

Uni-Update

Zusammengestellt von Mag. pharm. Dr. Alfred Klement

Der „Proteinschalter“

Innsbrucker Wissenschaftler haben einen molekularen Schalter für einen der grundlegendsten Mechanismen des Lebens gefunden

Die Forscher um Ronald Micura und Norbert Polacek vom Institut für Organische Chemie der Universität Innsbruck und dem Biozentrum der Medizinischen Universität berichten darüber in der Fachzeitschrift *Nature Chemical Biology* 6; 344–351 (2010) unter dem Titel „Atomic mutagenesis reveals A2660 der 23S ribosomalen RNA as key for the EFG – GTPase – activation“.

Erfolgreiche interdisziplinäre Forschung

Hinter der Abkürzung CMBI (Center for Molecular Biosciences) verbirgt sich eine seit 2004 bestehende, interdisziplinär aufgebaute Gruppe für Forschung und Lehre, die an der Universität Innsbruck verschiedene Bereiche bündelt. Innerhalb der 16 vertretenen Forschergruppen finden sich die Fakultäten für Biologie, Chemie Mathematik, Informatik und Physik. Die Pharmazie ist über die Fachbereiche Pharmakognosie (H. Stuppner), Pharmakologie (J. Striessnig), pharmazeutische Chemie (H. Schmidhammer) und pharmazeutische Technologie (A. Bernkop-Schnürch) eingebunden.

Die Steuerung der Proteinbiosynthese

Die Herstellung von Eiweißstoffen verläuft in allen Zellen – egal ob bei Hefe, Tier, Pflanze oder Mensch – auf dieselbe Weise: Der genetische Code, die Bauanleitung für Proteine, wird von der DNA abgelesen und kopiert, eine Boten-RNA bringt die Kopie zum Ribosom, der Proteinfabrik der Zelle und dort wird sie in eine Abfolge aus Aminosäuren übersetzt. Diese werden im nächsten Schritt miteinander zu einer Peptidkette verknüpft – es entsteht schlussendlich ein Protein.

Die Gruppen vom Biozentrum der Medizinischen Universität und vom Institut für Organische Chemie haben in den letzten Jahren entscheidend dazu beigetragen, den molekularen Mechanismus der Proteinherstellung aufzuklären. In ihrer neuesten Arbeit untersuchen sie das „Förderband“ der Ribosom-Maschinerie: den Transport der Transfer-RNA (tRNA). Die Arbeit fand im Rahmen des GEN-AU-Projekts zu nichtkodierenden RNA statt, das von CEMIT gemanagt wird, und wurde auch vom FWF gefördert.

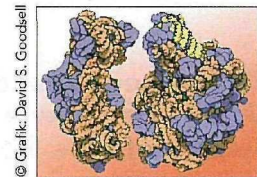
Die entwickelte Technologie

Transfer-RNA sind die Träger der Aminosäuren, die im Ribosom zum Peptid verknüpft werden. Wenn sie ihre

„Fracht“ abgeliefert haben, machen sie rasch Platz für die nächsten, mit neuen Aminosäuren beladenen tRNA. Damit das Weiterrutschen der tRNA reibungslos funktioniert, muss eine chemische Reaktion am Ribosom stattfinden: die Hydrolyse des Energieträgers GTP an dem Enzym EF-G. Es lag nahe, dass das Ribosom selbst über einen „Schalter“ verfügt, der diese Reaktion auslöst. Doch wo dieser Schalter sitzt, war bislang unklar. Um dies herauszufinden, wandten die Wissenschaftler das von Polacek und Micura entwickelte Verfahren der atomaren Mutagenese an. Der Molekularbiologe Polacek schneidet kleine Stücke der ribosomalen RNA gezielt heraus, und der organische Chemiker Micura stellt die passenden Ersatzteile her: künstliche Stücke ribosomaler RNA, die nur in einzelnen Atomen vom natürlichen Vorbild abweichen. Anschließend testeten die Wissenschaftler, wie sich der Austausch einzelner Atome oder Atomgruppen auswirkt – in diesem Fall auf die Fähigkeit des Ribosoms, die Hydrolyse von GTP an EF-G auszulösen.

Ihr entsprechender Einsatz

Mit diesem Verfahren wurde das Team um die Doktorandin Nina Clementi fündig: Der „Schalter“, mit dem das Ribosom die Hydrolyse auslöst, ist eine Aminogruppe der Nukleotidbase Adenin 2660. Die Autoren vermuten, dass eine bestimmte Art der chemischen Wechselwirkung zwischen der Nukleotidbase und dem Enzym EF-G, das „Stapeln“ elektronenreicher Ringsysteme, für die entscheidende Konformationsänderung verantwortlich ist. Sie lässt den „Schalter“ umkippen und löst die Hydrolyse und in Folge den Weitertransport der tRNA aus. Wie entscheidend diese Nukleotidbase ist, zeigt auch die Tatsache, dass Gifte wie das hochtoxische Rizin in unmittelbarer Nähe binden. Sie wirken, indem sie die Proteinherstellung blockieren.



© Grafik: David S. Goodsell

Ribosomen sind die Proteinfabriken der Zelle

Quelle: http://www.uibk.ac.at/point/news/uni_und_forschung/759966.html