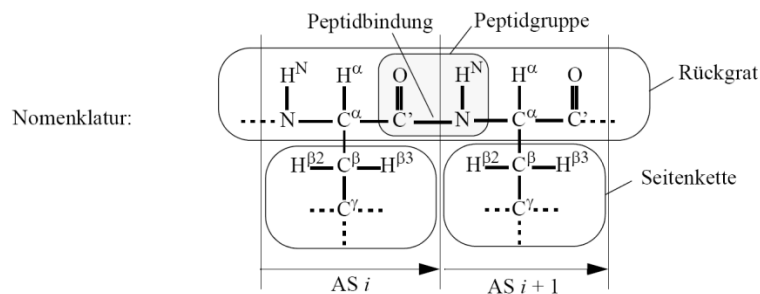
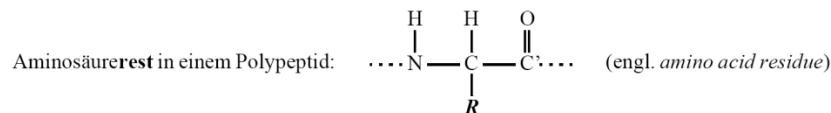
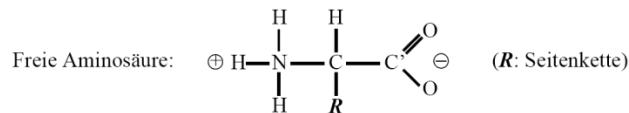


# Konformation von Polypeptiden

Peter Güntert, Wintersemester 2011/12

## Primärstruktur

Polypeptide sind lineare Ketten, die aus 20 verschiedenen Typen von Bausteinen (Aminosäureresten, AS) aufgebaut sind. Aufeinanderfolgende AS sind immer auf die gleiche Weise durch eine Peptidbindung miteinander verbunden.

