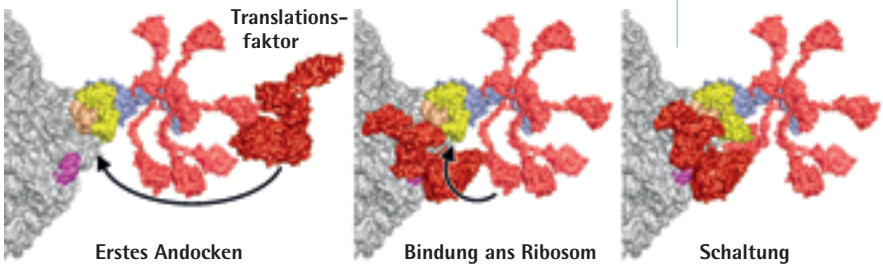
BIOPHYSIKALISCHE CHEMIE

Ein Angelpunkt der Eiweiß-Fabrikation

Ribosomen sind die Eiweißfabriken der Zellen: große Molekülkomplexe, in denen einzelne Aminosäuren gemäß den genetischen Bauanleitungen zu Proteinen verknüpft werden. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie in Göttingen, einer Max-Planck-Arbeitsgruppe am Teilchenbeschleuniger DESY in Hamburg, der Universität Witten-Herdecke und der Moskauer Lomonossov-Universität haben jetzt neue Einblicke in eine zentrale Funktionseinheit der Ribosomen gewonnen. Grundlage dafür war die Aufklärung der atomaren Struktur dieser Arbeitseinheit. (CELL, 1. Juli 2005)



Der Fortsatz mit seinen bis zu sechs flexiblen Molekülketten, jede mit einem kugelförmigen Kopf – die „Angelrute mit Köder" (rot) – ist an der großen Untereinheit des Ribosoms (grau) aufgehängt. Der Translationsfaktor (braun) wird geködert und dann an das Ribosom gebunden. Erst in dieser Position kann er als molekularer Schalter wirken.

GRAFIK: MPI FÜR BIOPHYSIKALISCHE CHEMIE

Mit einem Durchmesser von rund 25 milliardstel Millimeter stellen bereits die einfachsten Ribosomen aus Bakterien auf molekularer Ebene riesige Aggregate dar, bestehend aus mehr als 50 Proteinkomponenten und drei langen RNA-Molekülen, die eine große und eine kleine ribosomale Untereinheit bilden.

Die molekularen Abschriften der DNA, die so genannte Boten- oder mRNA, wird von den Ribosomen gelesen und in eine Kette von Aminosäuren – die Bausteine der Proteine – übersetzt. Dabei wird die mRNA wie ein Fließband durch das Ribosom hindurchgeschleust und Schritt für Schritt abgetastet. Zu jeder Kodierungseinheit der mRNA (einem Triplett aus Nukleotidbausteinen) existiert ein passendes Adaptermolekül, eine Transport-RNA (t-RNA), die jeweils eine bestimmte Aminosäure transportiert. Die Aminosäuren werden zu einer Kette zusammengefügt und schließlich zu einem globulären Proteinmolekül verknäult. Verschiedene Module des Ribosoms übernehmen unterschiedliche Teilaufgaben, wie etwa die Auswahl der passenden t-RNA, das Zusammenfügen der einzelnen Proteinbausteine oder das Entsorgen entladener t-RNA.

Dabei arbeitet das Ribosom mit einer Reihe von Kontrollproteinen, so genannten Translationsfaktoren, die als molekulare Schalter funktionieren: Durch Abspalten energiereicher Moleküle, die an sie gekoppelt sind, kommt es zu einer Formveränderung der Faktoren; das Ribosom nimmt sie wahr und gibt den Startschuss für den nächsten Arbeitsschritt. Eine spezielle Schaltzentrale am Ribosom koordiniert das Einholen dieser Translationsfaktoren und das Umlegen der molekularen Schalter. „Obwohl die Bestandteile dieser Schaltzentrale seit längerem bekannt waren, wusste man bisher wenig darüber, wie sie funktionieren", sagt Markus Wahl.

Seine Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie erstellte deshalb anhand einer Röntgen-Strukturanalyse von Proteinkristallen, welche die Forscher von bestimmten Komponenten des Schaltzentrums gezüchtet hatten, zunächst ein detailliertes dreidimensionales Bild. Frank Schlünzen und Jörg Harms am DESY ermittelten über ähnliche Verfahren die Verankerung des Schaltzentrums an der großen ribosomalen Untereinheit. Wie in einem dreidimensionalen Puzzlespiel passten die Forscher dann alle Teilstrukturen in Hüllen des Ribosoms ein, die mithilfe der Elektronenmikroskopie im Arbeitskreis von Holger Stark bei etwa zehnfach niedrigerer Auflösung sichtbar gemacht wurden.

Dabei entdeckten die Forscher, dass die von ihnen untersuchten Proteinkomponenten einen langen, beweglichen Fortsatz bilden, der sich von der großen ribosomalen Untereinheit in unmittelbarer Nähe der Stelle, an der die Translationsfaktoren zu liegen kommen, erstreckt. „An diesem Fortsatz sind bis zu sechs flexible Molekülketten aufgehängt, jede mit einem kugelförmigen Kopf", sagt Wahl. Damit gleicht das Ganze einer Angelrute mit sechs Schnüren und je einem Köder, mit denen das Ribosom nach Translationsfaktoren fischen kann.

Um die Funktionsweise dieser Angelrute zu verstehen – die Wissenschaftler erhoffen sich von einem solchen tiefergehenden Verständnis neue Ansätze zur Medikamentenentwicklung bei Infektionskrankheiten – wurden im Labor von Marina Rodnina an der Universität Witten-Herdecke die Köpfe der Angelrute durch genetische Verfahren abgeschnitten. Tatsächlich fischten die Ruten danach erfolglos nach Translationsfaktoren und waren auch nicht mehr in der Lage, die molekularen Schalter zu betätigen. Veränderten die Forscher dagegen gezielt nur die Oberflächenbausteine der Köpfe, wurde zwar ihre Funktion als Angel unterbunden, nicht aber deren Schalteigenschaften. ●

@ Weitere Informationen erhalten Sie von:
DR. MARKUS WAHL
Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen
Tel.: + 49 551 201-1046
Fax: + 49 551 201-1197
E-Mail: wahl@gwdg.de