Biosynthese der Proteine

Autor(en): **Leuthardt, F.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **17 (1961)**

PDF erstellt am: **31.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307471

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

D. K.: 612.015.348

Biosynthese der Proteine

Von F. Leuthardt, Zürich

Für das Problem der Proteinsynthese sind zwei die Struktur der Eiweißkörper betreffende Tatsachen von Bedeutung: 1. Die Aminosäuren sind in den Polypeptidketten ausschließlich durch Säureamidbindungen (Peptidbindungen) miteinander verknüpft. 2. Jedes Protein ist durch eine bestimmte unveränderliche Sequenz seiner Bausteine charakterisiert, durch welche seine chemische Individualität bestimmt wird. Die Erforschung der Eiweißsynthese hat daher die Aufgabe, einerseits festzustellen, auf welche Weise die Peptidbindung gebildet wird und andererseits das Zustandekommen bestimmter Aminosäuresequenzen zu erklären.

Man hat sich die Frage vorgelegt, ob die Peptidbindungen durch Umkehrung der hydrolytischen Spaltung gebildet werden, d. h. ob die Synthese der Peptide durch die Proteasen katalysiert wird. Es gibt verschiedene Beispiele für enzymatische Synthesen, welche durch Umkehrung der Hydrolyse zustande kommen. An sich wäre dieser Weg auch bei den Proteinen denkbar. Die Schule *M. Bergmanns* hat gezeigt, daß tatsächlich unter bestimmten Bedingungen die Synthese von Peptiden durch proteolytische Enzyme möglich ist, aber die Gleichgewichte liegen in der Regel sehr ungünstig. Die freie Energie der Hydrolyse der Peptidbindung ist von der Größenordnung von 3000–4000 Kalorien; unter diesen Bedingungen ist eine Umkehrung der Spaltung in nennenswertem Umfang nur dann möglich, wenn die Konzentration der Reaktionsprodukte klein gehalten wird (z. B. durch Ausfällung). Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich aus der Spezifität der proteolytischen Enzyme. Die Untersuchungen mit synthetischen Peptiden haben gezeigt, daß die Spaltung der Peptidbindung nicht wahllos erfolgt, sondern daß jedes Ferment ganz bestimmte Bindungen angreift. Dementsprechend müßte man auch annehmen, daß ein bestimmtes proteolytisches Enzym stets die gleichen Aminosäuren verknüpft. Die Entstehung individueller, feststehender Sequenzen wäre auf diesem Wege undenkbar.

Tatsächlich wissen wir heute, daß die Synthese neuer Peptidbindungen nur durch Koppelung mit energieliefernden Vorgängen, als ATP-ab-

hängige Reaktion möglich ist. Wir kennen einige Modellreaktionen: die Synthese des Säureamids Glutamin, die mit einer Spaltung von ATP verknüpft ist; die Hippursäuresynthese, bei welcher auf Kosten des ATP die Benzoesäure zunächst in Benzoyl-CoA übergeführt wird und, ferner die Glutathionsynthese, die in zwei Stufen verläuft, deren jede mit der Spaltung eines Moleküls ATP gekoppelt ist. *Lipmann* hat als erster den Gedanken geäußert, daß aktivierte Phosphatverbindungen der Aminosäuren als Zwischenstufen auftreten können.

Große Fortschritte brachte die Einführung der Isotopentechnik. *Schoenheimer* hat als erster gezeigt, daß markierte Aminosäuren außerordentlich rasch in die Proteine eingebaut werden und daß offenbar ein ständiger Austausch zwischen den hochmolekularen Zellbestandteilen und ihren Bausteinen stattfindet ("dynamic state of body constituants"). Der Einbau von Aminosäuren in die Proteine wurde mit Hilfe der Tracer-Technik während des vergangenen Jahrzehnts eingehend studiert. Er läßt sich in Geweben und isolierten Fermentsystemen auch in vitro beobachten. Man stellte fest, daß es sich um einen energieabhängigen Vorgang handelt, welcher durch Anaerobiose, Atmungs- und Phosphorylierungsgifte gehemmt wird. Die Untersuchung isolierter Enzymsysteme führte schließlich zu folgender Vorstellung über den Verlauf der Proteinsynthese (*Hoagland*, *Zamecnik* u. a.). In der ersten Reaktionsstufe werden die Aminosäuren «aktiviert»: Sie reagieren mit ATP, wobei Pyrophosphat abgespalten wird und eine Aminosäureverbindung der Adenylsäure entsteht:

$$\text{Ad-O-P-O-P-O-P} + \text{COOH}\cdot\text{CH(NH}_2\text{)}\cdot\text{R} \rightleftarrows \text{Ad-O-P-O-CO}\cdot\text{CH(NH}_2\text{)R} + \text{P-O-P}$$

