren pro Windung, sehr stabil, häufig in Membranproteinen

β-Faltblatt: Gestreckte Struktur, parallel oder antiparallel, sehr stabil, z. B. in Seide

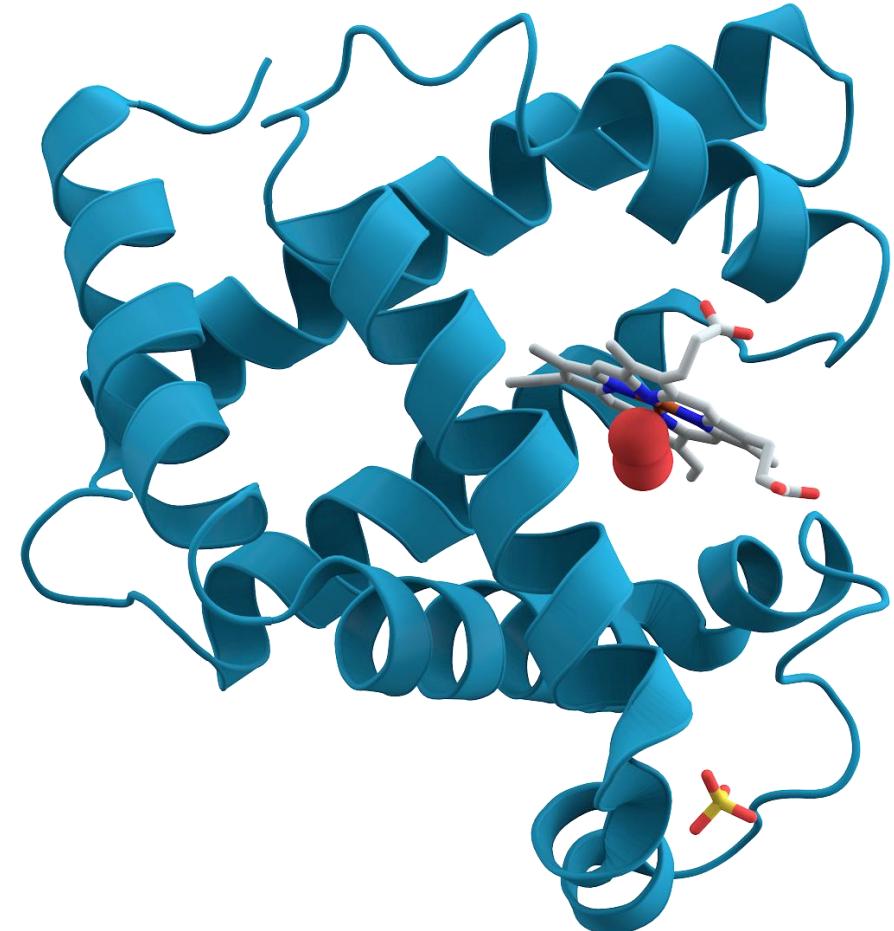
Tertiärstruktur Protein



Hier geht es um die vollständige dreidimensionale Faltung
Mehrere Kräfte spielen zusammen:

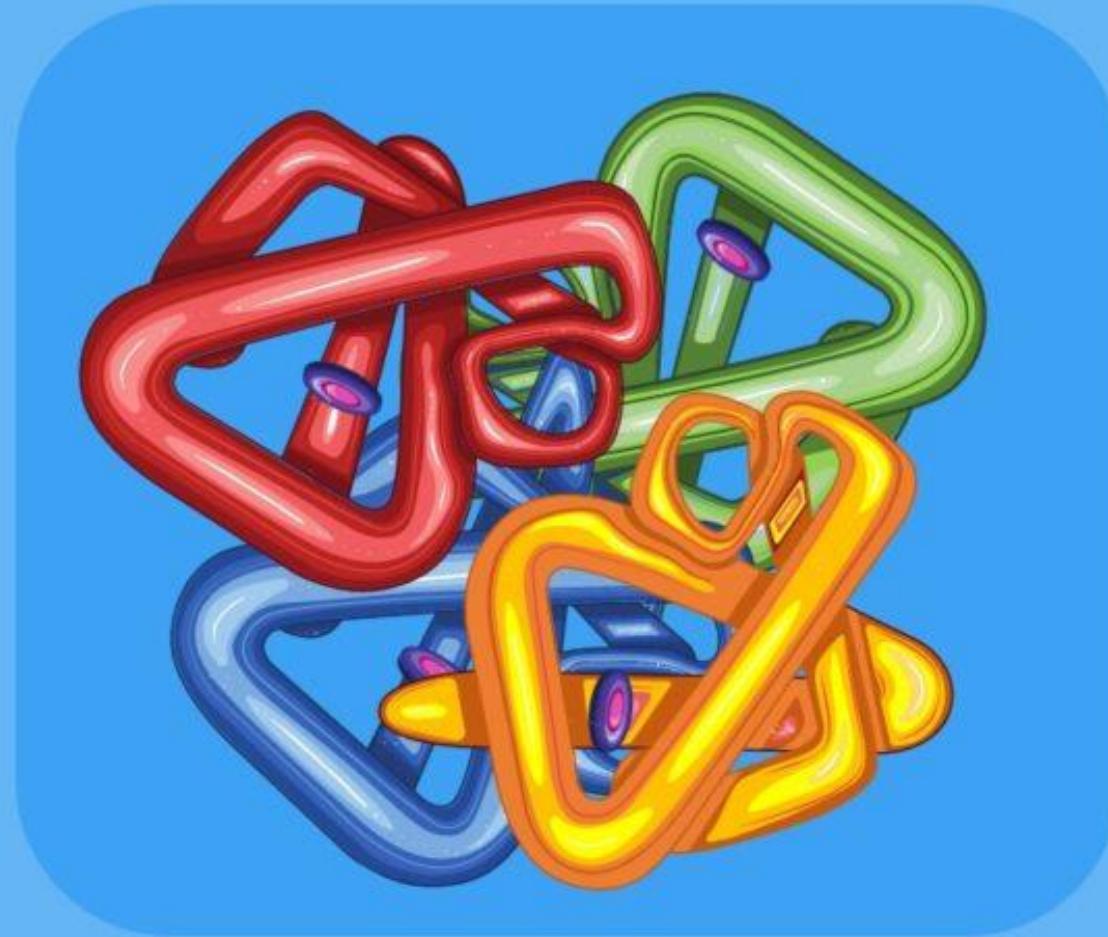
- Hydrophobe Wechselwirkungen
- Wasserstoffbrücken
- Ionische Wechselwirkungen
- Disulfidbrücken
- Van-der-Waals-Kräfte

