

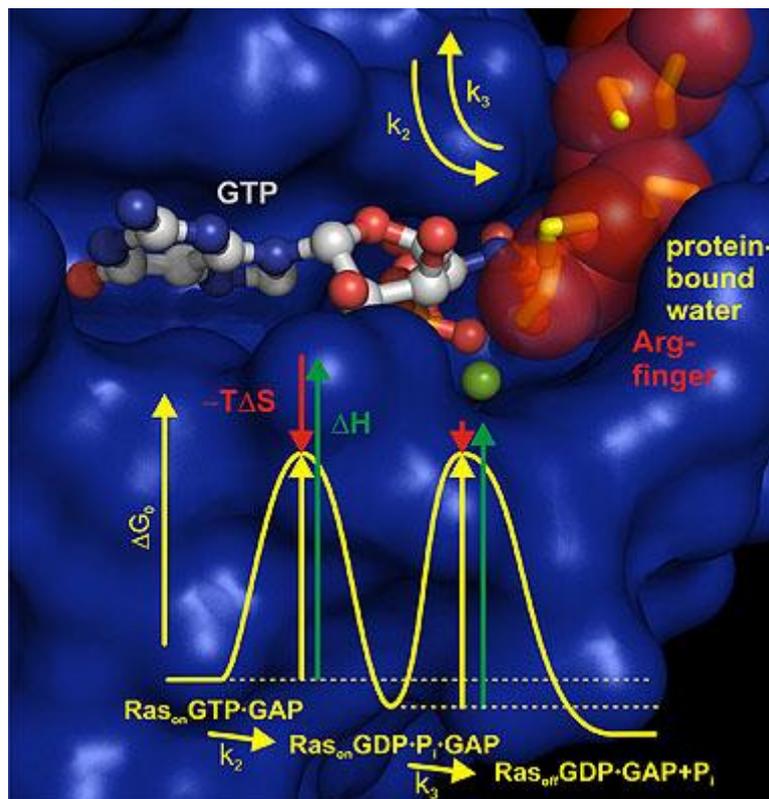
Ras-GAP Katalyse Schritt für Schritt aufgeklärt Die Rolle der Wassermoleküle wurde bisher unterschätzt PNAS berichtet über Protein-Protein-Interaktionen

Bochum, 25.04.2008
Pressemitteilung 123/2008

Wachstumsprozesse in lebenden Zellen werden durch die Interaktion des Proteins Ras mit dem GAP-Protein gesteuert – Störungen in diesem Regelprozess etwa durch Mutationen im Ras-Protein können zur Entstehung von Krebs beitragen. Die Bochumer Proteinforscher Prof. Dr. Klaus Gerwert und Dr. Carsten Kötting (Lehrstuhl für Biophysik der RUB) haben nun in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Alfred Wittinghofer (Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund) die katalytischen Schritte dieser Protein-Protein-Interaktion zwischen Ras und GAP im Detail aufgelöst. Sie entdeckten dabei auch die entscheidende Rolle proteingebundener Wassermoleküle. Die Arbeit ist in den Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) veröffentlicht.

Grundlage für molekulare Therapien

In Krebszellen findet man veränderte Ras-Proteine. Diese onkogen mutierten Ras-Proteine können nicht mehr durch das GAP-Protein abgeschaltet werden, so dass die Wachstumsprozesse außer Kontrolle geraten. Die Zellen wachsen ungebremst und schließlich entsteht ein Tumor. Ein Verständnis des Abschaltmechanismus auf der atomaren Ebene ist eine wichtige Voraussetzung dafür, gezielt nach kleinen Molekülen forschen zu können, mit denen man die Störung des Abschaltens in so genannten molekularen Therapieansätzen beheben kann.



Der Ras-GAP-Komplex in atomarer Auflösung. Der rote Arginin Finger drückt die Wassermoleküle aus der Bindetasche. Dabei wird die Entropie (Unordnung) erhöht.

