

# Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

Göttingen

*Neues aus der Forschung*

10. Dezember 2010



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

## Eine Aminosäure, die viel bewegt

### Die Ladung eines einzigen Glutaminsäurerests beeinflusst die globale Dynamik eines lebenswichtigen Transportkanals in Mitochondrien.

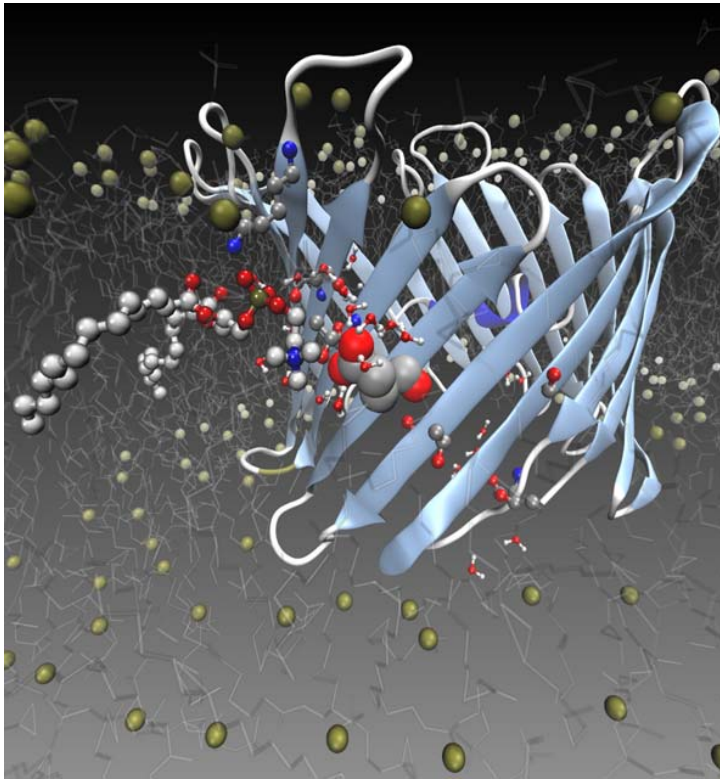
Proteine sind die Hauptakteure bei der Umsetzung lebenswichtiger Prozesse in unserem Körper. Sie bauen Muskeln auf, transportieren zelluläre Fracht, empfangen und übermitteln Signale, bringen chemische Reaktionen in Gang oder sorgen für Wachstum und Bewegung. Um ihre komplexen Aufgaben zu erfüllen, müssen sich ihre Bausteine – eine oder mehrere Aminosäureketten – nach der Produktion in die richtige Struktur falten. Aber erst durch fein abgestimmte Bewegungen können Proteine ihre jeweiligen Aufgaben ausführen.

Wie aber bewegen sich Proteine, die fest in der Lipid-Doppelschicht einer Biomembran verankert sind? Membranproteine übernehmen nicht nur lebenswichtige Funktionen in der Zelle. Sie sind auch medizinisch von großer Bedeutung: Rund die Hälfte aller zugelassenen Arzneimittel wirkt auf diesen Proteintyp. Ihre Funktionsweise zu verstehen, ist daher auch für die Erforschung neuer medizinischer Wirkstoffe wichtig. Elektronenmikroskopische Bilder legen nahe, dass auch hier Konformationsänderungen eine entscheidende Rolle spielen, damit Membranproteine ihre jeweilige Aufgabe erfüllen können. Wissenschaftlern am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie ist es jetzt gelungen, die Bewegungen eines lebenswichtigen Membranproteins in Mitochondrien, des VDAC (*voltage dependent anion channel*)-Transportkanals, im atomaren Detail zu verfolgen.

Der spannungsabhängige VDAC-Kanal in der äußeren Mitochondrienmembran ist die „Kraftstoffpipeline“ der Zelle – er ist der Haupttransportweg der Energiewährung ATP, von der ein Mensch rund 75 Kilogramm pro Tag verbraucht. Doch werden über den Transportkanal nicht nur ATP und Stoffwechselprodukte aus den Mitochondrien an andere Orte der Zelle befördert. VDAC ist auch wichtig für den Prozess der Apoptose – den kontrollierten „Selbstmord“ einzelner Zellen, ohne benachbarte Gewebe zu schädigen. Kontrollierter Zelltod ist ein wichtiger Mechanismus, der beispielsweise in der Embryonalentwicklung, bei der richtigen „Verschaltung“ von Hirnstrukturen oder beim Schutz gegen die Ausbreitung von Krebszellen wichtig ist.