Ein Beispiel: Myoglobin – ein kompaktes kugelförmiges Protein, optimiert für Sauerstoffspeicherung



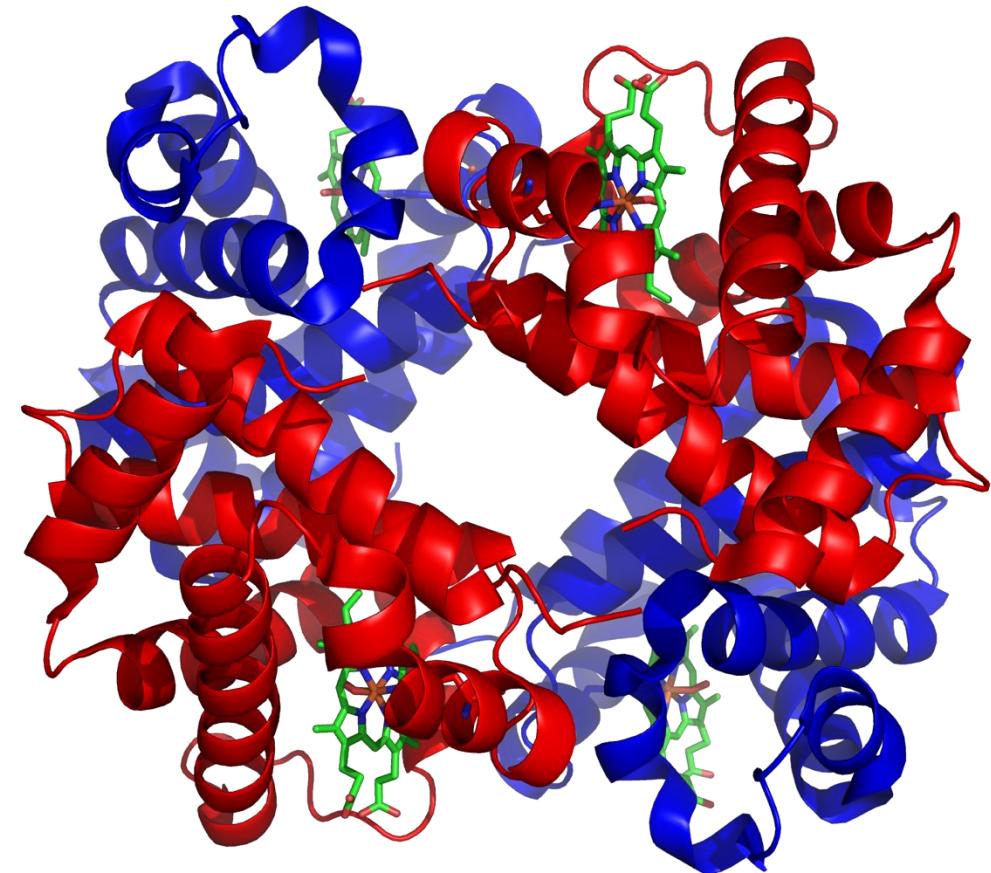
Myoglobin - ein Muskelprotein -
kugelförmig
Quelle: Wikipedia

Quartärstruktur Protein



Viele Proteine bestehen aus mehreren Untereinheiten.

