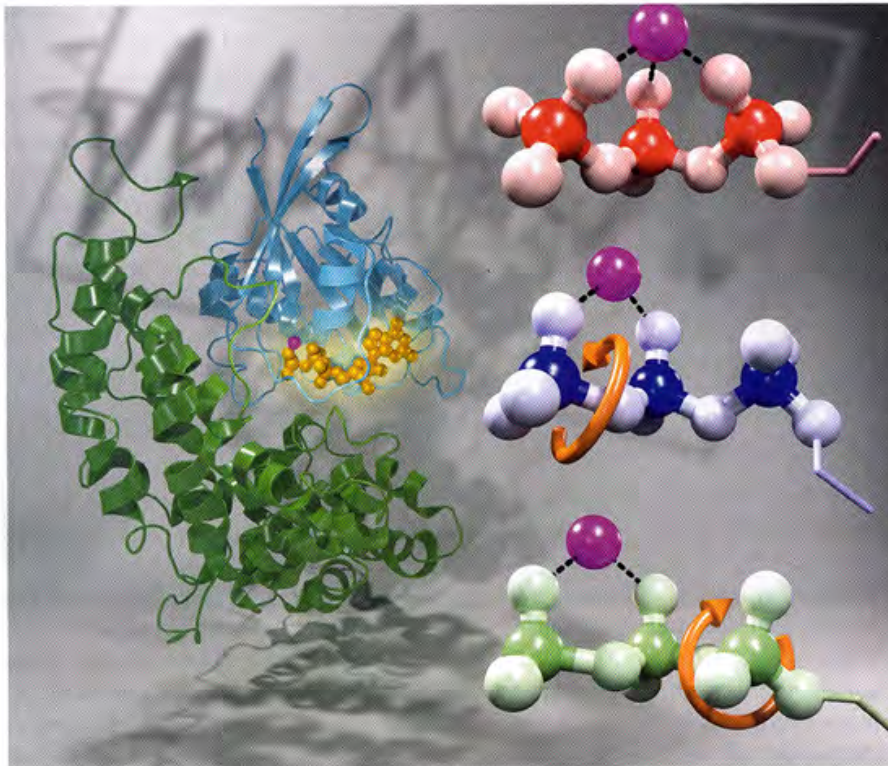


Forscher der Ruhr-Universität Bochum klären Katalyse-Mechanismus des Zellwachstumsproteins Ras auf. Die Nutzung in der Krebstherapie ist denkbar.

Wie eine Feder im Spielzeugauto



Proteine spannen eine Phosphatkette. Die Proteine Ras (blau) und GAP (grün) interagieren mit Guanosintri-phosphat (GTP, gelb) und Magnesium (rosa). Sie spannen die Kette aus drei Phosphatgruppen Schritt für Schritt so stark (rechts), dass sich die dritte Phosphatgruppe leicht von dem Rest der Kette löst.

Proteine beschleunigen bestimmte chemische Reaktionen in Zellen um ein Vielfaches. Den molekularen Mechanismus, mit dem das Protein Ras beschleunigt wird und somit das Zellwachstum bremst, beschreiben Biophysiker der Ruhr-Universität Bochum um Prof. Dr. Klaus Gerwert in der Online-Early Edition der Zeitschrift PNAS. Mit einer Kombination aus Infrarotspektroskopie und Computersimulationen zeigten sie, dass Ras eine Phosphatkette derart unter Spannung setzt, dass sich eine Phosphatgruppe besonders leicht ablösen lässt – die Bremse für das Zellwachstum. Mutiertes Ras ist an der Tumorbildung beteiligt, weil sich diese Reaktion verlangsamt und die Bremse für das Zellwachstum versagt. „Unsere Ergebnisse könnten helfen, kleine Moleküle zu entwickeln, die Ras-Proteine auf die richtige Geschwindigkeit zurücksetzen“, sagt Ger-

wert. „Solche Moleküle wären dann auch für die Krebstherapie interessant.“

An/Aus: Der Ras-Code

Ras schaltet das Zellwachstum ab, indem es eine Phosphatgruppe von dem kleinen gebundenen Guanosintri-phosphat, kurz GTP, ablöst. GTP besitzt drei miteinander verkettete Phosphatgruppen. In Wasser kann sich die dritte Phosphatgruppe spontan abspalten – auch ohne Hilfe von Ras. Dieser Prozess ist allerdings sehr langsam. Ras beschleunigt die Abspaltung um fünf Größenordnungen, ein zweites Protein, GAP, um weitere fünf. Wie es dazu kommt, haben die Bochumer herausgefunden.

Ras bringt die Kette der drei Phosphatgruppen am GTP in eine bestimmte Form. Es dreht die dritte und zweite

Phosphatgruppe so zueinander, dass sich die Kette spannt. „Ähnlich wie man eine Feder in einem Spielzeugauto durch Drehen einer Schraube aufzieht“, erklärt Gerwert. „Ras ist die Schraube, die Phosphatgruppen bilden die Feder.“ Das Protein GAP spannt die Feder noch weiter, indem es auch die erste Phosphatgruppe gegen die zweite dreht. Damit gelangt das GTP in einen so energiereichen Zustand, dass sich die dritte Phosphatgruppe leicht von der Kette lösen kann – so wie das Spielzeugauto nach Aufziehen der Feder spontan losfährt.

Quantenchemische Simulation

Die Ergebnisse erzielten die Bochumer Forscher mit der am Lehrstuhl Biophysik entwickelten zeitaufgelösten Fourier-Transform-Infrarot (FTIR)-Spektroskopie. Mit dieser Technik verfolgen die Wissenschaftler Reaktionen und Interaktionen von Proteinen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung; sehr viel präziser als mit einem Mikroskop. „Allerdings liefert die Spektroskopie nicht so schöne Bilder wie ein Mikroskop, sondern nur sehr komplexe Infrarotspektren“, erklärt Dr. Carsten Kötting. „Wie eine Geheimschrift muss man sie dekodieren.“ Dazu simulierte Till Rudack die Proteinreaktionen auf modernsten Computerclustern und berechnete die dazugehörigen Infrarotspektren.

Die molekulare Krebstherapie wird bereits bei Erkrankungen wie der chronisch myeloischen Leukämie in Form des Medikaments Gleevec angewandt. Ähnlich wirksame Moleküle sind gegen das mutierte Ras-Protein bisher nicht gefunden worden. „Da wir die Reaktionen des Ras-Proteins nun mit deutlich besserer Auflösung untersuchen können, keimt neue Hoffnung auf, das mutierte Molekül entschärfen zu können und den richtigen Rhythmus der Zelle wiederherzustellen“, so Gerwert.