

Frankfurt, den 14. März 2019

Sperrfrist: 14. März 2019, 14:00 Uhr

Hintergrundinformation zur Verleihung des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preises 2019 an Professor Dr. Franz-Ulrich Hartl und Professor Dr. Arthur L. Horwich

In Form gebracht

Neu-synthetisierte Proteine brauchen Hilfe, um in der Zelle ihre korrekte und energetisch günstige Form zu finden. Sie beherrschen das molekulare Origami nur mit Unterstützung von Faltungshelfern, die in verschiedenen Varianten vorkommen. Franz-Ulrich Hartl und Arthur L. Horwich haben diese Faltungsmaschinerie entdeckt, ihre Prinzipien entschlüsselt und deren Bedeutung für die Medizin aufgezeigt. Bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen verklumpen falsch gefaltete Proteine und lagern sich als Proteinmüll in der Zelle ab, etwa bei der Alzheimer Demenz, der Parkinson-Krankheit oder der Amyotrophen Lateralsklerose. Die beiden Preisträger arbeiten derzeit daran, zu verstehen, welche Rolle Faltungsfehler bei diesen Krankheiten spielen und was man dagegen tun kann.

Proteine sind die Arbeitspferde der Zelle, allerdings müssen sie dafür nicht nur korrekt zusammengebaut, sondern auch richtig gefaltet sein, denn sie funktionieren nur in ihrer korrekten dreidimensionalen Gestalt. Eine ordnungsgemäße Faltung ist allerdings angesichts der vielen Moleküle in der Zelle keine leichte Aufgabe. Eine Säugetierzelle enthält rund zehn- bis zwanzigtausend verschiedene Proteine, die in einer Gesamtkonzentration von 300 bis 400 Gramm pro Liter vorkommen. Das entspricht einer Proteinkonzentration, die fünfmal höher ist als die Proteinkonzentration im Blut. In diesem Gedränge können Proteine aufeinanderprallen oder bei der Faltung in einer energetisch ungünstigen Position steckenbleiben, aus der sie nicht mehr ohne weiteres herausfinden. In der Zelle herrschen nämlich Verhältnisse wie in einem vollbesetzten U-Bahn-Waggon. Nirgendwo ist Platz, sich ungestört zu drehen und zu wenden. Die von Hartl und Horwich entdeckten Chaperone

schirmen die langgestreckten Proteinketten von der Umgebung ab und geben ihnen dadurch Gelegenheit, sich schnell und ungestört auszurichten.

Erweiterung eines Dogmas

Die Entdeckungen der Preisträger waren zunächst alles andere als offensichtlich. Im Grunde dachte man in den 1980er Jahren, dass das Rätsel der Proteinfaltung bereits gelöst sei. Christian Anfinsen hatte zwanzig Jahre zuvor gezeigt, dass sich einige Proteine im Reagenzglas spontan und ohne Energieaufwand korrekt falten. Dafür erhielt er 1972 den Nobelpreis für Chemie. Die Aminosäure-Sequenz genügt – hieß das Dogma damals. Die Anfinsen-Doktrin sah vor, dass Proteine allein durch die in der Abfolge ihrer Aminosäuren enthaltene Strukturinformation zu ihrer korrekten dreidimensionalen Gestalt finden. Das ist zwar grundsätzlich richtig, aber in der Zelle deutlich schwerer umzusetzen. Zum einen ist da das Gedränge durch die hohe Proteinkonzentration. Proteine verlassen den Ort ihrer Synthese zudem als wachsende Proteinkette – sie quellen quasi aus dem Ribosom wie Zahnpasta aus der Tube. Dabei besteht die Gefahr, dass die wachsende Proteinkette verklebt, bevor die Synthese abgeschlossen ist. Vollständig falten kann sie sich erst, nachdem die letzte Aminosäure angehängt worden ist.