- Hämoglobin ist ein klassisches Beispiel: vier Untereinheiten, kooperative Sauerstoffbindung
- Die Quartärstruktur ermöglicht Funktionen, die eine einzelne Kette nicht leisten könnte



Hämoglobin - ein Tetramer - besteht aus vier Globinen als Untereinheiten
Quelle: Wikipedia

Chaperone unterstützen beim Falten

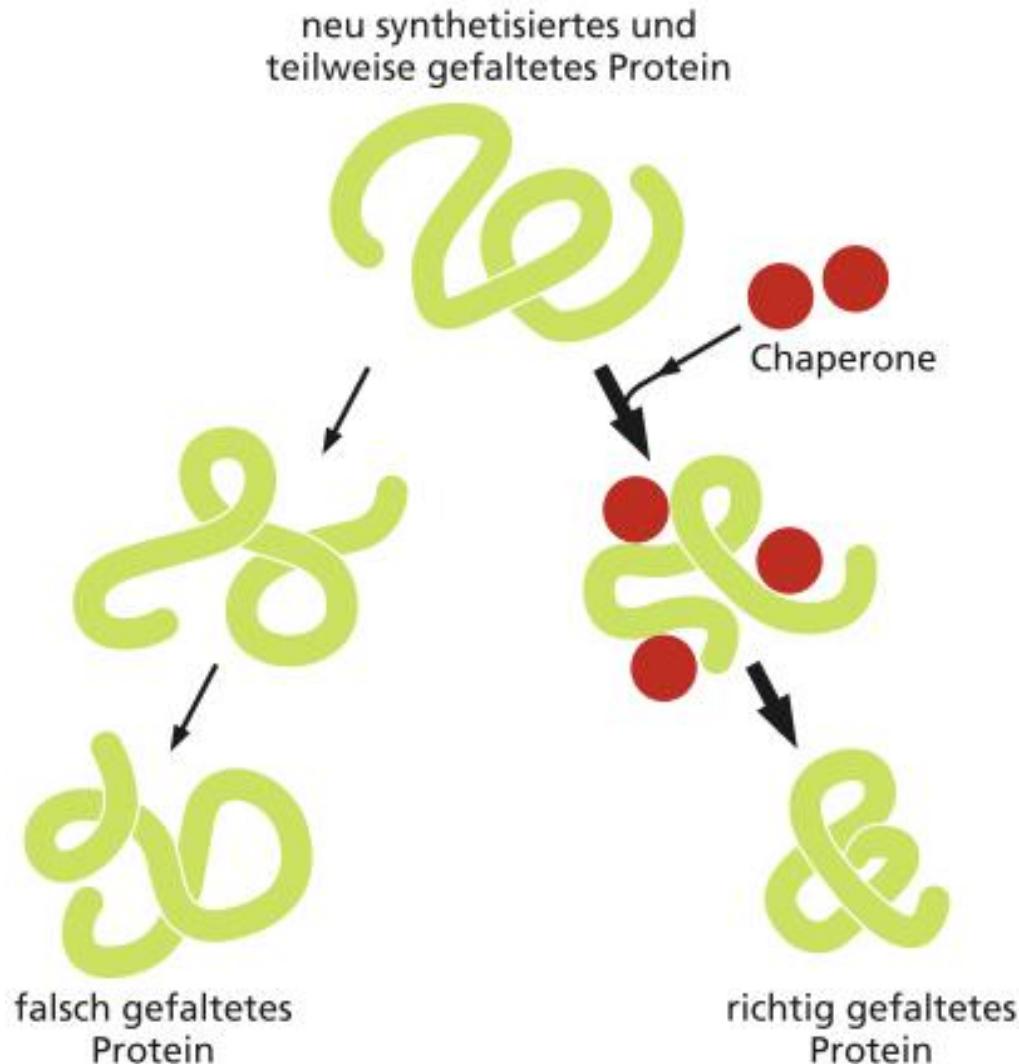
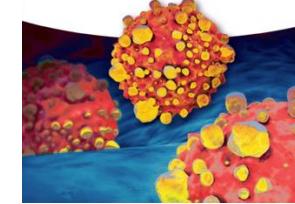


Abb. 4-8 Chaperon-Proteine können die Faltung einer neusynthetisierten Polypeptidkette lenken. Chaperone binden an neu synthetisierte oder teilweise gefaltete Polypeptidketten und helfen ihnen dabei, sich auf dem energetisch günstigsten Weg zu falten. Die Faltungshilfe dieser Chaperone benötigt die Bindung von ATP und seine Hydrolyse.