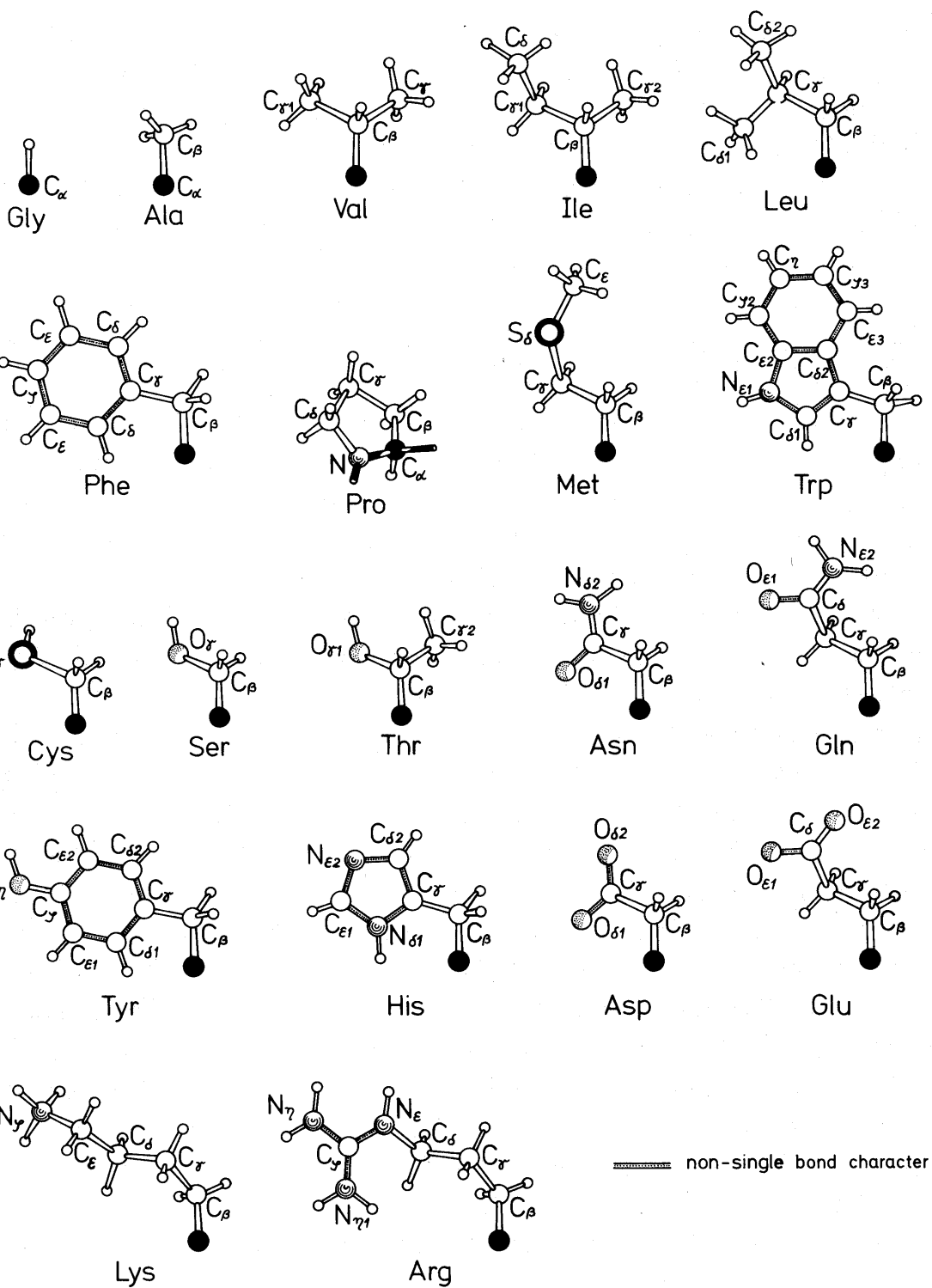


Das tetraedrische Kohlenstoffatom des Rückgrats heisst C<sup>α</sup>. Atome der Seitenketten werden, ausgehend vom Rückgrat, mit den griechischen Buchstaben β, γ, δ, ε, ζ, η bezeichnet. Im Fall von Verzweigungen und für die Wasserstoffatome werden zusätzlich Nummern verwendet, z.B. H<sup>β2</sup>.

Die AS werden, wie in der Figur gezeigt, in der Richtung vom N-Terminus (links) zum C-Terminus (rechts) gezählt.

Die 20 AS-Typen werden mit Drei- und Einbuchstabensymbolen bezeichnet:

Amino acid or residue thereof	Three-letter symbol	One letter symbol	Mnemonic help for one- letter symbol	Relative abundance in <i>E. coli</i> proteins (19) (%)	M.W. of residue at pH7.0 (daltons)	pK value of side chain (19)
Alanine	Ala	A	<u>A</u> lanine	13.0	71	
Glutamate	Glu	E	glu <u>E</u> tamic acid		128	4.3
Glutamine	Gln	Q	<u>Q</u> -tamine	10.8	128	
Aspartate	Asp	D	aspar <u>D</u> ic acid	9.9	114	3.9
Asparagine	Asn	N	asparagi <u>N</u> e		114	
Leucine	Leu	L	<u>L</u> eucine	7.8	113	
Glycine	Gly	G	<u>G</u> lycine	7.8	57	
Lysine	Lys	K	before <u>L</u>	7.0	129	10.5
Serine	Ser	S	<u>S</u> erine	6.0	87	
Valine	Val	V	<u>V</u> aline	6.0	99	
Arginine	Arg	R	a <u>R</u> ginine	5.3	157	12.5
Threonine	Thr	T	<u>T</u> hreonine	4.6	101	
Proline	Pro	P	<u>P</u> roline	4.6	97	
Isoleucine	Ile	I	<u>I</u> soleucine	4.4	113	
Methionine	Met	M	<u>M</u> ethionine	3.8	131	
Phenylalanine	Phe	F	<u>F</u> enylalanine	3.3	147	
Tyrosine	Tyr	Y	t <u>Y</u> rosine	2.2	163	10.1
Cysteine	Cys	C	<u>C</u> ysteine	1.8	103	
Tryptophan	Trp	W	t <u>W</u> o rings	1.0	186	
Histidine	His	H	<u>H</u> istidine	0.7	137	6.0



