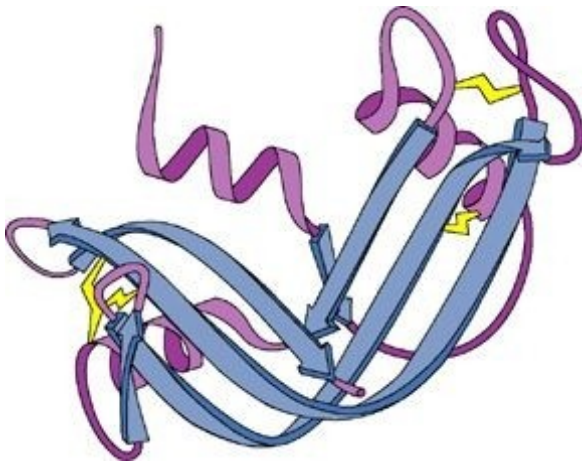


Anstandsdamen der Zelle

Damit sich Proteine korrekt benehmen und keinen Schaden anrichten, stellt die Zelle eine ganze Schar sogenannter Chaperone (Anstandsdamen) bereit. Wissenschaftler am Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg untersuchen, wie dieses komplexe Netzwerk von Chaperonen die Proteinfaltungsprozesse in den Zellen kontrolliert.



Modell der dreidimensionalen Struktur der Pankreas-RNase A des Rindes.
© BZH, Universität Heidelberg

Nach klassischer Lehrbuchmeinung sollten sich die Aminosäureketten der Proteine in den Zellen zu ihrer spezifischen dreidimensionalen Struktur spontan auffalten - bedingt allein durch die physikalischen Eigenschaften der einzelnen Aminosäuren in ihrer wässrigen zellulären Umgebung. Der bekannteste experimentelle Beleg für diese Annahme ist das Enzym Ribonuklease (RNase), das sich aus dem funktionslosen denaturierten Zustand, etwa nach Hitzeeinwirkung, in wässriger Lösung spontan wieder in seine richtige funktionsfähige Konformation auffaltet.

Es stellte sich heraus, dass die RNase eine Ausnahme darstellt; es ist ein sehr kleines (Molekulargewicht der RNase A des Rindes: 13,7 kDa) und ungewöhnlich stabiles Eiweißmolekül. Wegen dieser Eigenschaften war es auch das erste Protein, dessen Tertiärstruktur aufgeklärt wurde. Bei größeren und komplexeren Proteinen kommt eine korrekte Faltung nur mit Hilfe spezialisierter anderer Proteine, die man als molekulare Chaperone bezeichnet, zustande.

Anstandsdamen der Proteine

Anfang der 1980er-Jahre hatte R. John Ellis, Professor an der University of Warwick, UK, bei der Erforschung der Biogenese von Chloroplasten erstmals ein Protein identifiziert, das sich vorübergehend an ein neu synthetisiertes Polypeptid bindet, die Aggregation des Polypeptids verhindert und ihm ermöglicht, sich in die korrekte Form aufzufalten. Seither fanden Ellis und viele andere Forscher zahllose weitere Beispiele für derartige Helferproteine in allen Zelltypen, von Bakterien bis zum Menschen. Bei jeder Aminosäurekette eines Proteins besteht die Gefahr, dass sie mit ihresgleichen zu nichtfunktionellen Aggregaten verklumpt. Und die Wahrscheinlichkeit einer solchen Aggregatbildung wird weiter verstärkt durch die innerhalb der Zellen herrschenden Bedingungen (eine hoch konzentrierte Ansammlung von Makromolekülen, die vom Zustand einer idealen wässrigen Lösung weit entfernt ist).



Bildnis eines jungen Mannes mit Chaperon von Sandro Botticelli (ca. 1470).
© Location: Palazzo Pitti of Florence

Es sind die von Ellis entdeckten Chaperone, die verhindern, dass es zu derartigen Aggregatbildungen kommt. Das Studium dieser großen, heterogenen Proteingruppe hat sich seither zu einem kaum noch überschaubaren Forschungsgebiet ausgeweitet. Am 31. Mai 2011 hielt Professor R. John Ellis, der 1996 emeritiert wurde, in London die Croonian Lecture der Royal Society. Es ist die höchste, bis zum Jahr 1701 zurückgehende Ehrung auf dem Gebiet der biologischen Wissenschaften, die von der ältesten wissenschaftlichen Gesellschaft der Welt vergeben wird. Das Thema des Vortrags war: „Wie die Anstandsdamen der Zelle verhindern, dass sich Proteine schlecht benehmen.“

Als „Chaperone“ bezeichnete man Anstandsdamen in der britischen und französischen Oberschicht, die heiratsfähige Mädchen zu begleiten hatten, um dafür zu sorgen, dass sie sich schicklich aufführten und angemessenen Umgang pflegten. Ursprünglich war mit dem Wort eine im italienischen Quattrocento übliche Kopfbedeckung vornehmer junger Männer und Frauen gemeint. Ellis hatte es von Ron Laskey an der Cambridge University übernommen, der damit ein beim Zusammenbau der Nukleosomen, des Histon-DNA-Komplexes, behilfliches Protein bezeichnet hatte.

