

Das Levinthal-Paradoxon

Richard Friedrich –Institut für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie : Universität Leipzig

Das Levinthal-Paradox besagt, dass ein Protein nicht zufällig aus dem ungefalteten Zustand in die richtige Konformation übergehen kann, indem es alle möglichen Faltungen ausprobiert.

Aminosäuren, Peptide und Proteine – chemische und molekularbiologische Grundlagen

Peptide und Proteine bestehen aus Aminosäuren, welche biosynthetisch oder chemisch im Reagenzglas über das Ausbilden von Peptidbindungen durch die Amino- und Carboxygruppen zu Di-, Tri- oder Polypeptiden reagieren. Peptidbindungen haben durch ihren partiellen Doppelbindungscharakter eine planare, nicht drehbare Form, welche nur einige (empirisch ermittelt: 8) Konformationen zulässt. Diese drücken sich in den so genannten phi- bzw. psi-Winkel aus.

Die Aminosäuresequenz wird auch Primärstruktur genannt, betrachtet man aber die kleinsten dreidimensionalen Einheiten, so erkennt man die α -Helices und β -sheets, welches die markantesten Elemente der so genannten Sekundärstruktur bilden. Lagern sich diese dann zu großen, gefalteten Proteinstrukturen zusammen, so spricht man von der Tertiärstruktur (bei mehreren Ketten Quartärstruktur).

Die Anzahl möglicher Konformationen - Proteinfaltung

Man nehme an, ein Protein hätte 100 Aminosäuren (folglich 99 Peptidbindungen). So kann dieses Protein $Z = j^N = 8^{99} = \mathbf{10^{89}}$ mögliche Konformationen einnehmen. Bei einer maximalen Änderungsgeschwindigkeit von 10^{13}s^{-1} dauerte es:

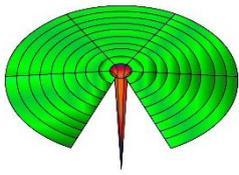
$$\tau = (N \times k_v)^{-1} \times j^N = (99 \times 10^{13} \text{s}^{-1})^{-1} \times 8^{99} = \mathbf{10^{66} \text{ Jahre}},$$

bis jede mögliche Konformation ausprobiert sei. Da ein Menschenalter in Deutschland im Durchschnitt $8 \times 10^1 \text{ Jahre}$, beträgt, hieße das, dass kaum ein Protein gefaltet werden dürfte (Zum Vergleich: Unsere Erde hat ein Alter von $4,5 \times 10^9 \text{ Jahren}$; Unser Universum hat ein berechnetes Alter von $13,8 \times 10^9 \text{ Jahren}$). Hier wird deutlich, dass Proteine sich nicht statistisch verteilt zufällig falten können.

Der Weg zur Erkenntnis

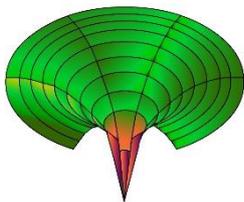
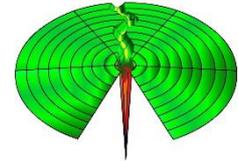
Christian Anfinsen (1916 bis 1995, Nobelpreis für Chemie 1972) beobachtete Anfang der sechziger Jahre eine in vitro Rückfaltung strukturaufgelöster Ribonuclease A unter Sauerstoffzufuhr und erkannte, dass Proteine sich selbst falten können. Cyrus Levinthal (1922-1990) formulierte Ende der sechziger Jahre das Paradoxon in o.s. Wortlaut. Nach einigen Jahren weltweiter Forschung tagte 1980 die erste Faltungskonferenz in Regensburg und fasste erste Erkenntnisse zusammen.

Die Faltungsmodelle – Golfplatz- Faltungsrute- Trichter



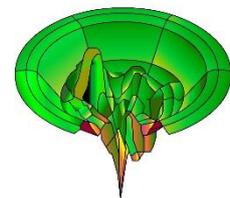
Zunächst formulierte man das Golfplatzmodell. Dabei ist das Golfloch in der Mitte der Fläche eine energetisch niedrige, stabile Konformation und der Golfplatz stellt die verschiedenen Konformationszustände als Summe von 10^{89} Punkten dar.

Während der ersten Faltungskonferenz 1980 in Regensburg wurde die Idee einer energetisch niedrigschwelligen Rille geboren. Trifft das Protein bei seiner Faltung die Rille, so folgt die weitere Faltung dieser in den nativen Zustand. Problematisch ist an dieser These, dass es trotzdem extrem unwahrscheinlich, diese Rille zu treffen, das Paradoxon ist somit nur minimal entschärft.



1955 stellte Peter Wolynes (Universität von Illinois in Urbana-Champaign) mit seiner Arbeitsgruppe die Hypothese eines Faltungstrichters auf und brachte so den Begriff der Entropie in Zusammenhang mit der Proteinfaltung auf (Entropie kann als Unordnung beschrieben werden). Max Planck sagte einst: Die Entropie des Universums strebt einem Maximum entgegen. Um einen gefalteten (entropisch ungünstigen, weil sehr geordneten) Zustand einzunehmen, muss ein Protein energetisch sehr niedrig sein, um diesen Zustand zu halten. So entsteht der Faltungstrichter.

Ein realitätsnäheres Bild dieses Modell stellten Wolynes und seine Gruppe ebenfalls auf. Dabei vereint er das Modell einer Faltungsrute mit der eines Trichters. Dadurch entsteht eine Landschaft mit Hügeln und Tälern, welche unüberwindbare Zwischenzustände für die Faltung darstellen.



Chaperone

Um die „Berge“ in Wolynes Modell zu überwinden oder Fehlfaltungen rückzufalten, können Chaperone Abhilfe leisten. Viele dieser Faltungshelfer sind bekannt, sie sind ebenso vielfältig in Größe, wie in Struktur, nutzen aber stets das gleiche Prinzip: Die bilden einen wasserfreien Raum, sodass die Hydrathüllen von den Proteinen abgestoßen werden und ionische und andere intra- und intermolekulare Wechselwirkungen stärker angreifen können.

Fazit

Das Paradoxon scheint auf den ersten Blick gelöst, allerdings ist es bis heute trotz modernster bioinformatischer und mathematischer Methoden nicht möglich, aus einer Sequenz von Aminosäuren eine native Faltungsform zu bestimmen. Es wurde noch keine Formel gefunden.