Tab. 1.1 Aminosäuren. Ein Überblick

Bezeichnung	Molekülmasse	Bemerkungen
Gly	57	Die <b>einfachste Aminosäure</b> , ohne Seitenkette
Asp Glu	115 129	Die „ <b>sauren</b> “ <b>Aminosäuren</b> ; die endständigen Carboxy-Gruppen sind bei neutralem pH meist ionisiert, also negativ geladen
Arg Lys	156 128	Die „ <b>basischen</b> “ <b>Aminosäuren</b> ; die endständigen Amino-Gruppen sind bei neutralem pH oft ionisiert, positiv geladen. Die Amino-Gruppe von Lys kann durch Acetylierung, die Seitengruppe von Arginin durch Methylierung „modifiziert“ werden (s. S. 171)
Asn Gln	114 128	Die <b>Amid-Seitengruppen</b> beider Aminosäuren sind an Wasserstoff-Brücken beteiligt
Ser Thr	87 101	Die <b>Hydroxy-Gruppen</b> in den Seitenketten dieser Aminosäuren nehmen an Wasserstoff-Brückenbindungen teil; in manchen Proteinen können die OH-Gruppen durch Phosphorylierung „modifiziert“ werden (s. S. 171)
Ala Val Leu Ile	71 99 113 113	Diese Gruppe faßt die Aminosäuren mit <b>aliphatischen Seitenketten</b> zusammen; die nichtreaktiven Seitengruppen tragen entscheidend zu den <b>hydrophoben</b> Bindungen im Protein bei
Phe Tyr Trp	147 163 186	Diese Aminosäuren sind durch <b>aromatische Gruppen in den Seitenketten</b> gekennzeichnet; die einzelnen Aminosäuren unterscheiden sich aber durch ihre Funktionen im Protein. <b>Phe</b> hat eine hydrophobe Seitenkette, die normalerweise im Protein nicht reaktiv ist. Die OH-Gruppe in der Seitenkette von <b>Tyr</b> ist dagegen in Proteinen bei neutralem pH teilweise ionisiert; sie kann an Wasserstoff-Brückenbindungen teilnehmen. Die OH-Gruppe kann zudem in manchen Proteinen eine Phosphat-Gruppe tragen. <b>Trp</b> ist die seltenste aller Aminosäuren. Selbst große Proteine haben oft nur ein oder zwei Trp-Reste. Bei manchen Enzymen spielt Trp eine wichtige Rolle im aktiven Zentrum
His	137	Die <b>Imidazol-Seitengruppe</b> von <b>His</b> kann an den Reaktionen im aktiven Zentrum mancher Enzyme teilnehmen
Met Cys	131 103	Die beiden Aminosäuren zeichnen sich durch das Vorkommen von <b>Schwefel</b> in ihren Seitenketten aus, sonst haben sie wenig gemeinsam. Mit <b>Met</b> beginnt die zelluläre Synthese von Proteinen: die universelle Start-Aminosäure. Die Thiol-Gruppe in der Seitenkette von <b>Cys</b> ist sehr reaktionsfreudig; insbesondere führt sie über eine Reaktion mit den Thiol-Gruppen anderer Cys-Reste im Protein zu Disulfid-Brücken, eine wichtige Grundlage der stabilen Faltung von Aminosäure-Ketten
Pro	97	<b>Pro</b> ist eine zyklische <b>Iminosäure</b> . Wir werden später sehen, daß diese chemische Eigenart wichtige Konsequenzen für die Proteinstruktur hat: nach Bildung der Peptidbindung steht kein Wasserstoff für eine Wasserstoff-Brückenbindung zur Verfügung

## Das Polypeptidrückgrat

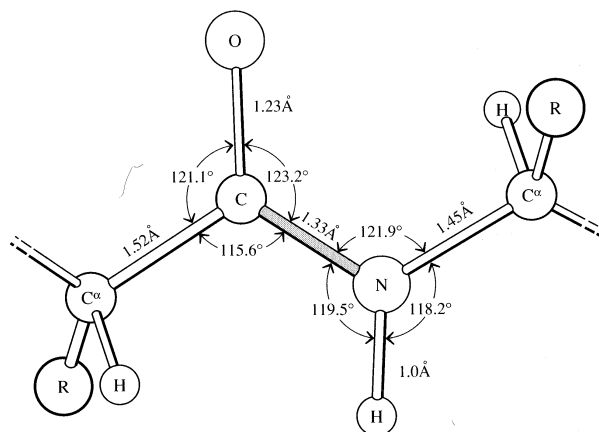
### Kovalente Struktur

Im Gegensatz zu den Seitenketten unterscheiden sich die AS mit Ausnahme von Pro im Rückgrat nicht. Dies ermöglicht es dem Organismus, mit Hilfe der Ribosomen alle Proteine unabhängig von ihrer Sequenz auf gleiche Weise aus einzelnen AS zu synthetisieren.

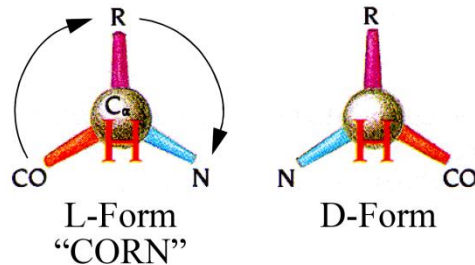
Die Bindungslängen und Bindungswinkel im Rückgrat sind in guter Näherung für alle AS in allen Proteinen gleich.

Die Peptidbindung hat partiellen Doppelbindungscharakter. Sie ist nicht frei drehbar sondern planar. Abgesehen von  $H^\alpha$  liegen alle in der Figur gezeigten Rückgratatome in einer Ebene, der Peptidebene.

