

Pressedienst Wissenschaft

Garching, 26. August 2010

+++ Sperrfrist: 26. August 2010, 18:00 Uhr MEZ +++

Schutz der Zellmembran vor Löchern und Rissen Hitzeschockprotein Hsp12 stellt Zellen bislang unbeobachteten Überlebensmechanismus zur Verfügung

Trotz klarer Belege, dass Hsp12 – ein so genanntes Hitzeschock- oder Stressprotein – Zellen hilft, unter lebensbedrohlichen Bedingungen zu überleben, war bislang unklar, wie dies genau funktioniert. Die überraschende Antwort liefert jetzt die Fachzeitschrift *Molecular Cell* in ihrer Ausgabe vom 27. August. Darin erläutern Forscher der Technischen Universität München (TUM), wie sie die Funktionsweise des Proteins Hsp12 entdeckt haben – einen Schutzmechanismus, wie er bislang noch nie beobachtet wurde. Das im wässrigen Teil des Zellinneren zunächst entfaltete Hsp12 bildet spiralförmige Strukturen, um die Zellmembran zu stabilisieren.

Wenn der einzellige Modellorganismus *Saccharomyces cerevisiae* (Bierhefe) unter Stress gerät, produziert er mehrere hundert Mal so viel Hsp12 wie normalerweise. Aufgrund dieser nachweislichen Schutzfunktion für die Zelle und aufgrund seiner geringen Molekularmasse war Hsp12 bisher zusammen mit anderen Proteinen als Hitzeschockprotein, kurz: HSP, klassifiziert worden. Jetzt hat eine umfassende Studie von Forschern um Prof. Johannes Bucher vom Lehrstuhl für Biotechnologie der TUM allerdings gezeigt, dass sich Hsp12 in seiner Struktur und Funktion von allen anderen bisher bekannten Hitzeschockproteinen unterscheidet. Das Wissenschaftlerteam ist der Überzeugung, dass Hsp12 eine völlig neue Klasse von Hitzeschockproteinen definiert, in welcher es – zumindest bis jetzt – für sich alleine steht.

"Wir haben hier mit Hsp12 ein völlig neues Konzept, Zellen vor Stress zu schützen", erklärt Johannes Buchner, Professor für Chemie an der TU München und Mitglied des Exzellenzclusters Munich Center for Integrated Protein Science (CIPSM). "Dieses Protein ist bei Belastung in absolutem Überfluss in der Bierhefe vorhanden – nicht nur bei Hitze, sondern bei unterschiedlichen Arten von Stress. Wir haben herausgefunden, dass Hsp12 andere Proteine nicht davor schützt, sich zu entfalten oder zu verdichten, wie das andere HSPs tun. Stattdessen bindet es sich an die Membranen und verhindert, dass diese Löcher oder Risse bekommen."

Technische Universität München Zentrale Presse & Kommunikation 80290 München www.tum.de

Dr. Ulrich Marsch
Dr. Andreas Battenberg

Sprecher des Präsidenten
PR-Referent

+49.89.289.22778
+49.89.289.10510

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

Buchner und seine Mitarbeiter beobachteten, dass Hsp12 im Gegensatz zu anderen Stressproteinen in seinem ursprünglichen Zustand komplett entfaltet ist. Sie fanden heraus, dass es sowohl im wässrigen Zytosol innerhalb der Hefezelle als auch in der Außenwand der Zelle, der Plasmamembran, vorhanden ist. Sein Schutzmechanismus scheint wie folgt zu funktionieren: Wenn als Stressreaktion der Zelle mehr Hsp12 gebildet wird, steht durch die höhere Konzentration auch mehr des Proteins in Kontakt mit der Membran. Bei Interaktion mit der Membran faltet sich Hsp12 auf und bildet spiralförmige Strukturen, die zum Teil in die Membran eingebettet werden. Die Hsp12-Helices binden sich an bestimmte Lipidarten, aber ganz offensichtlich nicht so, dass der Aufbau der Membran geändert wird. Stattdessen verändern diese Interaktionen offenbar die Art und Weise, wie die Zellmembran organisiert ist – und stützt so ihre Intaktheit und Stabilität. Die Transformation des Hsp12 von seinem entfalteten Zustand in der Lösung zu einer gefalteten Struktur als Membranschutz scheint komplett reversibel zu sein.