Chaperone unterstützen beim Falten

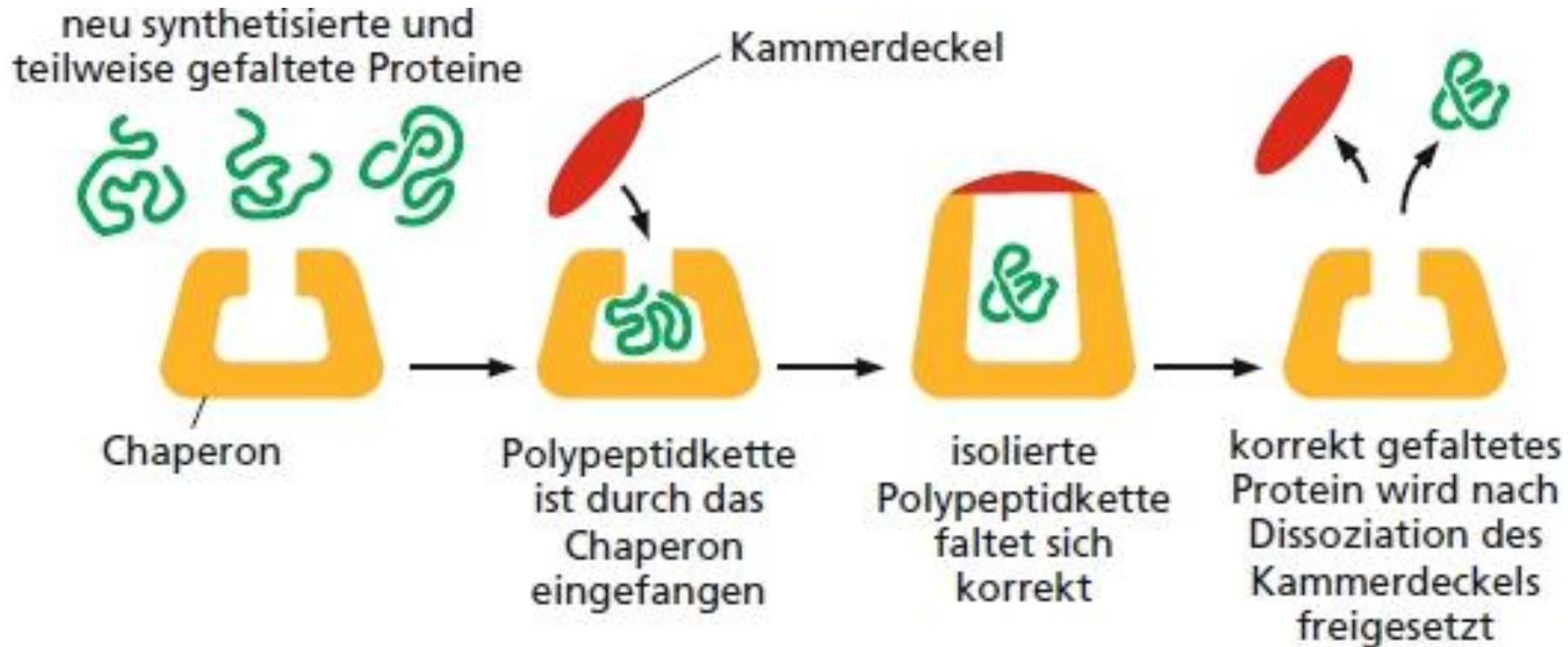
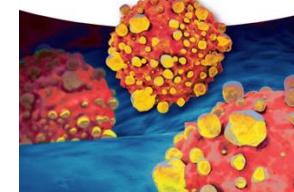
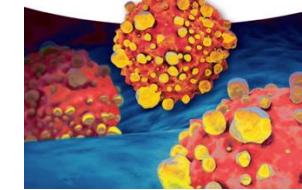
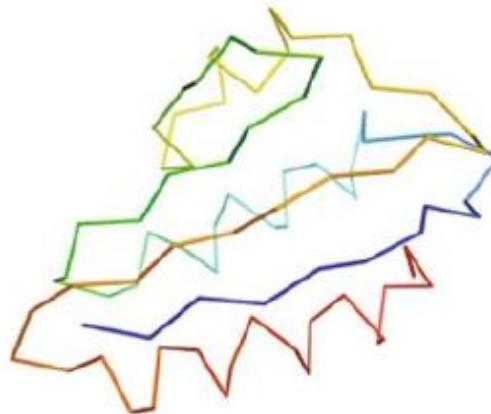


Abb. 4-9 Einige Chaperone wirken als Isolationskammer, die einem Polypeptid beim Falten hilft. In diesem Fall bietet das Gefäß des Chaperons eine geschlossene Kammer, in dem sich die neu synthetisierte Polypeptidkette ungestört falten kann, ohne dass die Gefahr besteht, dass sie mit anderen Polypeptiden unter den gedrängten Bedingungen im Cytoplasma Aggregate bildet. Dieses System benötigt Energiezufuhr aus der ATP-Hydrolyse, und zwar hauptsächlich für die Anlagerung und die anschließende Entfernung des Deckels, der die Kammer schließt.

