

## Pressedienst Wissenschaft

14. Februar 2011

**Rätsel um Erkennung ungefalteter Proteine gelöst:**

### **Das Schloss formt den Schlüssel**

**Proteine erkennen sich normalerweise an ihrer spezifischen dreidimensionalen Struktur. Passt der Schlüssel zum Schloss, kann eine Reaktion stattfinden. Doch es gibt auch Reaktionen, bei denen der Schlüssel zu Beginn der Reaktion noch gar keine Form besitzt. Chemiker der Technischen Universität München (TUM) und der Max-Planck-Forschungsstelle für die Enzymologie der Proteinfaltung (Halle/Saale) haben nun an einem Beispiel gezeigt, wie das funktionieren kann. Ihre Ergebnisse erscheinen in dieser Woche in den Proceedings of the National Academy of Science (PNAS).**

Wechselwirkungen zwischen Proteinen sind von grundlegender Bedeutung für eine Vielzahl von Prozessen in jeder lebenden Zelle. Doch um eine biologische Funktion ausüben zu können, müssen die Proteine erst ihre spezifische, dreidimensionale Form annehmen. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Reaktionen beschrieben, bei denen einer der Wechselwirkungspartner seine biologisch aktive Struktur erst während der Bindung einnimmt. Ein großes Rätsel blieb dabei, wie ihre Bindungspartner solche unstrukturierten Proteine überhaupt erkennen können.

Die Wissenschaftler um Professor Thomas Kiefhaber (TUM) stellten sich die Frage, ob für die Erkennung lokale Eigenschaften genügen oder ob der unstrukturierte Bindungspartner zunächst eine spezifische räumliche Struktur einnehmen muss. Dafür kämen regelmäßige Strukturelemente wie die wendeltreppenförmigen  $\alpha$ -Helices oder  $\beta$ -Faltblätter in Frage, bei denen interne Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet werden.

In Zusammenarbeit mit der Gruppe von Professor Gunter Fischer (Max Planck Forschungsstelle für die Enzymologie der Proteinfaltung Halle/Saale) entwickelten die Wissenschaftler eine neue Methode, die es erstmals erlaubt, die Ausbildung einzelner Wasserstoffbrückenbindungen im Verlaufe eines Bindungsprozesses zu verfolgen.

Als Modellsystem benutzten sie das Enzym Ribonuklease S, das in seiner aktiven Form aus dem S-Protein und dem  $\alpha$ -helikalen S-Peptid besteht. Während das S-Protein eine definierte dreidimensionale Form besitzt, ist das S-Peptid allein zunächst ungefaltet. Die Forscher untersuchten nun, ob das S-Protein das unstrukturierte S-Peptid oder eine geringe Population des Peptids in helikaler Konformation erkennt. Dafür wurden mit Hilfe chemischer Proteinsynthese gezielt Sauerstoffatome in Peptidbindungen des S-Peptids durch Schwefelatome ersetzt, wodurch einzelne Wasserstoffbrückenbindungen destabilisiert werden.

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München [www.tum.de](http://www.tum.de)

Name	Funktion	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22778	<a href="mailto:marsch@zv.tum.de">marsch@zv.tum.de</a>
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49 89 289 10510	<a href="mailto:battenberg@zv.tum.de">battenberg@zv.tum.de</a>

Zeitabhängige Messungen des Bindeprozesses der veränderten Peptide zeigten nun, dass sich die Wasserstoffbrücken im S-Peptid und damit die  $\alpha$ -helikale Struktur erst nach der Bindung an das S-Protein ausbilden und somit für die Erkennung nicht wichtig sein können. Die Protein-Protein Erkennung hingegen erfolgt stattdessen über lokale hydrophobe Wechselwirkungen des S-Proteins mit zwei räumlich eng begrenzten Bereichen des unstrukturierten S-Peptids.

Diese Ergebnisse sind von grundlegender Bedeutung für das Verständnis des Mechanismus von Protein-Protein Wechselwirkungen. Die entwickelte Methode kann in Zukunft auch in anderen Systemen eingesetzt werden, um die Strukturbildung in Proteinen detailliert zu untersuchen.

Die Forschungsarbeit wurde unterstützt aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (ProNet-T3) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Exzellenzcluster Munich Center for Integrated Protein Science).

#### **Publikation:**

Mapping backbone and side-chain interactions in the transition state of a coupled protein folding and binding reaction, Annett Bachmann, Dirk Wildemann, Florian Praetorius, Gunter Fischer, and Thomas Kiefhaber

PNAS, Early Edition, Publikation Online in der Woche vom 14.02.2011,

<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1012668108>

#### **Kontakt:**

Prof. Dr. Thomas Kiefhaber  
Technische Universität München  
Lehrstuhl für Biophysikalische Chemie  
Lichtenbergstr. 4, 85748 Garching, Germany  
Tel: +49 89 289 13420 –Fax: +49 89 289 13416  
E-Mail: [t.kiefhaber@ch.tum.de](mailto:t.kiefhaber@ch.tum.de)  
Internet: <http://dante.phys.chemie.tu-muenchen.de/>

Die **Technische Universität München (TUM)** ist mit rund 460 Professorinnen und Professoren, 7.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern (einschließlich Klinikum rechts der Isar) und 26.000 Studierenden eine der führenden technischen Universitäten Europas. Ihre Schwerpunktfelder sind die Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften, Lebenswissenschaften, Medizin und Wirtschaftswissenschaften. Nach zahlreichen Auszeichnungen wurde sie 2006 vom Wissenschaftsrat und der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Exzellenzuniversität gewählt. Das weltweite Netzwerk der TUM umfasst auch eine Dependence in Singapur. Die TUM ist dem Leitbild einer unternehmerischen Universität verpflichtet.

**Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München [www.tum.de](http://www.tum.de)**

<b>Name</b>	<b>Funktion</b>	<b>Telefon</b>	<b>E-Mail</b>
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22778	<a href="mailto:marsch@zv.tum.de">marsch@zv.tum.de</a>
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49 89 289 10510	<a href="mailto:battenberg@zv.tum.de">battenberg@zv.tum.de</a>