Dieser außergewöhnliche Mechanismus wurde nach und nach in einer langen und komplexen Reihe von Experimenten entdeckt, von denen die meisten einen "Wildtyp" von *S. cerevisiae* und einen "Knockout"-Bierhefestamm, der Hsp12 nicht synthetisieren konnte, beinhalteten. Das interdisziplinäre Forschungsteam brachte mehr als ein Dutzend fortschrittlicher analytischer Methoden ins Spiel, da jede zwischenzeitliche Entdeckung neue Fragen aufwarf, die es zu beantworten galt.

Die Forscher stellten fest, dass der durch Hsp12 gebotene Überlebensmechanismus der Zelle bei unterschiedlichen Arten von Angriffen funktioniert, darunter Hitzeschock, oxidativer Stress und auch osmotischer Stress, also eine plötzliche Veränderung in der Lösung um eine Zelle herum, die ihre Fähigkeit, den Wasserfluss durch die Membran zu regulieren, gefährdet. Auch Testergebnisse zum Alterungsprozess weisen auf eine Schutzfunktion hin. Die aktuelle Veröffentlichung in *Molecular Cell* liefert zudem den Nachweis, dass Hsp12 die Gesundheit der Hefezellen unter normalen physiologischen Bedingungen fördert.

Bei derartigen Entdeckungen im Bezug auf Bierhefe ergeben sich automatisch weitere faszinierende Fragen, da viele Lebewesen mit Zellkern – darunter auch der Mensch – viel mit dem evolutionären Erbe des Modellorganismus gemeinsam haben. Wie stark konserviert und wie weit verbreitet ist der neu entdeckte Schutzmechanismus von Hsp12? Wann und in welchem Organismus entwickelte sich das Protein? Ist es einzigartig für *S. cerevisiae*? Wenn es in anderen Organismen existiert, funktioniert es dann dort auf ähnliche Weise? Das Team aus München durchforstete Genomdatenbanken, um seine Studien in diese Richtung auszuweiten - kam allerdings noch zu keinen schlüssigen Antworten. Die Forscher

Technische Universität München Zentrale Presse & Kommunikation 80290 München www.tum.de

Dr. Ulrich Marsch
Dr. Andreas Battenberg

Sprecher des Präsidenten
PR-Referent

+49.89.289.22778
+49.89.289.10510

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

entdeckten anhand der DNA-Vergleiche jedoch, dass andere Pilzarten und auch menschliche Nervenzellen Proteine bilden können, die dem Hsp12 der Hefe ähnlich sind und die möglicherweise eine Art "Hsp12-Proteinfamilie" bilden.

Die Studie wurde durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), des Fonds der Chemischen Industrie und des Projekts Complint vom Elitenetzwerk Bayern wie auch durch das Exzellenzcluster Munich Center for Integrated Protein Science (CIPSM) und das TUM Institute for Advanced Study gefördert.

Kontakt:

Prof. Johannes Buchner
Fakultät für Chemie
Technische Universität München
Lichtenbergstr. 4
85747 Garching, Deutschland
E-Mail: johannes.buchner@ch.tum.de
Tel.: +49 89 289 13341
Fax: +49 89 289 13345

Kostenloses Bildmaterial:

<http://mediatum2.ub.tum.de/node?id=993358>

Originalveröffentlichung:

Sylvia Welker, Birgit Rudolph, Elke Frenzel, Franz Hagn, Gerhard Liebisch, Gerd Schmitz, Johannes Scheuring, Andreas Kerth, Alfred Blume, Sevil Weinkauff, Martin Haslbeck, and Johannes Buchner: "Hsp 12 Is an Intrinsically Unstructured Stress Protein which Folds upon Membrane Association and Modulates Membrane Function." *Molecular Cell* 39, 507-520, 27. August 2010. DOI 10.1016/j.molcel.2010.08.001.

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 Zentrale Presse & Kommunikation 80290 München www.tum.de

Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49.89.289.22778	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent	+49.89.289.10510	battenberg@zv.tum.de