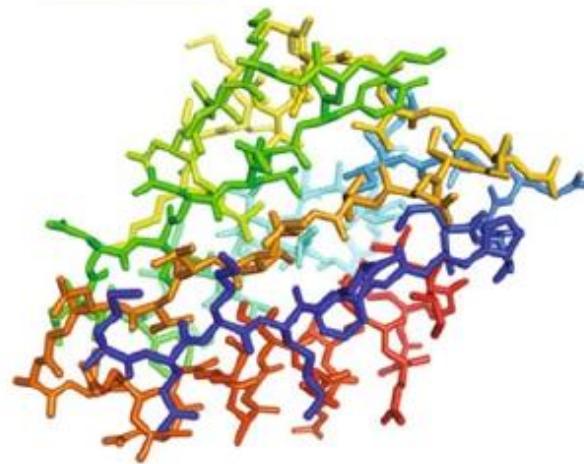
Darstellung von Proteinen



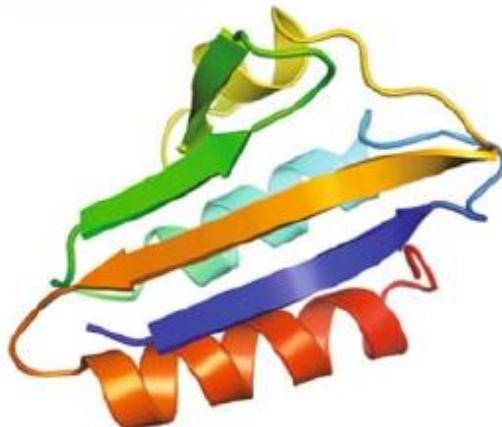
(A) Grundgerüstmodell



(C) Drahtmodell



(B) Bändermodell



(D) Kalottenmodell

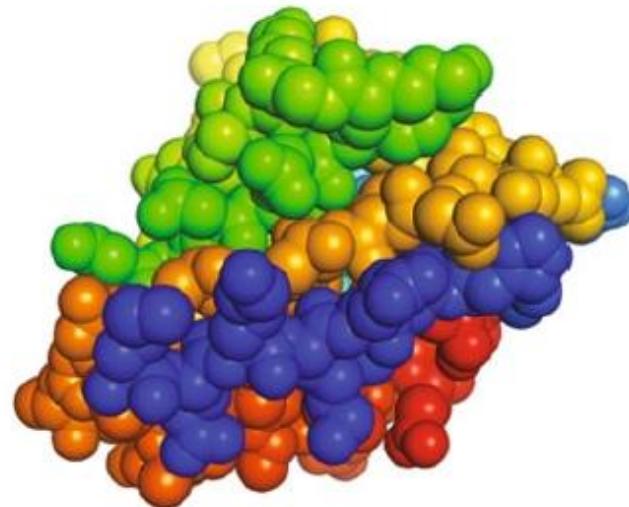


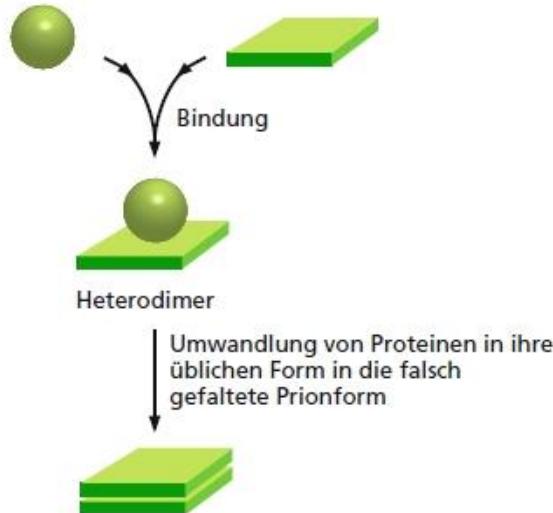
Abb. 4-11 Eine Proteinkonformation kann auf verschiedene Weisen dargestellt werden. Gezeigt ist die Struktur des kleinen bakteriellen Transportproteins HPr. Die Darstellungen sind bunt, damit man den Verlauf der Polypeptidkette besser verfolgen kann. In diesen Modellen ist die Region der Polypeptidkette mit dem N-Terminus *violett* und die Region mit dem C-Terminus *rot* dargestellt.

Falsche Faltung kann zu Krankheiten führen

(A) Ein Protein in seiner üblichen Form kann gelegentlich eine ungewöhnliche, falsch gefaltete Prionform annehmen



(B) Die Prionform des Proteins kann an die gewöhnliche Form des Proteins binden und dabei die Umwandlung in die falsch gefaltete Proteinkonformation auslösen



(C) Ein falsch gefaltetes Prion-Protein kann die Bildung von Proteinaggregaten in Form von Amyloidfibrillen auslösen



Bruce Alberts, Alexander Johnson,
Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff,
Keith Roberts und Peter Walter