Hitzeschock und andere Stressfaktoren

Man kennt heute mehr als dreißig verschiedene und zumeist wohl unabhängig voneinander entstandene Proteinklassen, die als Chaperone wirken. Besonders intensiv untersucht werden die sogenannten Hitzeschockproteine („heat shock proteins“, hsp). Das sind Familien von Proteinen, die

zunächst entdeckt worden sind, weil sie in verstärktem Maße synthetisiert werden, wenn die Organismen einem Hitzeschock, einer unphysiologisch erhöhten Temperatur, ausgesetzt waren.



Prof. Dr. Bernd Bukau, Direktor des ZMBH
© Universität Heidelberg

Außer der Temperatur können aber auch andere Faktoren, beispielsweise oxidativer Stress oder toxische Substanzen, die Synthese von Hitzeschockproteinen (hsp) induzieren. Die Funktion der hsp bei den durch Stress denaturierten Proteinen ist die gleiche wie die der Chaperone bei der Proteinbiosynthese: Sie erkennen und binden die nicht korrekt gefalteten Aminosäureketten und bringen sie in die funktionell richtige Konformation. Vertreter von hsp gibt es wahrscheinlich in allen Organismen. An ihren molekularen Wirkmechanismen sind zahlreiche weitere Komponenten beteiligt, darunter sogenannte Co-Chaperone und Proteasen, die zusammen ein komplexes Signalnetz bilden, das zur Qualitätskontrolle und zur Regulation des Proteingleichgewichtes in den Zellen unerlässlich ist.

Professor Dr. Bernd Bukau, Direktor des Zentrums für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH), und seine Mitarbeiter untersuchen die molekularen Mechanismen dieses Netzwerk aus Chaperonen und Proteasen, das die Proteinfaltungsprozesse in der Zelle kontrolliert, mit genetischen, zellbiologischen, biochemischen und biophysikalischen Methoden. Als Modellorganismen dienen ihnen Bakterien, Hefen und Säugetierzellen.

Qualitätskontrolle durch Hsp70

Hitzeschockproteine aus der Hsp70-Familie (so genannt, weil sie ein Molekulargewicht von ungefähr 70 kDa haben) sind Schlüsselkomponenten des zellulären Chaperonensystems, das nahezu ubiquitär in Bakterien und Eukaryonten vorkommt und für die korrekte Faltung und Aktivierung vieler Proteine verantwortlich ist. Hsp70-Chaperone sind aus einer N-terminalen ATPase-Domäne und einer C-terminalen Substratbindungsdomäne aufgebaut. Von zentraler Bedeutung für die Wirkung der Hsp70-Maschinerie ist die durch die Bindung des Nukleotids ATP und seine Spaltung zu ADP bedingte Konformationsänderung. Wenn ATP gebunden wird, öffnet sich im Hsp70-Molekül ein Spalt, der die Bindungsstelle für die Peptide des Substratproteins trägt. Bei der Spaltung zu ADP durch die ATPase-Domäne schnappt eine Art Deckel über dem Spalt der Substratbindungsdomäne zu und hält die Aminosäurekette des Substrats fest. Wie die Kopplung zwischen den ATP- und ADP-gebundenen Zuständen und der Konformationsänderung des Substrats erfolgt, haben Bukau und sein Team in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Dr. Matthias P. Mayer am ZMBH in einer detaillierten Struktur-Funktions-Analyse erforscht.

Auf einen Stress durch erhöhte Temperatur hin wird in Bakterien der Hitzeschock-Transkriptionsfaktor Sigma 32 aktiviert. Wie die ZMBH-Forscher zeigen konnten, inhibiert die

Bindung der als DnaK bezeichneten Isoform von Hsp70 die Sigma32-Aktivität. Das Co-Chaperon DnaJ bindet an einer anderen Stelle von Sigma32 und induziert strukturelle Veränderungen, die die DnaK-Bindung erleichtern und zu einer regulierten Degradation von Sigma32 führen. Diese Befunde waren, wie Bukau betont, das erste klare Beispiel für eine durch Hsp70 induzierte Konformationsänderung im Substrat. Bei anderen Forschungsprojekten der Heidelberger Wissenschaftler geht es um die Faltung neu synthetisierter Protein direkt am bakteriellen Ribosom unter Beteiligung eines als „Trigger Factor“ bezeichneten Chaperons, um die sogenannten AAA+ Chaperone, die bei der regulierten Proteolyse und der bakteriellen Pathogenese eine Rolle spielen, und schließlich um die Strategien, mit denen eine Zelle Proteinaggregationen verhindert.

Fachbeitrag

22.08.2011

EJ (22.07.2011)

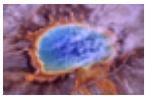
BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

► [ZMBH, Universität Heidelberg](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Stress und molekulare Abwehrmechanismen