Normalerweise befindet sie sich, wie in der Figur dargestellt, in *trans* Stellung, d.h. die beiden  $C^\alpha$  Atome aufeinanderfolgender AS liegen bezüglich der Peptidbindung auf verschiedenen Seiten.



Das tetraedrische  $C^\alpha$  Atom ist (ausser in Gly) asymmetrisch, da es vier unterschiedliche Substituenten besitzt. AS können daher in zwei zueinander spiegelbildlichen Isometrieformen vorkommen: L und D. In natürlichen Proteinen treten nur L-Aminosäuren auf.

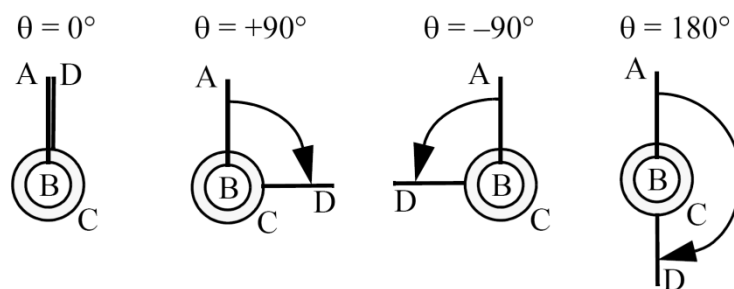
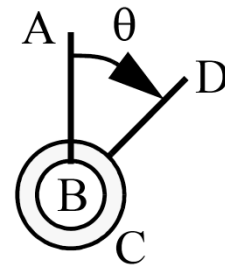


## Diederwinkel

Weil die Bindungslängen und Bindungswinkel feste Werte haben, sind die konformationell wichtigen Freiheitsgrade Drehungen um Einfachbindungen: Torsions- bzw. Diederwinkel.

Ein Diederwinkel wird durch vier Atome A–B–C–D definiert (siehe Figur rechts):

- Die Drehung erfolgt um die Bindung B–C (Blickrichtung).
- Atom B wird durch einen kleinen Kreis, Atom C durch einen grösseren Kreis wiedergegeben. Die Bindungen A–B und C–D sind als Linien eingezeichnet. Atom A ist vorne, Atom D hinten.
- Der Diederwinkel  $\theta$  ist der Winkel zwischen den Linien, die die Bindungen A–B und C–D anzeigen (d.h. zwischen den Projektionen der beiden Bindungen auf eine Ebene senkrecht zur gedrehten Bindung B–C).
- $\theta$  wird im Uhrzeigersinn (Pfeilrichtung) positiv gemessen, im Gegenuhrzeigersinn negativ. Normalerweise werden Werte für  $\theta$  zwischen  $-180^\circ$  und  $+180^\circ$  angegeben.



- Die Einstellung  $\theta = 0^\circ$  wird als *cis* Position, die (äquivalenten) Einstellungen  $\theta = \pm 180^\circ$  als *trans* Position bezeichnet.

Im Vergleich zu einer Beschreibung der Konformation mittels kartesischer Koordinaten weisen Diederwinkel verschiedene Vorzüge auf:

- Diederwinkel sind *interne* Koordinaten, die nicht von der globalen Orientierung des Moleküls bzw. der Wahl des Koordinatensystems abhängen.
- Sie entsprechen den essentiellen Freiheitsgraden des Polypeptids.

## Diederwinkel im Polypeptidrückgrat

Die Diederwinkel des Polypeptidrückgrats werden mit  $\phi$ ,  $\psi$  und  $\omega$  bezeichnet. Zusätzliche Diederwinkel in den Seitenketten heissen  $\chi^1$ ,  $\chi^2$  usw.

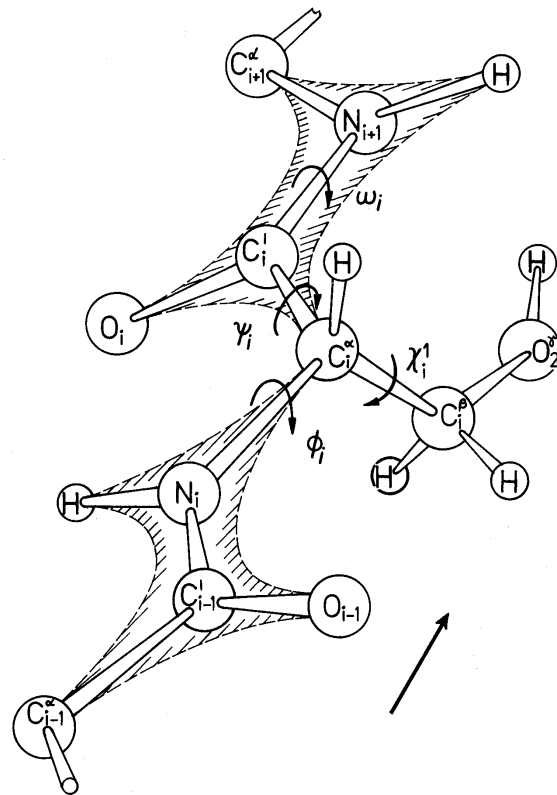
$$\phi_i: C'_{i-1}-N_i-C^\alpha_i-C'_i$$