Molekularbiologie
der Zelle

Übersetzung herausgegeben von Ulrich Schäfer
6. Auflage

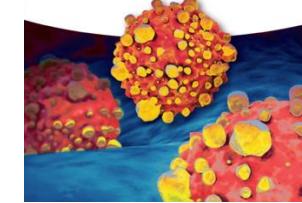


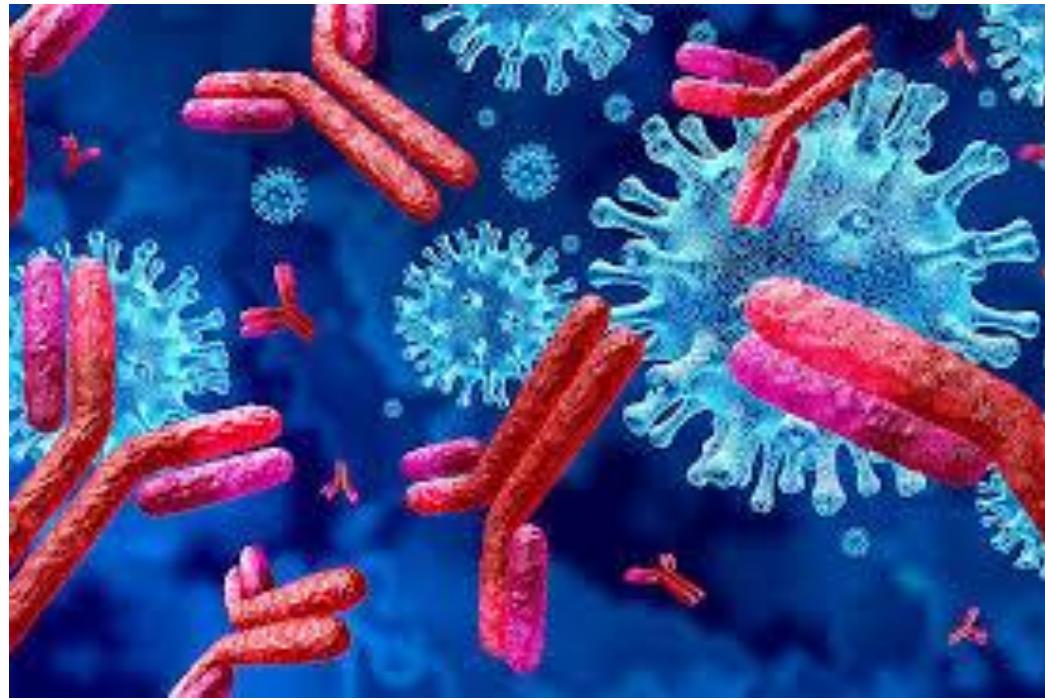
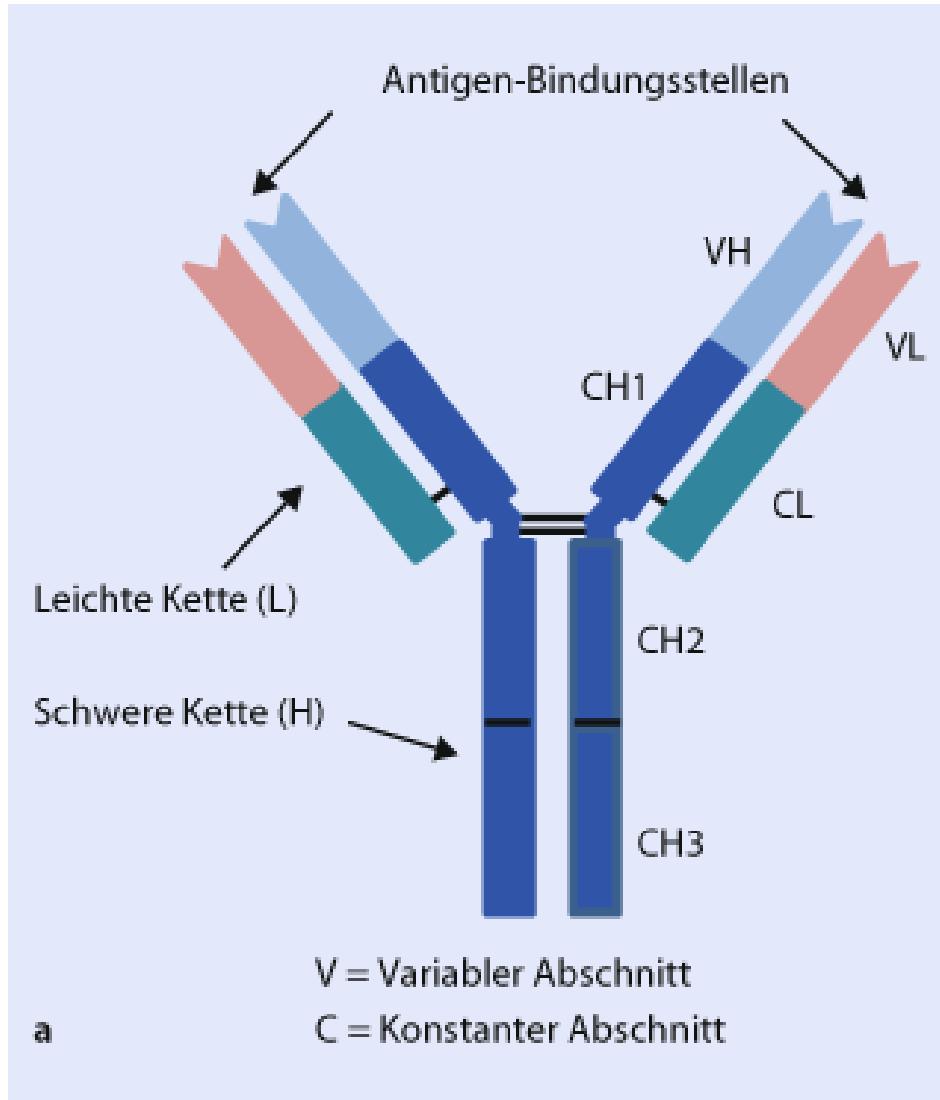
Abb. 4-19 Prionenerkrankungen werden durch Proteine verursacht, deren falsche Faltung infektiös ist. (A) Das Protein durchläuft einen seltenen Konformationswechsel, durch den die ungewöhnlich gefaltete Prionform entsteht. (B) Die ungewöhnliche Form bewirkt im Gehirn des Wirts die Umwandlung üblicher Proteine in die falsch gefaltete Prionform. (C) Die Prionen aggregieren zu Amyloidfibrillen, die die Hirnzellfunktion zerstören können und damit eine neurodegenerative Krankheit verursachen (siehe auch [Abb. 4-18](#)). Einige dieser krankhaften Amyloidfibrillen, die sich bei den wichtigsten neurodegenerativen Krankheiten wie der Alzheimer'schen Erkrankung bilden, sind möglicherweise in der Lage, sich so von Zelle zu Zelle auszubreiten.

