

## Pressedienst Wissenschaft

München, den 1. September 2011

**+++ Sperrfrist: 04.09.2011 – 19.00 Uhr – Paper noch nicht erschienen +++**

**Interaktion zwischen Tumorsuppressor-Protein und Chaperon aufgeklärt:**

### **Eine Anstandsdame für den ‘Wächter des Genoms’**

**Das Protein p53 spielt eine essentielle Rolle in der Krebsentstehung. Es verhindert, dass aus einer gesunden Zelle eine Krebszelle wird, indem es bei Schädigungen des Erbguts den kontrollierten Zelltod einleitet. Das Hitzeschockprotein Hsp90 wiederum aktiviert und stabilisiert p53. Nun haben Wissenschaftler der Technischen Universität München (TUM) aufgeklärt, wo und mit welchen Mechanismen die beiden Proteine interagieren. Über ihre Ergebnisse berichten sie in der aktuellen Ausgabe der Zeitschrift Nature Structural and Molecular Biology.**

In jeder Zelle gibt es Tausende von Proteinen, deren Aktivität und Lebensdauer reguliert werden müssen, um den Lebenszyklus der Zelle von der Zellteilung bis zum Zelltod zu steuern. Das Hitzeschockprotein Hsp90 spielt hierbei eine zentrale Rolle. Es ist ein sogenanntes „Chaperon“, eine Art „Anstandsdame“ oder „Qualitätskontrolleur“. Es prüft und steuert die Qualität und Aktivität einer Vielzahl wichtiger Signalproteine und hilft ihnen, die richtige Gestalt anzunehmen. Wenn die Zelle durch Hitze oder Sauerstoffmangel hohem Stress ausgesetzt ist, wird es vermehrt hergestellt, um eine Schädigung der Partnerproteine zu verhindern.

Eines der wichtigsten Partnerproteine von Hsp90 ist das Tumorsuppressor-Protein p53. Es verhindert an mehreren Stellen der Zelle die Krebsentstehung und wird daher auch als „Wächter des Genoms“ bezeichnet. Bei DNA Schäden sorgt p53 dafür, dass die Zelle sich nicht mehr teilt und aktiviert Reparaturmechanismen. Reichern sich zu viele Erbgutschäden an, leitet das Protein den kontrollierten „Selbstmord“ der Zelle ein. Ist p53 inaktiv, teilt die Zelle sich trotz Schäden weiter – ein Tumor entsteht. Bei mehr als der Hälfte aller Tumore ist das p53 Protein geschädigt oder inaktiviert, kann also die Kontrollfunktion nicht mehr ausüben.

Hsp90 wiederum bindet an p53 und hält es in einem funktionalen Zustand bis es seine eigentliche Funktion, nämlich die Bindung an bestimmte Elemente der DNA, erfüllen kann. Wie und wo die Bindung von p53 an Hsp90 dabei genau erfolgt, war bisher jedoch unklar und strukturell nicht charakterisiert.

Am Department Chemie der TU München gelang es nun einem Team von Biochemikern um Professor Horst Kessler, in Kooperation mit der Gruppe von Professor Johannes Buchner, Inhaber des Lehrstuhls für Biotechnologie, die Details der Bindung von p53 an Hsp90 aufzuklären. Horst Kessler war von 1989 bis 2008 Inhaber des Lehrstuhls für Organische Chemie und Biochemie der TU München, und ist seit Oktober 2008 Carl-von-Linde-Professor am Institute for Advanced Study der TU München (TUM-IAS).

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

Mit Hilfe der kernmagnetischen Resonanzspektroskopie (NMR) konnten die Wissenschaftler am Bayerischen NMR-Zentrum in Garching zum ersten Mal die Interaktionsflächen zwischen Hsp90 und p53 charakterisieren und zeigen, dass p53 in einer bereits strukturierten Form an Hsp90 bindet. Dadurch wird p53 in einem funktionalen Zustand gehalten bis diese Interaktion durch seinen eigentlichen Bindungspartner DNA aufgelöst wird. Um p53 im richtigen Zustand zu halten, müssen dabei mehrere Interaktionsflächen an verschiedenen Stellen des Hsp90 Proteins in fein abgestimmter Weise zusammen wirken.

Bei der kernmagnetischen Resonanzspektroskopie wird eine Probe aus gelösten Proteinen in ein extrem starkes homogenes Magnetfeld gebracht und mit komplizierten Folgen von Radiofrequenzimpulsen bestrahlt. Die Atomkerne im Protein reagieren darauf mit einer charakteristischen Antwortfrequenz, die von der Umgebung des jeweiligen Kerns abhängt und von den Wissenschaftlern gemessen werden kann. „Jeder einzelne angeregte Kern zeigt dabei eine eigene Frequenz“, erklärt Kessler. „Auf diese Weise können wir feststellen in welcher Beziehung die einzelnen Kerne zueinander stehen und so auf die Struktur des Proteins schließen.“ Bindet p53 an Hsp90 ändern sich die Antwortfrequenzen an bestimmten Stellen des Proteins. An Hand dieser Änderungen können die Wissenschaftler sehen, an welche Stellen von Hsp90 das p53 Protein bindet.