Es gab auch einige Experimente, die Zweifel an der Fähigkeit der Proteine schürten, sich in der Zelle ohne fremde Hilfe korrekt zu falten. Walter Neupert und Gottfried Schatz hatten gezeigt, dass Proteine nur im ausgestreckten Zustand in die Mitochondrien, die Kraftwerke der Zelle, einwandern können und danach neu gefaltet werden müssen – wie, das war gänzlich unklar. Costa Georgopoulos hatte des Weiteren nachgewiesen, dass Phagen – das sind Viren, die Bakterien befallen – keine neuen Phagen bilden können, wenn sie Bakterien infizieren, denen gewisse Proteine fehlen. Auch hier war die Identität dieser "Helfer" unbekannt. Zudem war auch das Enzym Rubisco, mit dem Pflanzen Sonnenlicht und Kohlendioxid in Biomasse und Sauerstoff umwandeln, offenbar auf ein Helferprotein bei der Assemblierung angewiesen.

Hartl untersuchte damals die biochemischen Mechanismen, mit denen Proteine in Mitochondrien transportiert werden, Horwich hielt bei der Bäckerhefe Ausschau nach einem Stamm, bei dem der Transport gestört ist. Eine Mutante ließ ihn aufhorchen. Er schloss sich mit Hartl zusammen, um herauszufinden, worin deren Defekt bestand. Bei dieser Mutante funktionierte das Protein nach dem Einwandern in die Mitochondrien nicht mehr. Was war durch die Mutation passiert? War der Transporter defekt oder war das Protein in der Membran steckengeblieben? Zusammen zeigten beide Preisträger, dass die von Horwich gefundene Mutante Proteine zwar im ausgestreckten Zustand in die Mitochondrien transportiert, dann aber nicht mehr in funktionstüchtige Eiweiße assemblieren konnte. Das durch die Mutation beeinträchtigte Gen musste also einen Prozess stören, der nach der Anfinsen-Doktrin eigentlich spontan und ohne fremde Hilfe ablaufen sollte. Weitere Experimente von Hartl und Horwich zeigten dagegen die Existenz einer Faltungshilfe, die offenbar durch die Mutation unbrauchbar geworden war. Sie erweiterten damit das Anfinsen-Dogma für die Zelle um die Existenz der Chaperone.

Schutz im Faltungskäfig

Horwich isolierte das mutierte Gen und zeigte, dass es dem bereits zuvor von einer anderen Arbeitsgruppe entdeckte hsp60-Gen entsprach. Nach und nach wurde dann klar, dass hsp60 Teil einer äußerst komplexen Faltungsmaschine ist, die mit kleineren Variationen bei allen

Lebewesen vorhanden ist und den Proteinen den nötigen Schutzraum bietet. Dabei verbraucht sie allerdings auch Energie. Dieser überlebenswichtigen Service ist für die Zellen also nicht zum Nulltarif zu haben.

Wie funktioniert hsp60? Hartl lieferte biochemische und elektronenmikroskopische Daten, Horwich zusammen mit Paul Sigler Röntgenstrukturbilder des Faltungsprozesses. Am Ende ergab sich folgendes Bild: Hsp60 gehört zu einem Faltungskäfig, der aus zwei übereinanderliegenden Ringen besteht, die wie Donuts aussehen. Der Hohlraum, der durch das Übereinanderliegen dieser Ringe entsteht, wird oben und unten mit einem Deckel verschlossen. Der Hohlzylinder erkennt die nicht gefalteten Proteine an ihren klebrigen, wasserabstoßenden Oberflächen, die bei korrekt gefalteten Proteinen nach innen gerichtet und durch die korrekte dreidimensionale Struktur verdeckt sind. Weil der Hohlzylinder selbst eine klebrige, wasserabstoßende Oberfläche hat, greift er nach den klebrigen Anteilen nicht gefalteter Proteine und zieht einzelne Proteinketten in den Hohlraum. Dann schließt sich der Deckel.

