

BIOPHYSIKALISCHE CHEMIE

Proteine als Filter reinsten Wassers

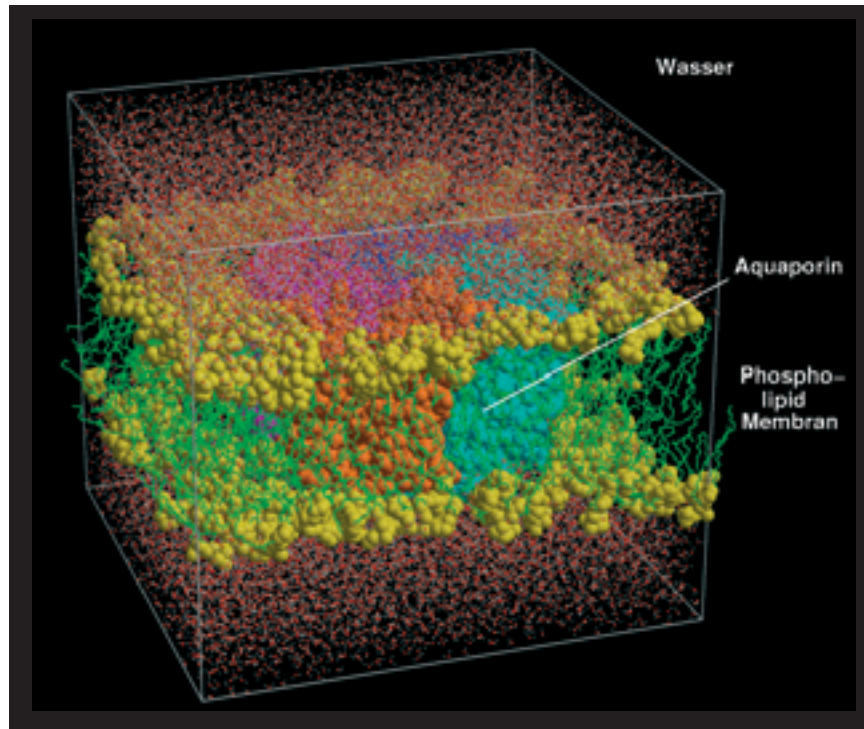


Abb. 1: Das für die Simulationen verwendete Computermodell des Aquaporin/Membran-Systems. Die biologisch aktive Form von Aquaporin ist ein Tetramer, ein aus vier Aquaporin-Molekülen bestehender Komplex (orange/cyan/magenta/blau), der in die Zellmembran (grün/gelb) eingelagert ist. Auf der Innen- und Außen-seite der Membran wurde flüssiges Wasser (rot/weiß) simuliert, das durch die vier Aquaporin-Moleküle hindurchtritt. Das Gesamtsystem umfasste etwa 100.000 Atome.

Reines Wasser in eine Zelle hinein oder aus ihr heraus zu bekommen ist eines der fundamentalen Probleme des Lebens. Wie es gelöst wurde, ist jetzt erstmals im Detail aufgeklärt: Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen haben in aufwändigen Computersimulationen Struktur und Funktion von Proteinen enthüllt, die mikrofeine Kanäle in der Membran von Zellen bilden – Kanäle, die aufgrund ihrer besonderen Konstruktion für nichts als reinstes Wasser durchlässig sind.

Wasser ist ein unabdingbares „Lebensmittel“ für jede Zelle. Denn fast alle biochemischen Reaktionen, also fast alle grundlegenden Lebensprozesse, die im Innern von Zellen ablaufen, geschehen in wässrigen Lösungen. Entsprechend wichtig ist für jede Zelle ein geregelter Wasserhaushalt: Abhängig von den Bedingungen innerhalb

