

Flinke Enzyme mit zwei Fingern

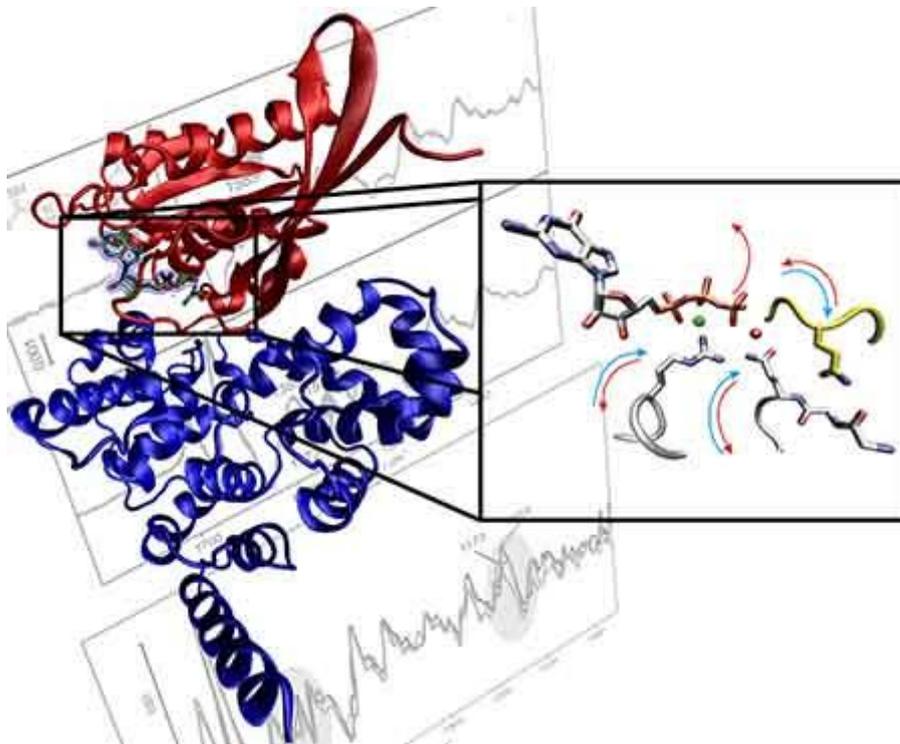
PNAS: Schalterprotein strukturell und dynamisch aufgeklärt

Forscher der RUB und vom MPI Dortmund untersuchen kleine GTPasen

Bochum, 11.12.2012

[Presseinformation 416/2012](#)

Forscher der RUB und vom MPI Dortmund haben den Mechanismus aufgeklärt, der die Zelltransport-regulierenden Proteine ausschaltet. Sie konnten im Detail auflösen, wie das zentrale Schalterprotein Rab mit zwei "Protein-Fingern" von seinem Interaktionspartner herunterreguliert wird. Die strukturellen und dynamischen Daten berichten die Forscher um Prof. Dr. Klaus Gerwert (Lehrstuhl für Biophysik, RUB) und Prof. Dr. Roger S. Goody (Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund) in der Online Early Edition der Zeitschrift PNAS. "Anders als beim Zellwachstumsprotein Ras, das mit nur einem 'Finger' reguliert wird, haben wir überraschenderweise einen Zweifinger-Abschaltmechanismus bei Rab gefunden. Das wirft ein völlig neues Licht auf die Funktionsweise bestimmter Enzyme, der kleinen GTPasen, zu denen Rab gehört", erklärt Klaus Gerwert.



Interagierende Schalterproteine - Die Interaktion von Rab (rot) und RabGAP (blau) beschleunigt die Spaltung von GTP (bunt). Mit der FTIR-Spektroskopie erhält man ein genaues Bild der Bewegungen im aktiven Zentrum bei der Interaktion der Proteine (Ausschnitt rechts). Die beiden "Finger" von RabGAP sind grau dargestellt, in Gelb ist ein Teil des Rab-Proteins gezeigt. Oben links im Ausschnitt ist das GTP-Molekül mit seinen drei Phosphatgruppen (orange-rot) zu sehen.

Schalterproteine mit verschiedenen Krankheiten assoziiert

Anders als Ras-Proteine, die das Zellwachstum regulieren, steuern Rab-GTPasen (auch Rab-Proteine genannt) diverse Transportvorgänge zwischen verschiedenen Bereichen einer Zelle. Ist das Transportsystem gestört, können Krankheiten wie Fettleibigkeit entstehen. Die Rab-Proteine funktionieren genau wie die Ras-Proteine als Schalter. Im "An"-Zustand ist das energiereiche Molekül GTP gebunden, im "Aus"-Zustand das energieärmere

GDP. Das Abschalten von GTP zu GDP wird durch sogenannte RabGAP-Proteine katalysiert. Dabei wird GTP in GDP und Phosphat gespalten. Das Forscherteam beobachtete zum ersten Mal die zugrundeliegende Reaktion räumlich und zeitlich mit höchstmöglicher atomarer Auflösung.

Erst ein Schnappschuss, dann ein ganzer Film

Mit der Röntgenstrukturanalyse bestimmten die Forscher zunächst die räumliche Struktur des Protein-Komplexes. Die Daten zeigten einen Finger bestehend aus der Aminosäure Arginin und einen zweiten Finger aus Glutamin. Der Arginin-Finger war bereits von Ras bekannt. Neu und überraschend ist der Glutamin-Finger. Mit beiden Fingern dringt RabGAP in die GTP-Bindetasche von Rab ein und beschleunigt die GTP-Spaltung um fünf Größenordnungen. Diesen dynamischen Prozess verfolgten die Biophysiker mit der FTIR-Spektroskopie in Echtzeit. "Anders als die Röntgenstrukturanalyse liefert uns die FTIR-Spektroskopie nicht nur einen Schnappschuss von der Reaktion, sondern einen kompletten Film", sagt PD Dr. Carsten Kötting. Das Ergebnis: Beide katalytischen Finger dringen zeitgleich in die GTP-Bindetasche ein und verlassen sie zusammen mit dem von GTP abgespaltenen Phosphat.

Medizinisch interessanter Mechanismus

In ihrem Experiment untersuchten die Wissenschaftler das Protein Rab1b und das RabGAP TBC1D20. Andere Rab-Proteine und RabGAPs ähneln diesen beiden Vertretern. "Daher nehmen wir an, dass sie ebenfalls über einen Zweifinger-Mechanismus interagieren", spekuliert Konstantin Gavriljuk. Die Fähigkeit des Zweifinger-Systems auch mutierte Rab-Proteine, also mutierte GTPasen, abzuschalten, könnte auch medizinisch interessant sein. Denkbar wäre es, kleine Moleküle zu entwickeln, die den Zweifinger-Mechanismus imitieren und auf diese Weise andere mutierte GTPasen, wie zum Beispiel Ras, abschalten, die unkontrolliert Wachstumssignale aussenden und so an der Tumorentstehung beteiligt sind.

Titelaufnahme

K. Gavriljuk, E.-M. Gazdag, A. Itzen, C. Kötting, R.S. Goody, K. Gerwert (2012): Catalytic mechanism of a mammalian Rab•RabGAP complex in atomic detail, PNAS, DOI: 10.1073/pnas.1214431110

Weitere Informationen:

Prof. Dr. Klaus Gerwert

Lehrstuhl Biophysik, Fakultät für Biologie und Biotechnologie der Ruhr-Universität

44780 Bochum

Tel: 0234/32-24461

E-Mail: klaus.klaus.gerwert@ruhr-uni-bochum.de