



PRESSEINFORMATION

FORSCHUNG

Licht am Ende des molekularen Tunnels – Wie der Membrantransport von Proteinen durchgezogen wird

München, 30. Oktober 2009 — Zellmembranen bestehen aus einer Lipid-Doppelschicht und sind von geladenen Molekülen wie Proteinen kaum zu durchdringen. Dennoch müssen sekretorische Proteine die Zelle durch die Membran verlassen, während Membranproteine sogar in die Lipid-Doppelschicht eingebaut werden. Eine Lösung bieten hier molekulare Kanäle, die sich nach Bedarf öffnen, um Proteinen die Passage durch die Membran zu erlauben oder sie seitlich in die Lipid-Doppelschicht zu entlassen. Ein internationales Team um Professor Roland Beckmann vom Genzentrum und Department für Chemie und Biochemie der LMU präsentiert nun in zwei Arbeiten im Fachmagazin *Science* neue Details zum Aufbau der Kanäle und zur Rolle der Ribosomen – den Proteinfabriken der Zelle – als Transportvehikel.

Das Endoplasmatische Retikulum (ER) in den Zellen höherer Organismen bildet ein Netzwerk aus Hohlräumen, in denen die Modifikation und der Transport von neu synthetisierten Proteinen stattfindet. Eine Art molekulares Erkennungszeichen sorgt dafür, dass auch Membranproteine und sekretorische Proteine schon zu Beginn ihrer Produktion mitsamt Ribosom zur ER-Membran gebracht werden. Dort fädeln sie in Membranporen ein – und zwar ohne die laufende Synthese zu unterbrechen. Dieser cotranslationalen Translokation ist zu verdanken, dass das beständig anwachsende Protein den Membrankanal durchläuft und direkt im Inneren des ER landet.

Einzelne Poren bestehen aus drei verschiedenen Proteinen. Dabei teilt eine Einschnürung in der Mitte den Kanal in zwei trichterförmige Bereiche, deren Spitzen im Inneren der Membran aufeinandertreffen. Der äußere „Trichter“ ist durch eine Art molekularen „Stöpsel“ verschlossen. Erst wenn die Erkennungssequenz eines neuen Proteins bindet, öffnen sich die Einschnürung und der Ausgang des Kanals: Der Weg für sekretorische

Luise Dirscherl (Leitung)

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706
Telefax +49 (0)89 2180 - 3656
dirscherl@lmu.de

Infoservice:
+49 (0)89 2180 - 3423

Geschwister-Scholl-Platz 1
80539 München
presse@lmu.de
www.lmu.de

Proteine durch die Pore ist damit frei. Der Kanal kann sich aber auch seitlich öffnen, so dass Membranproteine in die Lipid-Doppelschicht gelangen.

Professor Beckmanns Gruppe analysierte einen Porenkomplex aus Hefe während der cotranslationalen Translokation. Von Erfolg gekrönt war das ambitionierte Projekt, weil die Forscher komplette Membrankanäle auf eine Art schockgefrieren konnten, die eine nachfolgende Untersuchung per Elektronenmikroskop erlaubte. Diese Bilder zeigen Muster von Elektronendichten, die auf die Verteilung von Proteinen rückschließen lässt. Auf diese Weise entstand aus der Analyse verschiedener Einzelteile das dreidimensionale Modell eines „durchschnittlichen“ Porenkomplexes in hoher Auflösung – inklusive anhängendem Ribosom, das noch an das anwachsende Proteinmolekül gebunden ist.

So ließ sich die Vermutung bestätigen, dass der Membrankanal an jene Stelle des Ribosoms bindet, aus der das neu synthetisierte Protein austritt. Das Modell zeigte aber auch, wie sich das Vorderende dieses Moleküls durch den Tunnel schiebt. Die Analyse des entsprechenden Komplexes in Säugerzellen machte zudem deutlich, dass die Signalsequenz eines neuen Proteins im Kanal sicherstellt, dass dessen seitliche Öffnung für Membranproteine verschlossen bleibt.