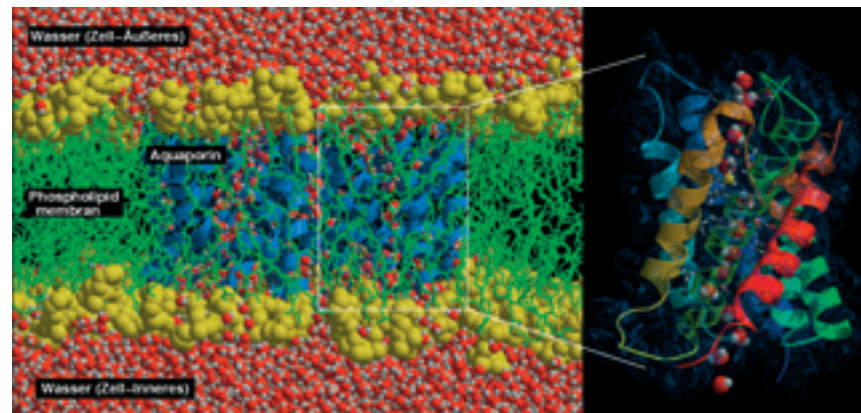
und außerhalb der Zelle muss das Lösungsmittel Wasser stets in der jeweils erforderlichen Menge in die Zelle hinein oder aus ihr heraus befördert werden. Dieser Wasseraustausch erfolgt über besondere Proteine, die so genannten Aquaporine, die mikrofeine Kanäle in den ansonsten wasserdichten Membranen der Zellen bilden. Man findet Aquaporine in den Zellmembranen vieler Pflanzen und Tiere; sie verhindern, dass die Zellen zum Beispiel bei einer Änderung der Salzkonzentration in der Umgebung platzen (osmotische Regulierung). Beim Menschen regulieren Aquaporine unter anderem den Wasserhaushalt in der Niere, in den roten Blutkörperchen, in der Augenlinse und im Gehirn. Ein Defekt oder eine Fehlfunktion dieser Proteine lösen Krankheiten aus wie Diabetes insipidus, Grauen Star (Katarakt) oder einen neuronal verursachten Hörverlust. In allen Fällen kommt es auf einen hoch effizienten, aber

zugleich selektiven Wassertransport an, der den Austausch anderer Moleküle ausschließt. So lassen die Aquaporine zwar Wassermoleküle passieren, verhindern aber, dass die Zelle Nährstoffmoleküle oder Salzionen verliert. Obwohl diese Filter sehr feinporig sind, erreichen Aquaporine eine erstaunlich hohe Wasserleitfähigkeit von bis zu drei Milliarden Wassermolekülen pro Sekunde und Kanal. Eine 10 mal 10 Zentimeter große Membran mit eingebetteten Aquaporinen könnte somit einen Liter Wasser in etwa sieben Sekunden filtern und entsalzen.

Wie aber erfüllt das Protein diese widerstreitenden Anforderungen? Erste Antworten ergaben sich bereits aus der räumlichen Atomstruktur des Aquaporins (AQP1), die erst vor kurzem in enger Zusammenarbeit zwischen einer japanischen Arbeitsgruppe um Yoshinori Fujiyoshi, einer Baseler Gruppe um Andreas Engel und der Göttinger Max-Planck-Arbeitsgruppe „Theoretische Molekulare Biophysik“ mittels elektronenmikroskopischer Messungen entschlüsselt wurde. Es zeigte sich, dass das Protein in der Zellmembran einen zwei Nanometer (zwei Millionstel Millimeter) langen und an der engsten Stelle nur 0,3 Nanometer breiten Kanal bildet – gerade groß genug, um ein einzelnes Wassermolekül passieren zu lassen. Diese Enge können größere Moleküle gar nicht erst überwinden.

Die Evolution hat außerdem auch das Problem gelöst, wie sich in einem solchen Kanal der Durchfluss kleinerer Ionen blockieren lässt. Lebenswichtig ist es vor allem, den Durchfluss von Protonen (Wasserstoff-Ionen) zu unterbinden, damit eine unterschiedliche Protonenkonzentration (pH-Wert) zwischen dem Inneren und dem

Abb. 2: Schnappschuss des Aquaporins während der Simulation. Links: Wassermoleküle (rot/weiß) diffundieren über Aquaporin (blau) durch die Zellmembran (gelb/grün). Der Ausschnitt rechts zeigt den „Tanz“ eines einzelnen Wassermoleküls auf seinem Weg durch den Kanal.



