

Pressedienst Wissenschaft

Garching, den 23. August 2010

+++ Sperrfrist: 23.08.2010 – 21.00 Uhr MEZ +++

Neuer Ansatzpunkt für Krebsmedikament entdeckt TUM-Forscher zeigen Wippbewegung bei Antistress-Protein Hsp90

Wenn Zellen in Stress geraten, leistet das Eiweiß Hsp90 einen wichtigen Beitrag dazu, dass sie überleben. Forscher der Technischen Universität München (TUM) haben die Arbeitsweise dieses Proteins vor einiger Zeit aufgeklärt - doch nun hat Hsp90 mit einem unerwarteten Bewegungsmuster selbst die Experten überrascht. Ihre Ergebnisse werden in der aktuellen Online-Ausgabe des renommierten Wissenschaftsmagazins *PNAS* publiziert und könnten helfen, ein spezifisches Medikament gegen Krebs zu finden.

Proteine sind die Maschinen der Zelle: Sie transportieren zum Beispiel Nährstoffe, bewegen unsere Muskeln, wandeln Stoffe chemisch um oder falten andere Proteine. Das so genannte Hitzeschockprotein Hsp90 ist für unsere Zellen von zentraler Bedeutung, da es viele Basis-Prozesse entscheidend steuert - bei uns genauso wie in Bakterien oder Hefen. Es ist etwa maßgeblich daran beteiligt, dass einfache Aminosäureketten zu funktionierenden Proteinen mit einer genau definierten räumlichen Struktur gefaltet werden. Vor allem dann, wenn die Zelle durch Hitze, Vergiftungen oder Sauerstoffmangel hohem Stress ausgesetzt ist, wird HSP 90 vermehrt hergestellt, um die Schäden in Grenzen zu halten.

Das Antistress-Protein ist ein Dimer (besteht also aus zwei identischen Teilen) und kann grob in drei Abschnitte eingeteilt werden: oben der N-Terminus, dann die Mitteldomäne und unten der C-Terminus. Die notwendige Energie für seine Funktion gewinnt Hsp90 durch die langsame Spaltung von ATP, dem Treibstoff jeder Zelle. Dabei bewegen sich die beiden Stränge gegeneinander, allerdings nur um einige Nanometer. TUM-Wissenschaftler um Prof. Johannes Buchner aus der Chemie und Prof. Thorsten Hugel aus der Physik kennen die Hsp90-Bewegung eigentlich gut: Sie waren die ersten, die das scherenartige Verhalten in Echtzeit verfolgt haben. Doch nun waren auch sie überrascht: Denn anstatt der bekannten, einseitigen Scherenbewegung am N-Terminus konnten sie nun eine doppelseitige Wippbewegung nachweisen.

Auch am C-Terminus bewegt sich das Hsp90 scherenartig auf und zu – so etwas war bisher bei Dimeren nicht bekannt. Für ihre neue Beobachtung haben die Forscher auf die sog. FRET-Technik (FRET = Förster Resonance Energy Transfer) zurückgegriffen. Sie haben zwei fluoreszierende Farbstoffmoleküle an exakt definierten Stellen im Hsp90 angebracht und als

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

molekulares Lineal benutzt: Beleuchtet man einen Farbstoff, so bringt dieser den zweiten Farbstoff umso heller zum Leuchten, je näher er an diesem ist. So konnten sie unter einem eigens dafür gebauten Spezialmikroskop die doppelte Scherenbewegung im Nanometerbereich an einzelnen Hsp90-Dimeren sehen.

Besonders interessant ist, dass die doppelte Scherenbewegung am N- und C-Terminus eng gekoppelt ist: Das Hsp90-Dimer öffnet sich wechselseitig auf der einen oder anderen Seite, wie eine Wippe. „Dies erklärt die hohe Stabilität des Dimers - sonst würde so ein Antistress-Protein viel schneller auseinanderfallen“ erklärt Thorsten Hugel. Sehr überrascht hat sein Team auch die Regulation der Geschwindigkeit dieser Wippbewegung: Denn verantwortlich für die Regulation der Schere am C-Terminus ist die ATP-Bindung, die am N-Terminus stattfindet. Das konnten die Forscher nachweisen, indem sie dem Dimer die Energiezufuhr ATP abdrehen. Die Schlussfolgerung des Teams: Hsp90 kommuniziert intern über ungewöhnlich weite Strecken – fast zehn Nanometer.

Das beobachtete Bewegungs- und Kommunikationsmuster ist für die Grundlagenforschung interessant, aber gleichzeitig auch für die Pharmaindustrie: Denn Hsp90 gilt als vielversprechender Ansatzpunkt für die Krebstherapie. Bisher aussichtsreiche Medikamente blockieren am N-Terminus des Antistress-Proteins die Aufnahme von ATP. Dabei wird jedoch gleichzeitig auch bei anderen Proteinen die Energiezufuhr behindert – ungewollte Nebenwirkungen sind die Folge. Dank ihrer neuen Erkenntnisse können sich die TUM-Forscher nun auf den C-Terminus von Hsp90 konzentrieren: „Dort gibt es einzigartige Andockstellen für Krebsmedikamente, die eine Wirkung ohne Nebeneffekte haben sollten“, hofft Hugel.

Die Arbeit wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, den Fonds der Chemischen Industrie und die beiden Exzellenzcluster Nanoinitiative München (NIM) und Munich Center for Integrated Protein Science (CIPSM) unterstützt.

Originalpublikation:

C. Ratzke, M. Mickler, B. Hellenkamp, J. Buchner and T. Hugel: „Dynamics of heat shock protein 90 C-terminal dimerization is an important part of its conformational cycle“. PNAS, Online Early Edition in the week of August 23, 2010.

Kostenloses Bildmaterial:

<http://mediatum2.ub.tum.de/node?id=993263>

Film zur neu entdeckten Wippbewegung von Hsp90:

<http://bio.ph.tum.de/index.php?id=210>

Kontakte:

Prof. Dr. Johannes Buchner
Technische Universität München
Department Chemie
Lichtenbergstr. 4
85747 Garching
Tel.: 089 / 289 13341
E-Mail: johannes.buchner@ch.tum.de

Prof. Dr. Thorsten Hugel
Technische Universität München
Department Physik
James Franck Str. 1
85748 Garching
Tel.: 089 / 289-16781
E-Mail: thorsten.hugel@ph.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 Deutschlands. 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

Dr. Ulrich Marsch
Dr. Andreas Battenberg

Sprecher des Präsidenten
PR-Referent Campus Garching

+49.89.289.22779
+49.89.289.10510

marsch@zv.tum.de
battenberg@zv.tum.de