

Ordnung muss nicht immer sein

■ Von Gesetzen und philosophischen Prinzipien in der Biologie hatten wir's ja schon in dieser Reihe. Dogmen und Paradigmen sind auch was Schönes. Den meisten dürfte sogleich das zentrale Dogma der Genetik einfallen:

Gen --> RNA --> Protein. Doch diesem Dogma dreht die Zelle, wie man mittlerweile weiß, mit jeder Menge Mechanismen eine lange Nase: Reine RNA-Gene stoppen in der Mitte des Dogmas, RNA-Viren fangen in der Mitte erst an und lassen über die Reverse Transkriptase das halbe Dogma erst mal rückwärts laufen. Ganz abgesehen von den vielen posttranskriptionalen und posttranslationalen Spielereien, die aus einem Gen viele RNAs und noch mehr Proteine machen können. Oder Gimmicks wie das Verbinden unabhängig entstandener RNA-Vorläufer zu einer einzigen Message, woraus umgekehrt ein Protein aus mehreren Genen entsteht.

Das schöne, lineare Dogma nach Crick - man muss es deutlich sagen - ist tot.

Wieder einmal hat sich gezeigt, dass Generalisierungen in der Biologie gefährlich sind, weil es doch zu viele Ausnahmen gibt. Wie die Zelle ihre genetische Information organisiert, steuert und umsetzt, scheint wenn überhaupt am ehesten dem Prinzip zu gehorchen: Was nur irgendwie funktionieren kann, das mach' ich auch.

Bleiben noch die Paradigmen. Nun, viel weiter muss man da gar nicht schauen. Denn einst dauerte es gar nicht lange, bis man das obige zentrale Dogma ein wenig modifizierte und erweiterte:

Gen --> RNA Aminosäuresequenz --> 3D-Struktur --> Funktion lautete es schließlich. Wobei man die letzten drei Schritte eigens zum Protein Struktur-Funktionsparadigma zusammenfasste.

Warum jedoch sollte es Paradigmen anders gehen als Dogmen? So falten sich beispielsweise Lysozym und Alpha-Lactalbumin zu nahezu identischer 3D-Struktur, obwohl ihre Aminosäuren nur zu 44% übereinstimmen und beide Enzyme natürlich exklusiv völlig verschiedene Dinge tun. Das Pärchen Triosephosphat-Isomerase und bakterielle Luziferase ist ein weiteres Beispiel dafür, dass strukturelle Ähnlichkeit nicht automatisch auch ähnliche Funktion bedeutet.

Doch auch das Umgekehrte gilt: Strukturell Verschiedenes kann durchaus gleich funktionieren. Besonders viele Beispiele findet man - wen wundert's? -, wenn man zelluläre "housekeeping functions" in Archaeobakterien mit denselben in höheren Eukaryoten vergleicht. Die Carboanhydrase etwa katalysiert in der Maus und dem Archaeobakterium *Methanosarcina thermophila* die Reaktion $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$, ist jedoch jeweils ein strukturell völlig verschiedenes Enzym.

Genug Paradigma-Prügel? Nein, es kommt noch besser: Seit einigen Jahren blüht der Begriff "intrinsisch unstrukturierte Proteine" auf. Mehr und mehr Proteine schaufeln Biochemiker zutage, die sich über große Abschnitte in der Zelle zu keinerlei spezifischer Struktur falten. Und das mit Absicht. Statt dessen liegen sie vielmehr als flexible Ensembles bereit, um sich erst bei Bindung an ein anderes Protein, eine Nukleinsäure oder anderer Liganden zu einer definierten funktionellen 3D-Struktur zu falten. Nicht wenige dieser Proteine können, wie man inzwischen weiß, mehrere Liganden binden und dabei jeweils verschiedene Strukturen annehmen. Genauso wie man immer mehr Proteine aufspürt, die als Monomere von Kopf bis Schwanz komplett unstrukturiert durch die Zelle schwimmen.

Ein schönes Beispiel stand jüngst in *Nature* (Bd. 415, S. 549). Die Gruppe um Peter E. Wright in Davies/Kalifornien beschreibt darin, wie zwei Proteine mit den Kürzein CBP/p300 und ACTR isoliert vollkommen unstrukturiert vorliegen, um sich bei Kontakt gegenseitig synergistisch beim Falten zu helfen - mit dem Resultat eines wohlstrukturierten ACTR-CBP-Komplexes, der nun als Transkriptions-Koaktivator loslegen kann.

Das Struktur-Funktionsparadigma scheint also ebenso in die "Generalisierungsfalle" hineinzustolpern wie zuvor das Dogma. Auch wenn manche Biochemiker es noch nicht ganz aufgeben wollen: Sie suchen nun nach den Aminosäuresequenzen, die ihrerseits die strukturelle Unordnung festlegen.