
Pressemitteilung

Frankfurt am Main, den 14. März 2019

Sperrfrist: 14. März 2019, 14:00 Uhr

Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preisverleihung 2019 in der Frankfurter Paulskirche
Begehrte Auszeichnung unterstreicht Bedeutung der Proteinfaltung für das Wohlergehen der Zelle

Falsch gefaltete Proteine sind eine Katastrophe für die Zelle. Sie funktionieren nicht und liegen als Proteinmüll überall herum. Franz-Ulrich Hartl und Arthur L. Horwich haben gezeigt, dass die Zelle viel Aufmerksamkeit darauf verwendet, Proteine in eine korrekte und energetisch günstige Form zu bringen. Das geschieht mit Hilfe von Faltungshelfern. Diese sorgen dafür, dass sich die langen Proteinketten nicht dauerhaft verheddern oder verkleben, bevor sie ihre korrekte Gestalt eingenommen haben. Falsch gefaltete Proteine sind ein wichtiges Merkmal vieler neurodegenerativer Erkrankungen.

FRANKFURT am MAIN. Der Deutsche Franz-Ulrich Hartl und der US-Amerikaner Arthur L. Horwich erhalten heute in der Frankfurter Paulskirche den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2019 für ihre bahnbrechenden Entdeckungen zu einer speziellen Form der zellulären Qualitätssicherung, der assistierten Proteinfaltung. Weil sich die Zelle keine Fehler im Protein-Inventar leisten kann, unterhält sie ein ganzes Arsenal an Faltungshelfern, die Proteine dabei unterstützen, rasch zu ihrer korrekten dreidimensionalen Gestalt zu gelangen. „Ohne richtige Form, keine korrekte Funktion: Dieses grundlegende Prinzip der Technik gilt auch für zelluläre Proteine“, schreibt der Stiftungsrat in seiner Begründung. „Wenn die dreidimensionale Form nicht stimmt, funktionieren Proteine nicht. Sie exponieren wasserabstoßende Seitenketten, die normalerweise verdeckt sind. Diese ziehen andere wasserabstoßenden Seitenketten an, verkleben und sorgen dafür, dass die Proteine aggregieren. Die Zelle verhindert dies durch Faltungshelfer, sogenannte Chaperone und Chaperonine“, so der Stiftungsrat weiter. „Hartl und Horwich haben wichtige Aspekte dieser Maschinerie entdeckt, sie entschlüsselt und deren Bedeutung für die Medizin aufgezeigt. Damit haben sie einen wichtigen Beitrag zum Verständnis neurodegenerativer Erkrankungen geleistet. Krankhafte Ablagerungen sind typisch für Alzheimer-Demenz, Morbus Parkinson

1

oder Amyotrophe Lateralsklerose“, sagt Professor Thomas Boehm über die Leistungen der beiden Preisträger. Boehm ist Direktor am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg und Vorsitzender des Stiftungsrates. Er wird den mit 120.000 dotierten Preis in der Paulskirche überreichen.

Das besondere Verdienst von Hartl und Horwich besteht nicht nur in der Entdeckung der Faltungshelfer und ihrer Funktionsweise, sondern auch darin, dass sie das Problem überhaupt gesehen und adressiert haben. Niemand interessierte sich in den 1980er-Jahre noch für Proteinfaltung, weil der Prozess seit der Verleihung des Nobelpreises an Christian Anfinsen 1972 als aufgeklärt galt. Anfinsen hatte gezeigt, dass entfaltete Proteine im Reagenzglas selbstständig und ohne fremde Hilfe wieder ihre korrekte dreidimensionale Gestalt annehmen. Das ist im Grundsatz richtig, aber in der Zelle nicht ohne Weiteres möglich. Es gab damals allerdings keinen Grund anzunehmen, dass die Zelle Hilfe bei der Faltung braucht. Stutzig wurden die Preisträger durch einen mutierten Stamm der Bäckerhefe, den Horwich entdeckt hatte und den beide gemeinsam untersuchten. Sie konnten zeigen, dass dieser mutierte Stamm Proteine zwar in einem ausgestreckten Zustand in einen der vielen Reaktionsräume der Zelle transportiert, danach aber nicht mehr rückfaltet.

Die beiden wiesen nach, dass das mutierte Protein Teil eines Faltungskäfigs ist, der bei allen Lebewesen nahezu identisch ist und dessen Betrieb viel Energie verschlingt. Dieser Faltungskäfig funktioniert wie eine Schublade. Die nicht gefalteten Proteine erhalten dort die Gelegenheit, sich alleine und ohne bedrängt zu werden, korrekt anzuordnen. Sie laufen dadurch nicht Gefahr, auf halbem Wege in einer ungünstigen Position steckenzubleiben und als Proteinmüll zu enden.

Wie erkennt der Faltungskäfig Eiweiße, die Unterstützung brauchen? Horwich konnte zusammen mit dem verstorbenen Strukturbiologen Paul Sigler durch Aufklärung der atomaren Struktur zeigen, dass die Innenseiten der Faltungskäfige mit wasserabstoßenden Seitenketten ausgekleidet sind. Diese Seitenketten greifen nach den wasserabstoßenden Seitenketten der nicht gefalteten Proteine und ziehen sie in den Käfig hinein. Dann schließt sich ein Deckel und die Proteinkette kann sich ungestört falten, bevor sich der Deckel wieder öffnet. Zu dieser Einsicht gelangten die Forscher unabhängig voneinander. Falls sich die Proteinkette in der kurzen Zeit im Käfig noch nicht korrekt ausgerichtet hat, wird sie über ihre wasserabstoßenden Seitenketten wieder eingefangen und erhält eine zweite Chance. Die Zelle verlässt sich aber nicht nur auf dieses Instrument. Hartl konnte zeigen, dass ein weiterer Faltungshelfer die wachsende Proteinkette direkt am Ort ihrer Synthese in Empfang nimmt und so abschirmt, dass sie sich nicht verheddert. Genügt diese Auffangarbeit nicht, um zur korrekten Gestalt zu gelangen, wird die Proteinkette zu einem Faltungskäfig im Zytoplasma dirigiert, um dort in Ruhe zur ihrer endgültigen Form zu gelangen.