Funktionen von Proteinen

- **Enzyme:** Sie katalysieren biochemische Reaktionen, indem sie Nährstoffe abbauen oder Moleküle aufbauen.
- **Strukturproteine:** Sie verleihen Zellen und Geweben Halt und Form, wie zum Beispiel Kollagen oder Keratin.
- **Transportproteine:** Sie befördern Substanzen wie Sauerstoff (Hämoglobin), Eisen (Ferritin) oder Lipide durch den Körper oder über Zellmembranen.
- **Hormone:** Einige Proteine wirken als Signalmoleküle, die entfernte Organe und Prozesse regulieren (z. B. Insulin).
- **Antikörper (Immunglobuline):** Sie erkennen und binden an Krankheitserreger oder fremde Substanzen und helfen dem Immunsystem bei deren Zerstörung.
- **Motorproteine:** Sie sind an Bewegung beteiligt, wie Aktin und Myosin bei der Muskelkontraktion.
- **Zellwachstum und -teilung:** Viele Proteine regulieren den Zellzyklus, Wachstum und Zelltod. Tumorsuppressorproteine (wie p53) stoppen beispielsweise die Zellteilung bei DNA-Schäden, um die Tumorentwicklung zu verhindern.



Beispiel Antikörper



www.dzne.de

Nobelpreis für eine KI?



Warum ging der Nobelpreis 2024 in Chemie an eine KI zur Vorhersage von Proteinstruktur namens AlphaFold?

Was ist daran so weltbewegend?

(siehe Zusatzmaterial auf Moodle)

Nobelpreis für „Computational protein design“ und für „Protein structure prediction“



The Nobel Prize in Chemistry 2024

Summary

Laureates

David Baker
Demis Hassabis
John Jumper

Prize announcement

Press release

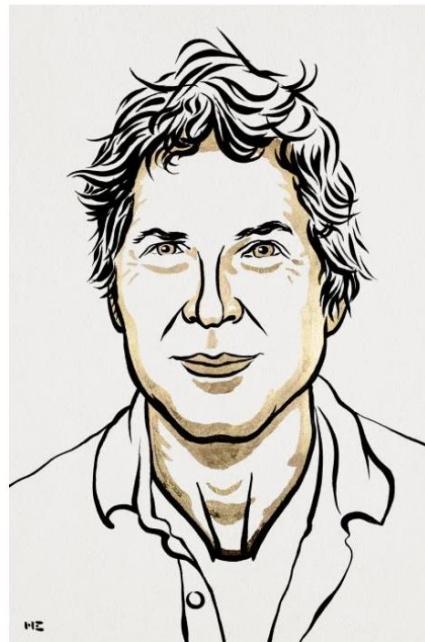
Popular information

Advanced information

Share this



The Nobel Prize in Chemistry 2024



Ill. Niklas Elmehed © Nobel Prize Outreach

David Baker

Prize share: 1/2



Ill. Niklas Elmehed © Nobel Prize Outreach

Demis Hassabis

Prize share: 1/4



Ill. Niklas Elmehed © Nobel Prize Outreach

John Jumper

Prize share: 1/4

Die Hauptschwierigkeiten sind:

- **Riesiger Konformationsraum:** Eine Polypeptidkette mit Hunderten von Aminosäuren kann eine unvorstellbare Anzahl verschiedener dreidimensionaler Formen annehmen.
- **Komplexe Wechselwirkungen:** Die Faltung wird durch eine Vielzahl von kurz- und weitreichenden Wechselwirkungen gesteuert, darunter hydrophobe Effekte, Wasserstoffbrückenbindungen, Van-der-Waals-Kräfte und ionische Bindungen.
- **Umgebungssensitivität:** Der Faltungsprozess wird stark von der Umgebung beeinflusst, einschließlich Temperatur, pH-Wert, Lösungsmittel und der Anwesenheit anderer Moleküle (wie Chaperone, die die Faltung unterstützen). Diese Faktoren in ein Computermodell einzubeziehen, ist kompliziert.
- **Dynamische Natur:** Proteine sind dynamische Moleküle, die sich ständig bewegen und verschiedene Konformationen einnehmen, nicht nur eine statische Form. Die meisten Vorhersagemodelle haben Schwierigkeiten, diese dynamische Natur zu erfassen.
- **Fehler in Energiemodellen:** Die genaue Berechnung der freien Energie für eine gegebene Proteinkonformation ist äußerst schwierig. Unzureichend genaue Energie-Funktionen können dazu führen, dass Simulationen in lokalen Energieminima stecken bleiben, anstatt die tatsächlich stabilste Struktur zu finden.
- **Abhängigkeit von Ferninteraktionen:** Die Faltung hängt oft von Interaktionen zwischen Aminosäuren ab, die in der linearen Sequenz weit voneinander entfernt sind, was die Modellierung weiter verkompliziert.