$$\psi_i: N_i-C^\alpha_i-C'_i-N_{i+1}$$

$$\omega_i: C^\alpha_i-C'_i-N_{i+1}-C^\alpha_{i+1}$$

Die Winkel  $\phi$ ,  $\psi$  und  $\omega$  werden jeweils durch vier Atome A-B-C-D definiert, die entlang des Rückgrats aufeinanderfolgen.

Die Peptidgruppe ist planar, d.h. für  $\omega$  können nur die Werte  $\omega = 180^\circ$  (trans) und  $\omega = 0^\circ$  (cis) auftreten. Die *trans* Position ist stark bevorzugt. *Cis* Peptidbindungen treten fast nur im Fall Xxx-Pro auf. Daher ist  $\omega$  im Allgemeinen kein Freiheitsgrad sondern hat einen festen Wert. Die Konformation des Polypeptidrückgrats wird damit allein durch die beiden Winkel  $\phi$  und  $\psi$  beschrieben. Im folgenden nehmen wir immer  $\omega = 180^\circ$  an.

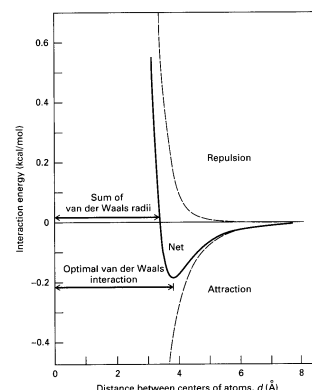


## Sterisch erlaubte Rückgratkonformationen

Die sterische Abstossung zwischen Atomen, die nicht kovalent miteinander verbunden sind, schränkt in Polypeptiden die erlaubten Konformation beträchtlich ein.

**Table 2-1.** Empirical Lower Limits for Nonbonded Contact Distances<sup>a</sup>

Type of contact	Normal limit (Å)	Extreme limit (Å)
H . . . H	2.0	1.9
H . . . O	2.4	2.2
H . . . N	2.4	2.2
H . . . C	2.4	2.2
O . . . O	2.7	2.6
O . . . N	2.7	2.6
O . . . C	2.8	2.7
N . . . N	2.7	2.6
N . . . C	2.9	2.8
C . . . C	3.0	2.9



Die nichtbindende Wechselwirkung ist durch das Lennard-Jones Potential gegeben und setzt sich zusammen aus einer schwachen Anziehung für grössere Abstände und einer sehr starken Abstoßung für kurze Abstände. Deshalb können in guter Näherung die Atome als harte Kugeln betrachtet werden, die sich nicht durchdringen können.

Unter dieser Annahme können die sterisch erlaubten Konformationen des Polypeptidrückgrats einfach bestimmt und als Funktion der beiden Diederwinkel  $\phi$  und  $\psi$  im sogenannten **Ramachandranplot** aufgetragen werden.

- In den beiden nebenstehenden Figuren sind erlaubte Gebiete, die sich mit “normalen” Atomradien ergeben, mit ausgezogenen Linien umrandet. Gebiete, die bei Verwendung “extremer” (kleinerer) Atomradien zulässig sind, sind mit gestrichelten Linien umrandet.
- Die obere Figur gilt für Gly, die untere Figur für alle anderen AS ausser Pro. Die Asymmetrie der unteren Figur ist eine direkte Folge des asymmetrischen  $C^\alpha$  Atoms. Das Vorhandensein der Seitenkette reduziert den erlaubten Konformationsraum signifikant.
- In sterisch verbotenen Gebieten des Konformationsraums sind die Atompaare angegeben, die sich zu nahe kommen.
- Die  $\phi/\psi$ -Werte regelmässiger Sekundärstrukturelemente sind im unteren Diagramm angegeben (siehe unten).



## Literatur

C. Branden & J. Tooze, *Introduction to Protein Structure*, Garland, <sup>2</sup>1999.

T. E. Creighton, *Proteins, Structures and Molecular Properties*, Freeman, <sup>2</sup>1993.