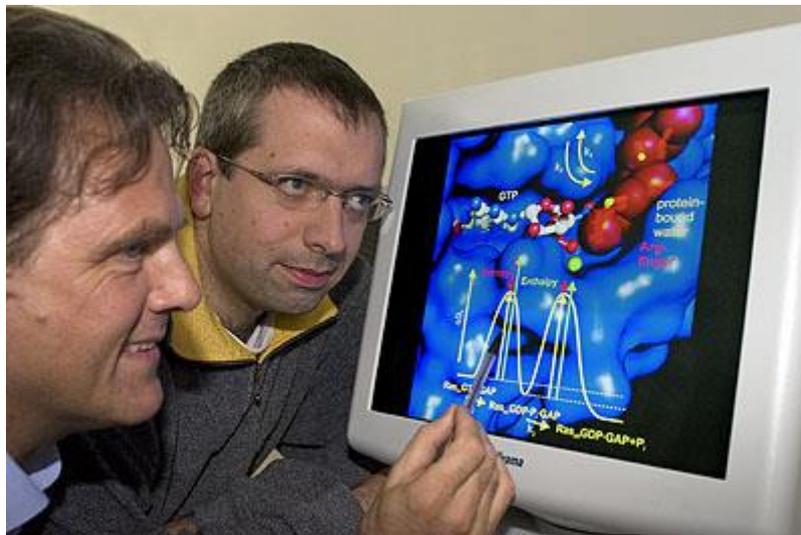
Protein-Katalyse beobachten

Nachdem der Konstruktionsplan für die Lebensprozesse, das Genom, entschlüsselt ist, wollen Forscher jetzt

herausfinden, wie die einzelnen Bauteile in der lebenden Zelle miteinander interagieren. Bei vielen Prozessen innerhalb von Zellen finden sich so genannten G-Proteine, zu denen auch Ras gehört, als wichtige regulierende Module, die Prozesse an- und abschalten können. Dabei zeigt sich, dass beim Abschalten der G-Proteine der "Arginin-Finger" der herunter regulierenden GAP-Proteine eine katalytische Rolle spielt. Alfred Wittinghofer hat die wichtige Rolle des von ihm benannten "Arginin-Fingers" für die Ras-Katalyse entdeckt. Aufbauend auf seinen Arbeiten konnten Carsten Kötting und Klaus Gerwert jetzt die einzelnen Schritte dieser Interaktion auflösen. Insbesondere konnten sie die Bewegung des entscheidenden "Arginin-Fingers" direkt beobachten.

"Arginin-Finger" drückt Wassermoleküle aus der Tasche

Messungen mit der zeitaufgelösten FTIR-Spektroskopie, trFTIR, zeigen, wie der positiv geladene "Arginin-Finger" in die negativ geladene GTP-Bindetasche des Ras-Proteins gezogen wird und dabei proteingebundene Wassermoleküle aus der engen Bindetasche drückt. Die Rolle der proteingebundenen und dann freigesetzten Wassermoleküle in einer Protein-Protein-Wechselwirkung konnte zum ersten Mal detailliert aufgeklärt werden und scheint auch für andere Protein-Protein-Wechselwirkungen exemplarisch zu sein, insbesondere bei der GTP- und ATP-Hydrolyse. "Dies ist ein wichtiger Schritt zu einem besseren Verständnis der Rolle der Wassermoleküle für die Protein-Proteinwechselwirkung", folgert Prof. Gerwert.



Klaus Gerwert und Carsten Kötting diskutieren an Hand der Computergrafik des Ras-GAP-Komplexes.

trFTIR löst Proteininteraktion auf

Die vibrationsspektroskopische Methode trFTIR war entscheidend für die Entdeckung. Prof. Gerwert konnte mit dieser mehrfach preisgekrönten und zuletzt mit dem Innovationspreis Ruhr gewürdigten Methode bereits die Reaktionsmechanismen von einigen Membran-Proteinen aufklären. Die aktuellen Arbeiten zeigen, dass auch Protein-Protein-Interaktionen räumlich und zeitlich mit höchstmöglicher Auflösung bestimmt und so das komplexe dynamische Wechselspiel der Proteine auf atomarer Ebene bestimmt werden können.

Arbeiten im Rahmen des SFB 642

Die Arbeiten wurden im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 642 "GTP und ATP abhängige Membranprozesse" (Sprecher: Prof. Dr. Klaus Gerwert) durchgeführt. Der SFB 642 wurde seit 2005 mit 5 Mio. Euro von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. Eine Verlängerung um vier Jahre ist beantragt und kürzlich positiv von externen Gutachtern der DFG evaluiert worden.

Titelaufnahme

Carsten Kötting, Angela Kallenbach, Yan Suveyzdis, Alfred Wittinghofer, and Klaus Gerwert: The GAP arginine

finger movement into the catalytic site of Ras increases the activation entropy. In: PNAS, April 29, 2008, vol. 105, Nr. 17, S. 6260-6265, <http://www.pnas.org/cgi/reprint/0712095105v1>

Weitere Informationen:

Prof. Dr. Klaus Gerwert

Dr. Carsten Kötting

Lehrstuhl für Biophysik

Tel: 0234/32-26641

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