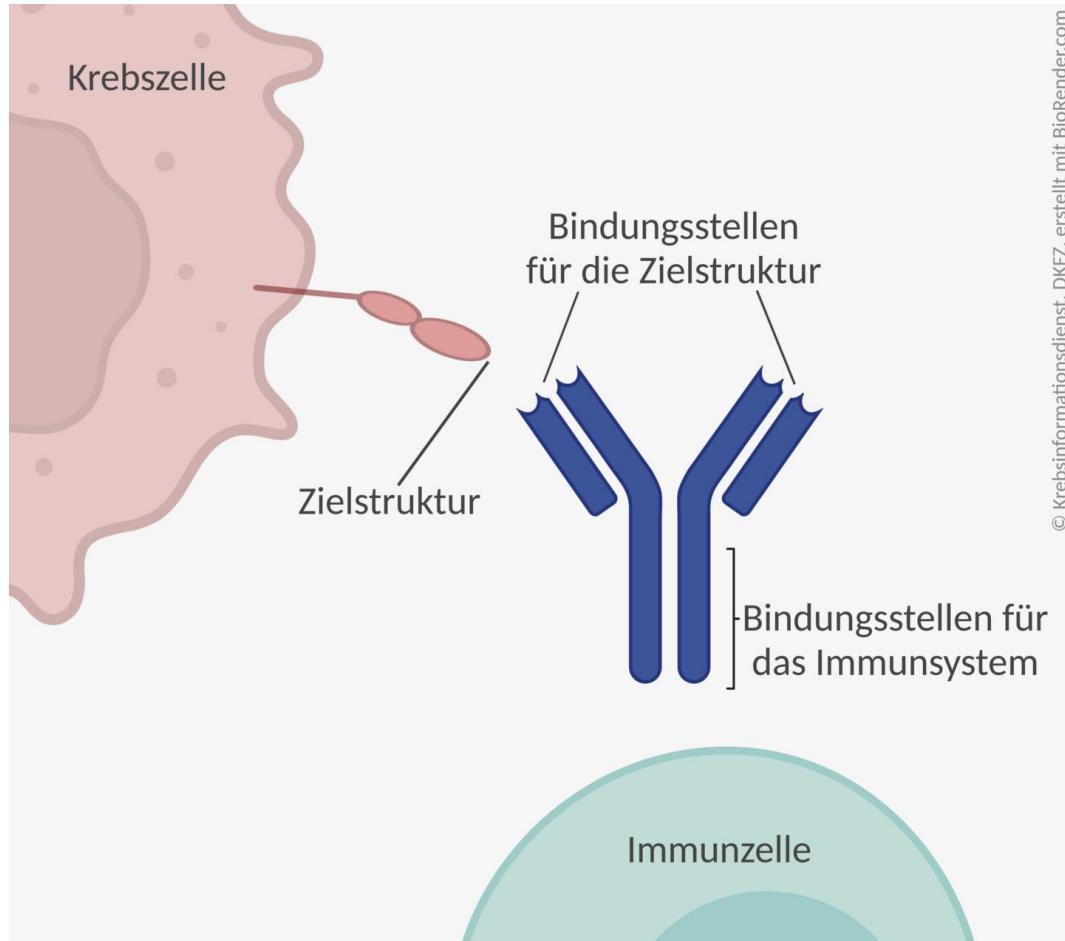
Die Schlüsselemente, wie AlphaFold2 das Problem anging, sind:

- **Nutzung von evolutionären Daten (MSAs):** AlphaFold2 vergleicht die Aminosäuresequenz des Zielproteins mit ähnlichen Sequenzen aus Datenbanken, oft von verschiedenen Spezies (AlphaFold Protein Structure Database). Durch die Analyse, welche Teile der Sequenz im Laufe der Evolution erhalten geblieben sind (Multiple Sequence Alignments, MSAs), kann das Modell Vorhersagen über funktionell und strukturell wichtige Bereiche treffen.
- **Vorhersage von Distanzkarten:** Anstatt direkt die 3D-Struktur zu berechnen, sagte das Modell zunächst die wahrscheinlichen Abstände und Winkel zwischen den Aminosäuren in der endgültigen Struktur voraus. Diese "Distanzkarten" reduzierten den unendlichen Konformationsraum auf eine überschaubare Anzahl plausibler Strukturen.
- **End-to-End-Deep-Learning-System:** Das Herzstück von AlphaFold2 ist ein tiefes neuronales Netzwerk, das diese evolutionären Informationen und Distanzvorhersagen in ein dreidimensionales Atommodell übersetzt. Das Modell wurde mit Tausenden von Proteinstrukturen aus der Protein Data Bank (PDB) trainiert, für die die Faltung bekannt war.
- **Integration biologischer und physikalischer Prinzipien:** Obwohl es sich um einen datengetriebenen Ansatz handelt, baute das Modell implizit physikalische und biologische Regeln in seine Architektur ein, was zu physikalisch plausiblen und genauen Vorhersagen führte.



Was sind Beispiele für Funktionen von Proteinen und was hat das mit der Funktionsweise einer neuartigen Therapie gegen Krebs zu tun?

(Siehe dazu: <https://www.krebsinformationsdienst.de/antikoerpertherapie>)



Quelle: <https://www.krebsinformationsdienst.de/antikoerpertherapie>

Antikörper - große Proteine

Antikörpertherapie vs Chemotherapie

- Chemotherapie richtet sich gegen schnell wachsende Zellen, zu denen auch Krebszellen gehören.
- Antikörpertherapie dagegen richtet sich gegen ein bestimmtes Merkmal der Tumorzellen.

Wirkung von Antikörpern

als Immuntherapie: Durch Bindung an die Zielstruktur wird das Immunsystem aktiviert, das die Tumorzelle bekämpft.

als zielgerichtete Krebstherapie: In diesem Fall blockieren die Antikörper hauptsächlich ihre Zielstruktur und hemmen die Bindung von Botenstoffen – Blockade der Signale fürs Wachstum oder verhindern die Blutgefäßneubildung zur Versorgung des Tumors.

Hausaufgaben

Drei neue Aufgaben auf Moodle

- Aufgaben zum Aufbau und zur Struktur von Proteinen

**Vielen Dank für ihre
Aufmerksamkeit!**