Äußeren der Zelle als wichtiger Kurzzeit-Energiespeicher aufrechterhalten werden kann. Ähnlich einer elektrischen Batterie würde dieser Speicher bei Durchfluss von Protonen kurzgeschlossen und entladen. Nun ist Wasser selbst ein relativ guter Protonenleiter; die Protonen springen dort sehr schnell über so genannte Wasserstoffbrücken von Molekül zu Molekül. Wie also verhindert Aquaporin, dass sich der Protonenfluss auch durch den Membrankanal fortsetzt? Über die Antwort auf diese Frage konnten die Wissenschaftler bisher auf der Grundlage der statischen räumlichen Struktur des Wasserkanalproteins nur spekulieren. Vor allem war es

nicht möglich, die Bewegung der Wassermoleküle durch den Kanal zu beobachten. Damit blieb auch unklar, wie die außerordentlich hohe Durchflussgeschwindigkeit des Wassers zustande kommt. Den Wissenschaftlern am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie gelang es nun, die Bewegung einzelner Wassermoleküle durch einen Aquaporin-Kanal mittels atomar aufgelöster Computersimulationen im Detail und „in Echtzeit“ zu verfolgen (SCIENCE, 14. Dezember 2001). Für diese Simulationen haben die Forscher das Protein im Computer Atom für Atom „nachgebaut“ (Abb. 1), in eine Membran eingebettet und mit einer großen Zahl von Wassermolekülen umgeben, sodass

sich das virtuelle Protein quasi in seiner natürlichen Umgebung befand. Insgesamt umfasste das Modell etwa 100.000 Atome, deren Bewegungen in einer anschließenden so genannten Molekulardynamik-Simulation akkurat berechnet wurde. Für die Simulation waren mehrere Monate Rechenzeit auf einem aus 80 Prozessoren bestehenden Hochleistungs-parallelrechner erforderlich. Entstanden ist eine Filmsequenz, in der sich jedes Detail der Bewegung einzelner Wassermoleküle am Bildschirm betrachten und analysieren lässt (Abb. 2). Auch die Durchflussgeschwindigkeit des Wassers wurde durch die Simulation korrekt wiedergegeben – ein

Protonen blockiert. Das Aufbrechen dieser Bindungen erfordert normalerweise den Einsatz einer beträchtlichen Energiemenge (weshalb Wasser erst bei 100 Grad Celsius kocht, Kohlendioxid dagegen schon bei minus 78 Grad Celsius). Das Aquaporin kompensiert diesen Energieaufwand, indem einzelne seiner Aminosäuren mit den vorbeifließenden Wassermolekülen sehr gezielt Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Auch diese Brückenbildung ist nur möglich durch das präzise Ausrichten und Weiterreichen der Wassermoleküle. Die Wasserleitung durch Aquaporin erweist sich als spektakuläres Beispiel, welche raffinierte molekulare Nanotechnik die Natur über Jahrmillionen entwickelt hat.

In weiteren Arbeiten möchte die Göttinger Arbeitsgruppe im Rahmen eines von der Europäischen Union geförderten internationalen Projekts versuchen, Moleküle zu konstruieren und in der Simulation zu testen, die den Wasserfluss durch das Aquaporin regulieren oder sogar blockieren können. Die genaue Kenntnis solcher Substanzen könnte viel versprechende Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Medikamente liefern.

Computersimulationen von Proteinen auf atomarer Ebene werden in jüngster Zeit mit wachsendem Erfolg durchgeführt, nicht zuletzt dank rasch steigender Rechnerleistung. Über die traditionelle Bioinformatik hinaus ermöglichen solche Simulationen ein tiefgehendes physikalisch-chemisches Verständnis grundlegender biologischer Prozesse. ●



© Weitere Informationen erhalten Sie von:
 DR. HELMUT GRUBMÜLLER
 Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen
 Arbeitsgruppe für theoretische molekulare Biophysik
 Tel.: 0551/201-1763
 oder -1334
 Fax: 0551/201-1089
 E-Mail: hgrubmu@gwdg.de

GRAFIKEN: MPI FÜR BIOPHYSIKALISCHE CHEMIE