Beide Preisträger arbeiten heute unabhängig voneinander über die Rolle der Chaperone bei neurodegenerativen Erkrankungen, Horwich bei der Amyotrophen Lateralsklerose, der Krankheit, unter der Stephen Hawking litt, Hartl über Morbus Parkinson und Chorea Huntington. Ein Ansatz der beiden besteht darin, die Menge an Faltungshelfern in der Zelle zu erhöhen. Die Idee dahinter ist, den typischen Ablagerungen bei diesen Krankheiten mit einer gesteigerten Aktivität der Faltungsmaschinerie entgegenzutreten. Es ist der Versuch, die Patienten durch weniger Proteinmüll vor den fatalen Symptomen ihrer Krankheit zu schützen. Bisher gibt es nur klinische Studien zu diesen Konzepten, noch keine zugelassenen Therapien.

Kurzbiographie Professor Dr. Franz-Ulrich Hartl

F.-Ulrich Hartl (62) ist Arzt und Biochemiker. Er studierte Medizin an der Universität Heidelberg und habilitierte im Fach Physiologische Chemie an der Universität München. Nach einem Forschungsaufenthalt an der Universität Kalifornien in Los Angeles wurde er Professor am „Memorial Sloan-Kettering Cancer Center“ und dem „Cornell Medical College“ in New York, später auch „Associate Investigator am Howard Hughes Medical Institute“. Seit 1997 ist Hartl Direktor am Max Planck Institut für Biochemie in München. Er wurde vielfach ausgezeichnet, unter anderem mit dem als Shortlist für den Nobelpreis geltenden „Albert Lasker Award for Basic Medical Research“.

Kurzbiographie Professor Dr. Arthur L. Horwich

Arthur L. Horwich (68), studierte an der Brown Universität Medizin und absolvierte eine Facharztausbildung zum Kinderarzt an der Yale Medical School. Danach arbeitete er drei Jahre am „Salk Institute for Biological Studies“, ehe er 1981 wieder an die Yale Universität zurückkehrte. Dort ist er seit 1984 Professor und gehört heute dem „Boyer Center for Molecular Medicine“ und dem „Department of Genetics“ an. Seit 1990 forscht er auch am „Howard Hughes Medical Institute“. Horwich ist ebenfalls vielfach ausgezeichnet worden. Einen Teil der Ehrungen erhielt er zusammen mit Hartl, so auch den Albert Lasker Award for Basic Medical Research“.

Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis

Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis wird traditionell an Paul Ehrlichs Geburtstag, dem 14. März, in der Frankfurter Paulskirche verliehen. Mit ihm werden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler geehrt, die sich auf den von Paul Ehrlich vertretenen Forschungsgebieten besondere Verdienste erworben haben, insbesondere in der Immunologie, der Krebsforschung, der Hämatologie, der Mikrobiologie und der Chemotherapie. Finanziert wird der seit 1952 verliehene Preis vom Bundesgesundheitsministerium, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. und durch zweckgebundene Spenden folgender Unternehmen, Stiftungen und Einrichtungen: Christa Verhein Stiftung, Else Kröner-Fresenius-Stiftung, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, C.H. Boehringer Sohn AG & Co. KG, Biotest AG, Hans und Wolfgang Schleussner-Stiftung, Fresenius SE & Co. KGaA, F. Hoffmann-LaRoche Ltd., Grünenthal Group, Janssen-Cilag GmbH, Merck KGaA, Bayer AG, Holtzbrinck Publishing Group, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, die Baden-Württembergische Bank, B. Metzler seel. Sohn & Co. und die Goethe-Universität. Die Preisträger werden vom Stiftungsrat der Paul Ehrlich-Stiftung ausgewählt. Eine Liste der Stiftungsratsmitglieder ist auf der Internetseite der Paul Ehrlich-Stiftung hinterlegt.

Die Paul Ehrlich-Stiftung

Die Paul Ehrlich-Stiftung ist eine rechtlich unselbstständige Stiftung, die treuhänderisch von der Vereinigung von Freunden und Förderern der Goethe-Universität verwaltet wird. Ehrenpräsident der 1929 von Hedwig Ehrlich eingerichteten Stiftung ist Professor Dr. Peter Strohschneider, Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der auch die gewählten Mitglieder des Stiftungsrates und des Kuratoriums beruft. Vorsitzender des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung ist Professor Dr. Thomas Boehm, Direktor am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg, Vorsitzender des Kuratoriums ist Professor Dr. Jochen Maas, Geschäftsführer Forschung & Entwicklung, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Prof. Dr. Wilhelm Bender ist in seiner Funktion als Vorsitzender der Vereinigung von Freunden und Förderern der Goethe-Universität zugleich Mitglied des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung. Die Präsidentin der Goethe-Universität ist in dieser Funktion zugleich Mitglied des Kuratoriums.

Weitere Informationen

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