

[Startseite](#) > [Einrichtungen](#) > [Zentrale Verwaltung](#) > [Kommunikation und Presse](#) > [Aufgaben](#) > [Presseinformationen](#) > 2008 > Anstandsdame

Mit Hightech einer Anstandsdame auf der Spur

Neue Einsichten in die Mechanismen der Proteinfaltung

München, 04.04.2008

Proteine sind die wichtigsten Funktionsträger der Zelle. Ihre komplexen Aufgaben, etwa als Enzyme oder Transportmoleküle, können sie aber nur in ihrer jeweils spezifischen dreidimensionalen Struktur erfüllen. Dazu müssen ihre Bestandteile – eine oder mehrere fadenförmige Ketten aus Aminosäuren – nach der Synthese entsprechend gefaltet werden. Fehlgefaltete Proteine können zu Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson führen. Die Proteinfaltung bedarf in vielen Fällen aber der Hilfe einer „Anstandsdame“ oder – nach dem englischen Ausdruck dafür – eines Chaperons. Wie diese molekularen Helfer im Einzelfall Aminosäureketten zu hochkomplexen Proteinen mit teilweise mehreren funktionalen Domänen werden lassen, ist weitgehend unverstanden. Dank hoch spezialisierter Techniken konnte jetzt aber ein internationales Forscherteam um Professor Don C. Lamb, Department für Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, sowie Professor Ulrich Hartl und Dr. Manajit Hayer-Hartl, beide vom Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried, neue Einsichten in die Chaperon-vermittelte Proteinfaltung gewinnen. Wie in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift „Cell“ berichtet, sind die molekularen Anstandsdamen dabei viel aktiver als bisher vermutet: Das bakterielle Chaperon GroEL etwa liefert den neu synthetisierten Proteinen nicht nur eine geschützte Umgebung für die Faltung, sondern hilft aktiv dabei mit – und korrigiert möglicherweise sogar vorangegangene Fehlfaltungen.

Proteine werden von großen Molekülkomplexen im Zellinneren, den Ribosomen, gebildet. Schon während und vor allem nach der Synthese beginnt die Faltung der dabei entstehenden Aminosäureketten. Nur eine jeweils ganz spezifische dreidimensionale Struktur schafft eine biologisch funktionierende Einheit. Doch rein theoretisch kann sich ein Protein – besonders wenn es aus mehreren Untereinheiten besteht – auf ganz unterschiedliche Weise falten. Erschwerend kommt hinzu, dass eine Vielzahl von Störfaktoren in der Zelle eine korrekte Faltung verhindern kann. So enthalten alle Proteine hydrophobe, also wasserabweisende Bestandteile, die aufgrund dieser chemischen Eigenschaft das wässrige zelluläre Milieu meiden und so eine falsche Faltung erzwingen könnten. Eben dies zu verhindern, ist die Aufgabe der Chaperon-Proteine. In Bakterien ist dies unter anderem das zylindrische Molekül GroEL zusammen mit dem kleineren GroES. In höheren Organismen gibt es ähnlich aufgebaute und in der Funktion entsprechende Chaperon-Proteine.

Es ist bekannt, dass viele neu synthetisierte Proteine, die ihre dreidimensionale Struktur nicht spontan einnehmen können, innerhalb von GroEL gefaltet werden. Bislang wurde

angenommen, dass das Chaperon seinen molekularen Schützling nur vor dem zellulären Milieu und Störfaktoren abschirmt, um eine ungestörte Faltung zu ermöglichen. Eine darüber hinausgehende Rolle wurde GroEL allerdings nicht zugeschrieben. „Wir konnten jetzt aber zeigen, dass GroEL die neu synthetisierten Proteine sogar aktiv bewegt“, berichtet Lamb. „Das ist ein streng kontrollierter Vorgang, und das Protein wird nur schrittweise und unter Energieverbrauch freigesetzt. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass die hydrophilen und damit wasserliebenden Bereiche zuerst freigelassen werden.“ Das aber widerspricht der vorherrschenden Ansicht, dass Proteinfaltung per ‚hydrophobem Kollaps‘ vonstatten geht, wonach sich die wassermeidenden Bereiche zuerst eng zusammenschließen und dann von den hydrophilen Domänen umgeben werden.

