

---

presse-info • presse-info • presse-info • presse-info • presse-info

---

Frankfurt am Main, den 13. März 2012

## **Hintergrundinformation zur Verleihung des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter Preises 2012 an Professor Dr. Peter Walter**

### **Qualitätssicherung bei der Faltung von Eiweißen im Endoplasmatischen Retikulum**

FRANKFURT am MAIN. Wie gelangen Proteine an ihrem Bestimmungsort? Wie entscheiden Zellen über die Anzahl der vorhandenen Organellen? Und: Was tun sie, wenn die Faltung frisch synthetisierter Proteinketten zu dreidimensionalen Eiweißen ins Stocken geraten ist? Das sind Fragen, die Professor Dr. Peter Walter von der University of California in San Francisco, USA, über die Jahre hinweg beantwortet hat. Weil ein Großteil der Proteinbiosynthese unter Beteiligung des Endoplasmatischen Retikulums abläuft, hat sich der Biochemiker vor allem mit diesem Organell beschäftigt. Das auch als ER bezeichnete Membransystem besteht aus flachen Schläuchen und Hohlräume und geht in die Hülle des Zellkerns über. Jedes Eiweiß, das in eine Zellmembran eingebaut oder nach außen abgegeben wird, erhält im ER seine endgültige dreidimensionale Gestalt und bekommt dort auch durch das Anhängen von Zuckerresten seinen letzten Feinschliff. Gerät dieser Prozess des Faltens und Dekorierens ins Stocken, gerät die Zelle in eine prekäre Situation, da ihr Nachschub an funktionstüchtigen Proteinen nicht mehr garantiert ist. Sie läuft Gefahr, wichtige biochemische Prozess nicht mehr ausführen zu können. Zirka ein Drittel aller in der Zelle synthetisierten Proteine nehmen ihren Weg über das ER. Die Zelle braucht deshalb eine beträchtliche ER-Kapazität und muss auf Engpässe und Staus bei der Faltung der Eiweiße zügig reagieren und ihr Instrumentarium aufstocken können. Gelingt ihr das nicht, muss sie den Weg in den programmierten Selbstmord antreten.

#### **SRPs schleppen Ribosomen zum ER**

Professor Peter Walter hat zunächst geklärt, wie die Eiweiße zum und ins ER gelangen. Sein Name steht für die Entdeckung des Signalerkennungspartikels (englisch: „signal recognition particle“, SRP). Die Proteinbiosynthese beginnt an den freien Ribosomen im Zytoplasma. Eiweiße, die im ER gefaltet und mit Zuckerresten beladen werden, besitzen eine Signalsequenz, die bei der Proteinbiosynthese als erstes entsteht. Diese Signalsequenz funktioniert wie eine Postleitzahl und spezifiziert den Bestimmungsort, etwa das Endoplasmatische Retikulum. Die von Professor Walter entdeckten SRPs erkennen die Signalsequenz, binden daran und stoppen die noch laufende Proteinbiosynthese. Die SRPs schleppen das Ribosom dann mit der gebundenen Botenribonukleinsäure und der noch kurzen Eiweißkette zur ER-Membran. Dort hängt sich das SRP an den SRP-Rezeptor, worauf das Ribosom mit einem tunnelbildenden Komplex in Kontakt treten kann. Die Proteinbiosynthese wird wieder aufgenommen und die wachsende Proteinkette durch den Tunnel in das Innere des ERs geschleust, wo sie dann zu einem dreidimensionalen Protein gefaltet und mit

Zuckerketten beladen wird. Proteine, die in die Membran eingebaut werden, enthalten spezielle Signale, die den Tunnel zur Seite hin öffnen, damit die Eiweiße in die Membran entlassen werden können. SRPs kommen bei allen Lebewesen vor, allerdings variiert deren Zusammensetzung bei Pro- und Eukaryonten. Die SRPs der Säugetiere bestehen aus sechs Proteinen und einer 7SL-RNA. Zunächst waren von Walter nur die sechs Proteine entdeckt worden. Später stellte sich heraus, dass auch eine RNA zu dem Komplex gehört. Deshalb wurde der ursprüngliche Name von Signalerkennungsproteinen in Signalerkennungspartikel geändert. Professor Walter hat die SRPs als Doktorand im Labor von Professor Dr. Günter Blobel (Nobelpreis 1999) an der Rockefeller Universität in New York isoliert. Seine Veröffentlichung erschien 1980 in den „Proceedings“ der amerikanischen National Academy of Sciences (Bd. 77, S. 7112). Später hat er in vielen weiteren Experimenten die Struktur und die Funktion dieser Partikel genauer charakterisiert.