Die lange Proteinkette des VDAC-Kanals besteht aus 19 Beta-Faltblatt-Domänen, die eine nach oben und unten offene Fassung bilden. „Durch erfolgreiche Kombination von NMR-spektroskopischen Methoden und Computersimulationen haben wir ein genaues Bild davon erhalten, wie die Dynamik des VDAC-

Transportkanals aussieht und in welchem Bereich des Proteins diese lokalisiert ist“, erklärt Markus Zweckstetter, Leiter der Forschungsgruppe „Proteinstrukturbestimmung mittels NMR“ in der Abteilung „NMR-basierte Strukturbiologie“. Den Wissenschaftlern gelang es erstmals, die atomaren Bewegungen des Proteinkanals im Zeitfenster von Mikrosekunden bis Millisekunden sichtbar zu machen.



Die Ladung eines einzigen Aminosäurerests des VDAC-Kanals beeinflusst die Bewegung des gesamten Proteins. Ist dieser Rest mutiert oder chemisch verändert, nimmt nicht nur die Proteindynamik ab, sondern auch die Wechselwirkungen mit den benachbarten Lipiden sind gehemmt.

(Bild: Briones / MPIIbpc)

Die Ladung eines einzigen Aminosäurerests, des Glutaminsäurerests 73, ist eng mit der Bewegung des gesamten Proteins gekoppelt, so die überraschende Entdeckung der Göttinger Wissenschaftler. „Wenn wir den Glutaminsäurerest 73 zu einem ungeladenen Aminosäurerest mutieren oder ihn chemisch verändern, verringert sich die Dynamik des Proteins in Lösung im Bereich von Mikrosekunden zu Millisekunden deutlich“, erklärt Doktorandin Saskia Villinger. Ungewöhnlich ist auch die Position der Glutaminsäure. „Der Glutaminsäurerest sitzt an der Außenseite der Fasstruktur im hydrophoben Bereich“, sagt Biophysiker Bert de Groot, Leiter der Forschungsgruppe „Computergestützte biomolekulare Dynamik“ am Institut. „Dort bewirkt die Ladung, dass die Membran bedeutend dünner ist und der Aminosäurerest direkt mit den benachbarten Membranlipiden in Wechselwirkung treten kann“. Fehlt die Ladung, unterbleiben auch die Interaktionen zwischen Aminosäurerest und benachbarten Lipiden in der Membran.

Es ist äußerst interessant, dass genau der Aminosäurerest eine Schlüsselrolle bei der Proteindynamik spielt, der auch bei der Apoptose nachweisbar wichtig ist“, so Zweckstetter. „Denn dieser Glutaminsäurerest ist notwendig für das Hexokinase-induzierte Schließen des VDAC-Kanals und die damit verbundene Hemmung der Apoptose – bei vielen Krebsarten hat genau diese Hemmung fatale Folgen.“ [cr]

Originalveröffentlichung:

**Saskia Villinger, Rodolfo Briones, Karin Giller, Ulrich Zachariae, Adam Lange, Bert L. de Groot, Christian Griesinger, Stefan Becker, Markus Zweckstetter:**

Functional dynamics in the voltage-dependent anion channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vorab-Onlineveröffentlichung 10. Dezember 2010 | doi:10.1073/pnas.1012310108

Verwandte Links:

[1] Die Forschungsgruppe „Proteinstrukturbestimmung mittels NMR“  
<http://www.mpibpc.mpg.de/research/ags/zweckstetter/index.html>

[2] Die Forschungsgruppe „Computergestützte biomolekulare Dynamik“  
[http://www.mpibpc.gwdg.de/groups/de\\_groot/](http://www.mpibpc.gwdg.de/groups/de_groot/)

Kontakt:

Prof. Dr. Markus Zweckstetter,  
Forschungsgruppe „Proteinstrukturbestimmung mittels NMR“,  
Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie,  
Tel.: +49 551 201-2220,  
E-Mail: mzwecks@gwdg.de

Prof. Dr. Bert de Groot,  
Forschungsgruppe „Computergestützte biomolekulare Dynamik“,  
Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie,  
Tel.: +49 551 201-2308,  
E-Mail: bgroot@gwdg.de