Die für diese Reaktion verantwortlichen Enzyme sind im Cytoplasma der Zelle gelöst und werden auf Grund ihrer Fällbarkeit als «pH5-Enzyme» bezeichnet. Soviel wir wissen, existiert für jede Aminosäure ein spezielles aktivierendes Enzym. Die aktivierte Aminosäure löst sich nach ihrer Bildung aber nicht vom Fermentprotein ab, sondern reagiert sofort weiter: Sie wird esterartig an das Ende einer löslichen Ribosenucleinsäure gebunden, deren Endgruppe durch die Sequenz Cytidylsäure-Cytidylsäure-Adenosin gebildet wird. Diese Nucleinsäuren, die nur eine kleine Fraktion der RNS des Cytoplasmas darstellen, werden als «lösliche Ribosenucleinsäuren» (s-RNS) oder auch als «Transportnucleinsäuren» bezeichnet. Sie besitzen ein relativ geringes Molekulargewicht von etwa 20 000. Es scheint, daß auch hier für jeden Eiweißbaustein eine spezifische s-RNS existiert. Die Aminosäure wird nun in Form dieser Nucleinsäureverbindung in die Mikrosomen des Cytoplasmas (Ribosomen) übertragen, in denen die eigentliche Proteinsynthese stattfindet. Man stellt sich vor, daß in den Ribosomen hochmolekulare Ribose-

nucleinsäuren vorhanden sind, die als «Matrize» für den Aufbau der Polypeptidkette dienen. Offenbar wird jede einzelne Aminosäure durch ihren s-RNS-Träger an eine bestimmte Bindungsstelle dieser Matrize hingelenkt, worauf die Bildung der Peptidbindungen zwischen den benachbarten Aminosäuren erfolgt. Auf diese Weise kommt eine bestimmte Sequenz der Bausteine zustande. Es ist also nicht so, daß die Polypeptidkette sukzessive verlängert wird, sondern sie entsteht als Ganzes. Dies macht die Tatsache verständlich, daß nie Zwischenprodukte der Proteinsynthese in Form niedriger molekularer Peptide gefunden werden konnten. Einzelne Teilvorgänge sind reversibel. Daraus erklärt sich, daß in gewissen Systemen Austausche von Aminosäuren beobachtet werden können, ohne daß bilanzmäßig Protein synthetisiert wird. Für eine der in den Mikrosomen sich abspielenden Reaktionsstufen ist Guanylsäure nötig; doch ist über deren Funktion nichts Genaueres bekannt. Die genannten Vorgänge konnten mit Hilfe C^{14}-markierter Aminosäure aufgeklärt werden. Ihre Bindung an die löslichen RNS, der Transport in die Mikrosomen und ihr Einbau in Proteine ließen sich auf diese Weise direkt verfolgen.

Ein großes noch zu lösendes Problem besteht in der Erforschung der Mechanismen, durch welche die in der DNS der Chromosomen gespeicherte genetische Information auf die RNS der Ribosomen übertragen wird, von denen die Eiweißsynthese unmittelbar abhängig ist.

Zusammenfassung

Für die Proteinsynthese sind zwei Tatsachen von Bedeutung:

1. Die Aminosäuren sind in den Polypeptidketten durch Säureamidbindungen (Peptidbindungen) miteinander verknüpft.

2. Jedes Protein ist durch eine bestimmte unveränderliche Sequenz seiner Bausteine charakterisiert. Diese bestimmt seine chemische Individualität.

Es werden daher die Möglichkeiten für die Bildung der Peptidbindung einerseits diskutiert und das Zustandekommen bestimmter Aminosäurensequenzen erklärt. Die Bedeutung der Isotopentechnik wird hervorgehoben und beleuchtet.

Résumé

Pour la synthèse des protéines, il faut tenir compte de deux faits importants:

1. Dans une chaîne polypeptidique les acides aminés sont liés entre eux par leur acide amide (liaison peptidique).

2. Chaque protéine est caractérisée par une suite déterminée et immuable de ses éléments. C'est ce qui détermine son individualité chimique.

L'auteur discute ensuite des différentes possibilités dans la formation des liaisons peptidiques et de la formation de certaines séquences d'acides aminés. Puis, il souligne l'importance de l'emploi des isotopes et de ses possibilités.

Riassunto

Due fatti sono importanti per la sintesi delle proteine:

1. Gli aminoacidi sono uniti nelle catene peptidiche da legami acido-amidici (legami peptidici).

2. Ogni proteina è caratterizzata da una particolare e invariabile successione delle sue componenti. Tale successione determina la sua individualità chimica. Perciò si discutono da un lato le possibilità di formazione dei legami peptidici, e si spiega l'origine di particolari successioni di aminoacidi. Vien messo in risalto ed illustrato il significato della tecnica degli isotopi.

Summary

Two facts are of significance for the synthesis of protein:

1. The amino acids are coupled with each other in the polypeptide chains by acid amide bounds (peptide bounds).

2. Each protein is characterised by a certain unchangeable sequence of its component parts, which determines its chemical individuality.

The possibilities for the formation of peptide bounds on the one side is therefore discussed and the occurrence of certain amino acid sequences is explained. The significance of the isotope technique is especially emphasised and discussed.

Prof. Dr. F. Leuthardt, Vorsteher des Biochemischen Instituts der Universität, Zürichbergstraße 4, Zürich.