Trotz dieser ausgeklügelten Mechanismen erweist sich der Membrankanal für Proteine oftmals als etwas holpriger Weg. Das gilt in vielen Fällen auch für die Austrittsstelle am Ribosom, was sich manche Bakterien zunutze machen, wie ein internationales Team um Beckmann nun in einer zweiten Studie im Detail zeigen konnte. In Bakterien findet die Transkription gleichzeitig mit der Translation statt. Die Transkription ist die Übertragung der genetischen Information – und damit die Bauanleitung für ein Protein – in ein sogenanntes mRNA-Molekül. Erst in der Translation wird dann tatsächlich ein Protein anhand der mRNA Baustein für Baustein synthetisiert.

Die Forscher nutzten das Modell eines bakteriellen Ribosoms, um verschiedene Anordnungen von TnaC zu testen. Die Bauanleitung für dieses Peptid liegt auf dem Erbmolekül nur ein kurzes Stück vor tnaA, dem Gen für die Tryptophanase. Das ist ein Enzym, das Tryptophan abbaut und damit Energie für die Zelle gewinnt. Ist nur wenig Tryptophan vorhanden, wird die Tryptophanase nicht benötigt – und ihre Produktion wäre eine Verschwendung. In diesem Fall löst sich das Ribosom von der mRNA, sobald TnaC in voller Länge synthetisiert ist. Dies legt ein molekulares Signal frei, das die Abschrift des Tryptophanase-Gens – und damit die Produktion des Enzyms – verhindert.

Das Team um Beckmann konnte nun aber bis in molekulare Details zeigen, wie sich die Anordnung von TnaC bei einem hohen Tryptophan-Level ändert: Das Peptid interagiert dann mit der Innenwand des Tunnels und löst so eine Kettenreaktion aus: Der Ausgang ist blockiert, was die Translation

Kommunikation und Presse

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706
Telefax +49 (0)89 2180 - 3656
[dirtscherl@lmu.de](mailto:dirscherl@lmu.de)

Infoservice:
+49 (0)89 2180 - 3423

stocken lässt. Damit aber wird TnaC nicht freigesetzt und das inhibierende Signal bleibt verborgen. Der Weg ist frei für die Abschrift des Tryptophanase-Gens und damit für die Synthese des Enzyms.

An der Studie waren neben Roland Beckmann auch Professor Thomas Steitz, Yale University und diesjähriger Nobelpreisträger für Chemie, sowie Daniel Wilson, Leiter einer unabhängigen Nachwuchsgruppe am Genzentrum der LMU beteiligt. (suwe/PH)

Kommunikation und Presse

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706
Telefax +49 (0)89 2180 - 3656
dirschler@lmu.de

Infoservice:
+49 (0)89 2180 - 3423

Publikation:

„Structure of monomeric yeast and mammalian Sec61 complexes interacting with the translating ribosome“

Thomas Becker, Shashi Bhushan, Alexander Jarasch, Jean-Paul Armache, Soledad Funes, Fabrice Jossinet, James Gumbart, Thorsten Mielke, Otto Berninghausen, Klaus Schulten, Eric Westhof, Reid Gilmore, Elisabet Mandon und Roland Beckmann

Science, 29. Oktober 2009

„Structural insight into nascent polypeptide chain-mediated translational stalling“

Birgit Seidelt, C. Axel Innis, Daniel L. Wilson, Marco Gartmann, Jean-Paul Armache, Elizabeth Villa, Leonardo G. Trabuco, Thomas Becker, Thorsten Mielke, Klaus Schulten, Thomas A. Steitz und Roland Beckmann

Science, 29. Oktober 2009

Ansprechpartner:

Professor Roland Beckmann

Genzentrum und Department für Chemie und Biochemie der LMU

Tel.: 089 / 2180 - 76900

E-Mail: beckmann@lmb.uni-muenchen.de