### **Wie Stress im ER registriert wird**

Anfang der 1990er Jahre entdeckte Walter drei Eiweiße, die zur sogenannten „Unfolded Protein Response“ gehören, oder kurz UPR. Die Zelle erkennt mit deren Hilfe, dass die Faltung der Eiweiße ins Stocken geraten ist und dass die Arbeitsleistung des ERs gesteigert werden muss. Vielzellige Lebewesen können auf verschiedene Weise reagieren. Sie können zum Beispiel ihre Kapazitäten aufstocken und neues ER bilden oder sie können die Proteinbiosynthese drosseln und an die vorhandenen Kapazitäten anpassen. Einzellige Lebewesen wie die Hefe können nur ihr Instrumentarium aufstocken. Die von Peter Walter in der Hefe entdeckten Eiweiße IRE1, HAC1 und RLG1 sind an diesem Prozess beteiligt. IRE1 ist ein Enzym in der ER-Membran. Es besitzt zwei Funktionen und kann als sogenannte Kinase arbeiten und Phosphatgruppen verteilen und es kann als RNase arbeiten und Ribonukleinsäuren zurechtschneiden. Außerdem erkennt der ins Innere des ERs ragenden Teil von IRE1, ob sich dort zu viele noch nicht gefaltete Eiweißketten angesammelt haben. Wird ein solcher Stau registriert, lagern sich mehrere IRE1-Moleküle zu einem größeren Komplex zusammen und hängen mit ihrer Kinase-Aktivität Phosphatgruppen an den ins Zytoplasma liegenden Teil des Komplexes an. Dadurch wird dieser Teil zu einer aktiven RNase. Diese stutzt eine vor Ort liegende Botenribonukleinsäure so zurecht, dass daraus eine gebrauchsfähige Bauanleitung für einen Transkriptionsfaktor wird. Mit dessen Hilfe wird dann die Synthese von neuem ER und neuem ER-Instrumentarium in Gang gesetzt. Bei Hefen heißt dieser Transkriptionsfaktor HAC1, bei Vielzellern XBP1. Das dritte Protein, das Professor Peter Walter Anfang der 1990er Jahre entdeckt hat - das RLG1 – ist eine Ligase. Dieses Enzym setzt die von der IRE1-RNase zurechtgestutzte Bauanleitung für HAC1 zu einem einheitlichen Leseraster zusammen. Normalerweise entstehen gebrauchsfähige Botenribonukleinsäuren sofort nachdem sie von der DNA abgelesen worden sind an sogenannten Spleißosomen. Peter Walter und seine Kollegen haben mit der RNase-Aktivität von IRE1 einen völlig neuen Weg des Zurechtstutzens entdeckt (Übersicht in: Science, Bd. 334, S. 1081.)

### **Weitere Optionen bei Vielzellern**

Vielzeller verlassen sich bei einem Stau im ER aber nicht nur auf die drei Enzyme wie die Hefen, sondern können auf zwei weitere Prozesse zurückgreifen. An einem Prozess ist das Protein PERK beteiligt, an dem anderen das Protein ATF6. Beide Eiweiße erkennen ebenfalls, ob sich nicht gefaltete Proteine im ER angesammelt haben. PERK ist – wie IRE1 – eine Kinase. Wenn die Lage im ER prekär geworden ist, lagert es sich zu größeren Komplexen zusammen und belädt sich selbst und ein am Start der Proteinbiosynthese beteiligtes Eiweiß mit Phosphatgruppen. Die Eiweißsynthese wird dadurch gedrosselt. Über

diesen Schritt greift PERK direkt in die Neusynthese der Eiweiße ein und passt deren Produktion an die vorhandenen ER-Kapazitäten an. Bei der dritten Interventionsstrategie wird das Protein ATF6 über den Golgi Apparat ins Rennen geschickt. Dieses Eiweiß ist ebenfalls ein Transkriptionsfaktor und kann wie HAC1 oder XBP1 die Aufstockung des ERs vorantreiben. Mit diesen drei Interventionsstrategien versucht die Zelle wieder ein biochemisches Gleichgewicht herzustellen. Alles andere wäre ihr Ende.

### **Weitere Informationen**

Den ausführlichen Lebenslauf, ausgewählte Publikationen, die Publikationsliste und ein Foto des Preisträgers erhalten Sie in der Pressestelle der Paul Ehrlich-Stiftung (c/o Dr. Monika Mölders, Roche Diagnostics GmbH, Telefon: +49 621 759 4746, Telefax: +49 621 759 6074, Email: Paul-Ehrlich-Stiftung@pww.uni-frankfurt.de) und unter [www.paul-ehrlich-stiftung.de](http://www.paul-ehrlich-stiftung.de)

Zusätzliche Informationen finden Sie unter <http://walterlab.ucsf.edu>