

Pressedienst Wissenschaft

München, den 19. Februar 2010

Neue Grundlage zur Medikamentenentwicklung:

Strukturaufklärung von Biomolekülen in ihrer natürlichen Umgebung

Wissenschaftler des Helmholtz Zentrums München und der Technischen Universität München (TUM) unter Leitung von Prof. Michael Sattler haben eine neue Strategie entwickelt, mit dem die räumliche Struktur von Eiweißmolekülen in Lösung effizient bestimmt werden kann. Die Methode ist flexibel und generell anwendbar, um Strukturinformationen für Signalwege in der Zelle oder in der Regulation der Genexpression zu gewinnen. Über ihre Ergebnisse berichtet die aktuelle online-Ausgabe der renommierten Fachzeitschrift Angewandte Chemie.

Die meisten größeren Eiweiße besitzen eine komplexe räumliche Struktur, bei der verschiedene kompaktere Untereinheiten durch flexible Ketten miteinander verbunden sind. Diese Flexibilität ist wichtig, um die Wechselwirkung von Eiweißmolekülen untereinander oder mit Reaktionspartnern zu regulieren. Bei der klassischen Strukturbestimmung durch Röntgenstrukturanalyse sind die Eiweißmoleküle in ein starres Kristallgitter eingebaut, was die Flexibilität der Untereinheiten verhindert oder zumindest beeinflusst. Um die Funktion der Eiweißmoleküle in ihrer natürlichen Umgebung zu verstehen müssen daher Verfahren herangezogen werden, die die Struktur dieser Moleküle in Lösung untersuchen.

Das Team um Professor Michael Sattler, Direktor des Instituts für Strukturbioogie am Helmholtz Zentrum München und Leiter des Bayerischen NMR-Zentrums an der TU München, kombinierte nun mehrere bekannte Verfahren zu einer effizienten Strategie, für die Bestimmung der räumlichen Struktur von Biomolekülen in Lösungen. Grundlage des Verfahrens ist die biomolekulare NMR-Spektroskopie (Magnetische Kernspinresonanz). „Die NMR-Spektroskopie ist die einzige Methode, die es erlaubt, atomare Details der Raumstruktur von Biomakromolekülen in Lösungen zu bestimmen“, erklärt Sattler.

Analysiert man Proteine oder Proteinkomplexe mit einem NMR-Spektrometer, so erhält man aufgrund ihrer Größe zunächst eine Vielzahl sich gegenseitig überlagernder Signale, die so kaum auswertbar wären. Dank einer vierstufigen Strategie, die die Wissenschaftler in ein gängiges Softwareprogramm zur Auswertung von NMR-Messungen integrierten, können Michael Sattler und sein Team die Signale nun trennen und so eine realitätsnahe Struktur ableiten.

Im ersten Schritt des neuen Verfahrens sammeln die Wissenschaftler existierende Strukturinformationen für die Untereinheiten. Diese stammen beispielsweise aus Röntgenstrukturanalysen oder konventionellen, NMR-basierten Strukturbestimmungen. In den nächsten Schritten wird bestimmt, wie diese Untereinheiten räumlich zueinander angeordnet sind. Hierzu werden zwei verschiedene Arten von Informationen ausgenutzt, die durch NMR-Experimente bestimmt werden können. So genannte dipolare Restkopplungen geben Information über die relative Orientierung der einzelnen Untereinheiten des Komplexes.

An mehreren Stellen des Proteins führten die Wissenschaftler im nächsten Schritt Nitroxyl-Gruppen ein, Moleküle, die ein ungepaartes Elektron besitzen. Diese lösen so genannte Paramagnetische Relaxationsverstärkungen aus und erlauben es, auch größere Abstände zwischen den Untereinheiten zu messen und dadurch die dreidimensionale Struktur des Proteinkomplexes aufzuklären.

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München www.tum.de

Name	Funktion	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49.89.289.22778	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49.89.289.12890	battenberg@zv.tum.de

Dieses Verfahren wandte das Team auf zwei strukturellen Untereinheiten des menschlichen Spleißfaktors U2AF65 an. Spleißfaktoren sind bei der Regulation der Genexpression entscheidend und tragen unter anderem dazu bei, dass aus einem Gen unterschiedliche Proteine gebildet werden können. Aus der geschickten Kombination der NMR-Daten konnte die Struktur des Komplexes berechnet werden. Dabei bestätigte sich, dass die Struktur in Lösung deutlich von der durch Röntgenstrukturanalyse bestimmten Struktur abweicht.

„Unsere Methode ist generell auf viele Proteinkomplexe anwendbar, auch wenn sie sehr groß sind oder aus mehreren Untereinheiten bestehen“, sagt Michael Sattler. „Wir können dadurch biologische Regulationsmechanismen untersuchen, bei denen schwache und kurzlebige Wechselwirkungen eine wichtige Rolle spielen.“ Proteine sind keine starren Strukturen, sondern beweglich, damit sie Reaktionspartner binden und wieder freisetzen können. Diese dynamischen Effekte spielen eine wichtige Rolle für die molekulare Erkennung vieler biologischer Prozesse.

Daher ist das Verfahren für die Forschung von großem Nutzen: Die Charakterisierung der Struktur und Wechselwirkungen von Proteinen mit Bindungspartnern gibt Aufschluss darüber, wie Stoffwechselprozesse ablaufen und Krankheiten entstehen und liefern damit eine Grundlage für die Entwicklung neuer Medikamente.

Die Arbeiten wurden unterstützt aus Mitteln der EU (3D Repertoire, Functional and Structural Genomics of Viral RNA) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Prof. Michael Sattler ist Mitglied des Exzellenzclusters Center for Integrated Protein Science Munich (CIPSM).

Originalpublikation:

Simon B, Madl T, Mackereth CD, Nilges M and Sattler M. (2010)
An efficient protocol for NMR-based structure determination of protein complexes in solution
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. in press, online DOI: 10.1002/anie.200
Link: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/123278821/abstract>

Kontakt:

Prof. Dr. Michael Sattler
Technische Universität München
Lehrstuhl für Kernresonanzspektroskopie von Biomolekülen
Lichtenbergstr. 4, 85748 Garching
Tel.: +49 89 289 13418 – Fax: +49 89 289 13869
E-Mail: michael.sattler@ch.tum.de

Die **Technische Universität München (TUM)** ist mit rund 420 Professorinnen und Professoren, 7.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern (einschließlich Klinikum rechts der Isar) und 24.000 Studierenden eine der führenden 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			
Name	Funktion	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49.89.289.22778	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49.89.289.12890	battenberg@zv.tum.de