Mit dem Auflegen des Deckels verändert der Hohlzylinder seine Form. Er weitet sich und hält die ausgestreckte Proteinkette nicht mehr fest, sondern gibt ihr die Gelegenheit, sich frei und ohne den störenden Einfluss anderer Proteine nach allen Seiten zu drehen und zu falten. Nach einer Weile öffnet sich der Deckel wieder und das Protein wird nach draußen entlassen. Ist es noch nicht korrekt gefaltet, darf es zurück in den Hohlraum und erhält eine weitere Chance, seine finale energetisch günstige Gestalt anzunehmen. Das geschieht so lange, bis dass es seine korrekte Form gefunden hat oder als unbrauchbar aussortiert worden ist. Ist Letzteres der Fall, wird es geschreddert und die Aminosäuren werden von der Zelle wiederverwertet.

Aber nicht nur die Mitochondrien verwenden Faltungshelfer. Im Zytoplasma ist unter anderen Hsp70 aktiv. Auch dieses Chaperon bindet klebrige, wasserabstoßende Proteinketten. Hartl hat gezeigt, dass Hsp70 Teil einer Maschinerie ist, die wachsende Proteinketten bei der Synthese in Empfang nimmt und dafür sorgt, dass sie sich nicht verheddern, bevor sie Gelegenheit hatten, sich korrekt zu falten. Hsp70 trennt die klebrigen Teile voneinander und schirmt sie ab. Braucht das neu-synthetisierte Eiweiß weitere Hilfe bei der Faltung, dirigiert Hsp70 die ausgestreckte Kette über verschiedene Zwischenstufen zu einem Faltungskäfig im Zytoplasma, wo es sich dann in der Abgeschlossenheit des Hohlzylinders ausrichten kann.

Krank durch falsch gefaltete Proteine

Die Forschung der beiden Preisträger ist von hoher Relevanz für die Medizin. Falsch gefaltete Proteine bringen die Zelle in erhebliche Schwierigkeiten. Einerseits funktionieren sie nicht und kommen damit ihren Aufgaben in der Zelle nicht nach. Die Zelle leidet daher unter diesen Funktionsausfällen. Andererseits verklumpen falsch gefaltete Proteine, weil sich ihre klebrigen und wasserabstoßenden Oberflächen anziehen und verheddern. Auf diese Weise entstehen große Mengen an Aggregaten, die die Zelle nicht mehr auflösen kann. Bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen treten solche Aggregate in Form von Plaques oder anderen Ablagerungen auf. Etwa bei der Alzheimer-Demenz, der Chorea Huntington, bei Morbus Parkinson und Amyotropher Lateralsklerose. Hartl und Horwich wollen verstehen, warum Proteine bei diesen neurodegenerativen Krankheiten falsch gefaltet werden, welche toxischen Wirkungen diese falsch gefalteten Proteine in der Zelle haben und welche Rolle die Chaperone dabei spielen. Horwich untersucht dies bei der Amyotrophen Lateralsklerose, Hartl vor allem bei Morbus Parkinson, der Chorea Huntington und der Alzheimer-Demenz.

Beide Preisträger ermitteln zudem, ob die falsche Faltung bei diesen Krankheiten durch die Bildung von mehr Chaperonen verhindert werden kann. Vielleicht könnten mehr oder aktivere Faltungshilfen ein möglicher Therapieansatz bei diesen Erkrankungen sein.

Weitere Informationen

Alle Unterlagen der Pressemappe und Fotos der Preisträger sind unter www.paul-ehrlich-stiftung.de zur Verwendung hinterlegt. Der Abdruck ist kostenfrei. Die ausführlichen Lebensläufe, ausgewählte Veröffentlichungen und die Publikationslisten erhalten Sie von Dr. Hildegard Kaulen, Telefon: +49 (0) 6122/52718, E-Mail: h.k@kaulen.wi.shuttle.de