Die Chaperon-vermittelte Proteinfaltung bewegt sich damit genau entgegengesetzt zu der Richtung, die man sonst allein für möglich gehalten hat: Anders als beim hydrophoben Kollaps der spontanen Proteinfaltung werden in GroEL die zunehmend hydrophoben Domänen erst nach den hydrophilen Bereichen und nur Schritt für Schritt zur Faltung zugelassen. „Ganz grundsätzlich unterscheidet sich die GroEL-vermittelte Proteinfaltung auch wegen ihres schrittweisen Verlaufs entscheidend von der spontanen Faltung“, sagt Manajit Hayer-Hartl. „Ebenfalls überraschend war für uns, dass Proteinmoleküle sogar bei der initialen Bindung an GroEL entfaltet werden“, fügt Ulrich Hartl hinzu. „Möglicherweise werden dadurch Fehlfaltungen korrigiert, die schon vor der Bindung an das Chaperon vorliegen können. Denn wie unsere Ergebnisse zeigen, decken die an GroEL gebundenen Proteine ein breites konformationelles Spektrum ab: von stark entfaltet bis relativ kompakt.“ Insgesamt also liefert diese Arbeit ganz neue Einsichten in den Mechanismus der GroEL-vermittelten Proteinfaltung – die sich möglicherweise auch auf höhere Lebewesen übertragen lassen.

Gezeigt wurde dies mit Hilfe komplexer Techniken, etwa dem so genannten „Fluorescence resonance energy transfer (FRET)“, der relative Abstände zwischen zwei fluoreszierenden Farbstoffen auf kleinster Skala bestimmen kann. Sind die Farbstoffe dabei an biologische oder chemische Strukturen gekoppelt, lässt sich so auf deren Entfernung rückschließen. In diesem Fall verfolgten Don Lamb und seine Mitarbeiter einzelne Moleküle und konnten so erstmals mit Hilfe dieser Methode zeigen, wie eine ungefaltete Aminosäurekette nach und nach ihre dreidimensionale Struktur als Protein einnimmt. Für den Nachweis der FRET-Farbstoffe wurde dann eine von Lambs Labor entwickelte Methode namens „Pulsed Interleaved Excitation“, kurz PIE, eingesetzt. Dabei werden Laserpulse alternierend ausgesendet: Einer misst die Effizienz von FRET, der andere die Anwesenheit des Farbstoffmoleküls, das den Impuls aufnimmt. „Die hervorragende Zusammenarbeit werden wir auch fortsetzen“, so Hartl. „Insbesondere wollen wir künftig die Einzelmolekülmessungen bei FRET mit hoher zeitlicher Auflösung durchführen. Das sind schwierige Messungen, für die Don Lamb und seine Mitarbeiter aber die nötigen technischen Voraussetzungen entwickelt haben.“

Die vorliegende Arbeit fand unter anderem im Rahmen der Exzellenzcluster „Munich Center for Integrated Protein Science (CiPSM)“ sowie „Nanosystems Initiative Munich (NIM)“ und zweier Sonderforschungsbereiche, dem SFB 596 „Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration“ und dem SFB 646 „Netzwerke in Expression und Erhalt des Genoms“, statt. Das Projekt wurde außerdem von BIN (LMUInnovative

BioImagingNetwork) sowie der Körber-Stiftung und der Ernst Jung-Stiftung gefördert.

Publikation:

“Monitoring Protein Conformation along the Pathway of Chaperonin-Assisted Folding”,
Shruti Sharma, Kausik Chakraborty, Barbara K. Müller, Nagore Astola, Yun-Chi Tang,
Don C. Lamb, Manajit Hayer-Hartl, and F. Ulrich Hartl
Cell, 4. April 2008

Ansprechpartner:

Professor Dr. Don C. Lamb
Department für Chemie und Biochemie der LMU
Tel.: 089 / 2180-77564
Fax: 089 / 2180-77560
E-Mail: don.lamb@cup.uni-muenchen.de

Professor Dr. Franz-Ulrich Hartl
Max-Planck-Institut für Biochemie
Tel.: 089 / 8578-2244 oder -2245
Fax: 089 / 8578-2211
E-Mail: uhartl@biochem.mpg.de

Verantwortlich für den Inhalt: Kommunikation und Presse