Die neuen Erkenntnisse über die Interaktionsflächen zwischen Hsp90 und p53 haben eine große Bedeutung für die Entwicklung neuer Krebsmedikamente. Denn Hsp90 stabilisiert nicht nur intaktes p53 sondern vor allem auch mutierte Versionen des Proteins. Dies führt zu einer negativen Wirkung des Chaperons. Der Grund: Das durch Hsp90 aufrecht erhaltene defekte p53 bindet seinerseits an aktives p53 und inaktiviert es – ein Tumor kann entstehen. Medikamente, die an den gefundenen Stellen angreifen, könnten in Zukunft verhindern, dass Hsp90 an defektes p53 in Krebszellen binden und stabilisieren kann. „Viele der in Tumoren veränderten p53 Varianten sind weniger stabil als intaktes p53 und benötigen daher Hsp90 umso mehr“, erklärt Franz Hagn, Erstautor der Studie. „Hemmt man diese Interaktion, wird vor allem das mutierte p53 entsorgt. Dadurch kann das intakte p53 seine Funktion noch erfüllen, geschädigte Zellen beseitigen und den Krebs verhindern.“

In ihrer Studie stellten Kessler, Buchner und ihr Team fest, dass p53 nicht nur wie bislang vermutet an die mittlere Domäne von Hsp90, sondern ebenfalls mit hoher Affinität an einen Bereich der C-terminalen Domäne des Proteins bindet. Verantwortlich für die Stabilität dieser Bindung sind dabei an beiden Bindungsstellen von Hsp90 negativ geladene Aminosäuren. „Diese Stellen ähneln der DNA, deren Phosphatrückgrat ebenfalls negativ geladen ist“, erklärt Kessler. „Hsp90 ahmt also den eigentlichen Partner von p53 nach. So wird der Komplex aus beiden Proteinen zusammen gehalten.“ Dabei bleibt p53 in seinem Ursprungszustand erhalten und kann weiterhin an DNA binden.

Die Arbeit wurde unterstützt durch das TUM Institute for Advanced Study, die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 594), den Exzellenzcluster Center for Integrated Protein Science Munich (CIPSM), das Elitenetzwerk Bayern, den Fonds der Chemischen Industrie sowie der European Molecular Biology Organization.

**Originalpublikation:**

Structural analysis of the interaction between Hsp90 and the tumor suppressor protein p53  
Franz Hagn, Stephan Lagleder, Marco Retzlaff, Julia Rohrberg, Oliver Demmer, Klaus Richter,  
Johannes Buchner and Horst Kessler  
Nature Structural & Molecular Biology, DOI: 10.1038/nsmb.2114

**Kontakt:**

Prof. Dr. Horst Kessler  
Institute for Advanced Study und  
Department Chemie  
Technische Universität München  
Lichtenbergstraße 4, 85748 Garching, Germany  
Tel.: +49 89 289 13300  
Fax: +49 89 289 13210  
E-Mail: [Horst.Kessler@tum.de](mailto:Horst.Kessler@tum.de)  
Internet: <http://www.org.chemie.tu-muenchen.de/>

Prof. Dr. Johannes Buchner  
Department Chemie  
Technische Universität München  
Lichtenbergstraße 4  
D-85748 Garching  
Tel.: +49 89 289 13341  
Fax: +49 89 289 13345  
E-Mail: [Johannes.Buchner@tum.de](mailto:Johannes.Buchner@tum.de)  
Internet: <http://www.chemie.tu-muenchen.de/biotech/index.html>

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. [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>

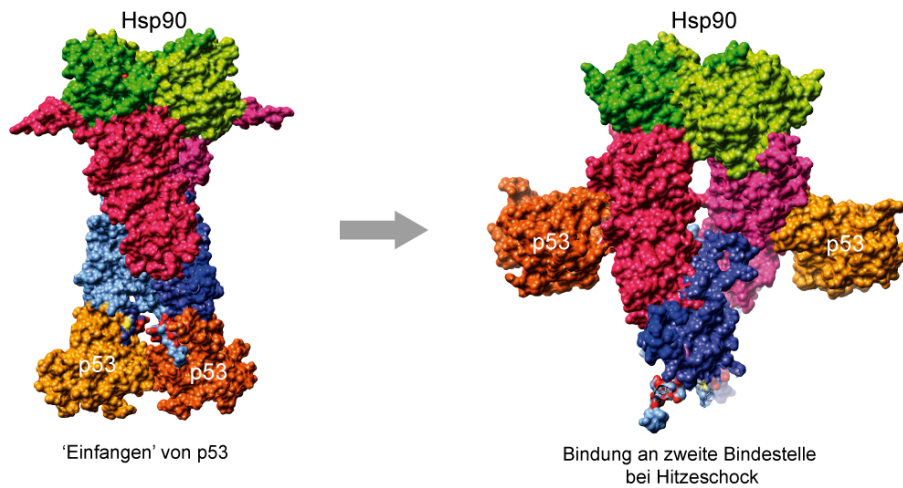


Abbildung: Strukturbild des Komplexes aus Hsp90. Jede Untereinheit ist dimer (jeweils in dunklerer und hellerer Tönung angezeigt). Die Domänen des Hsp90 sind in grün (N-terminale Domäne), dunkelrot (Mitteldomäne) und blau (C-terminale Domäne) und die von p53 in orange gezeigt. p53 bindet sowohl an die C-terminale Domäne (linkes Bild) als auch schwächer an die Mitteldomäne (rechts) von Hsp90.