



PRESSEINFORMATION

FORSCHUNG

Flexibel in Form für die DNA – Bindungsmodell eines Enzyms aufgeklärt

München, 14. Februar 2008 — Für viele essentielle Prozesse der Zelle müssen sich Enzyme entlang der DNA bewegen. Im Zellkern höherer Organismen liegt das fadenförmige Erbmolekül aber dicht gepackt und assoziiert mit Proteinen vor. Bestimmte zelluläre Faktoren räumen diese Hindernisse aus dem Weg und erleichtern damit den Zugang zur DNA. Enzyme der Swi2/Snf2-Superfamilie etwa sind dazu in der Lage. Diese Moleküle sind auch aus medizinischer Sicht interessant, weil sie in defekter Form zu Leiden wie dem neurodegenerativen Cockayne-Syndrom führen können. Ein Forscherteam vom Department für Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München um Professor Jens Michaelis und Professor Karl-Peter Hopfner hat nun die Arbeitsweise eines Swi2/Snf2-Mitglieds untersucht. Das Projekt wurde auch von den beiden Exzellenzclustern „Center for Integrated Protein Science Munich (CIPSM)“ und „Nanosystems Initiative Munich (NIM)“ unterstützt. Wie in der online-Ausgabe des Fachmagazins „Nucleic Acids Research“ berichtet, liegt das Enzym in mindestens zwei unterschiedlichen Konformationen, also strukturellen Anordnungen, vor. Insgesamt lassen die Daten auf ein Vorgehen des Enzyms mit verschiedenen Stufen schließen, was sich als Modell möglicherweise auf verwandte Moleküle übertragen lässt.

DNA wird oft in ihrer strukturell genau definierten Form als Chromosomen dargestellt, obwohl es nur vor und während der Zellteilung in dieser Gestalt vorliegt. Meist füllt die DNA den Zellkern als Chromatin, eine amorphe Masse aus hoch strukturiertem Erbmolekül, mit dem verschiedene Proteine assoziieren. So wickelt sich die fadenförmige DNA um Histonproteine und bildet mit diesen größere Untereinheiten, die Nukleosomen. Swi2/Snf2-Enzyme gehören zu einer evolutionären Familie von molekularen Maschinen, die Komplexe aus DNA und Proteinen lösen können. Dies dient meist dazu, die DNA für zelluläre Prozesse wie die Transkription oder Abschrift, die Replikation oder Verdopplung, und die Reparatur des Erbmaterials zugänglich zu machen.

Luise Dirscherl (Leitung)

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706
Telefax +49 (0)89 2180 - 3656
dirscherl@lmu.de

Infoservice:
+49 (0)89 2180 - 3423

Geschwister-Scholl-Platz 1
80539 München
presse@lmu.de
www.lmu.de

Kommunikation und Presse

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706
Telefax +49 (0)89 2180 - 3656
dirschler@lmu.de

Infoservice:
+49 (0)89 2180 - 3423

Vor wenigen Jahren erst gelang Hopfner und seinem Team die Bestimmung der Kristallstruktur der katalytischen Domäne eines Swi2/Snf2-Enzyms, des eigentlich enzymatisch aktiven Zentrums also. Dabei zeigte sich, dass Swi2/Snf2-Enzyme unter Energieverbrauch an der so genannten kleinen Furche, das ist eine Seite der DNA, entlanglaufen. Diese Aktivität erzeugt vermutlich ein „Drehmoment“, das die DNA von den assoziierten Proteinen trennt.

Die Energie für diesen Vorgang stammt aus der Spaltung des energiereichen ATP-Moleküls durch die Swi2/Snf2-Enzyme, die damit als so genannte ATPasen wirken. Unklar war allerdings, wie die durch Energieumsatz verursachten strukturellen Änderungen aussehen, die letztlich den Motor antreiben. In der vorliegenden Studie untersuchten die Forscher deshalb die katalytische Domäne einer Swi2/Snf2-ATPase mit dem langen Namen „Sulfolobus solfataricus Rad54 homologue“, kurz SsoRad54cd. Zum Einsatz kam dabei unter anderem der so genannte „Fluorescence resonance energy transfer (FRET)“, der relative Abstände zwischen zwei fluoreszierenden Farbstoffen auf kleinster Skala bestimmen kann. Sind die Farbstoffe an biologische oder chemische Strukturen gekoppelt, lässt sich so auf deren Entfernung rückschließen.

„Wir konnten zeigen, dass das Enzym in mindestens zwei Konformationen vorkommt“, so Michaelis. „Nach der Bindung an die DNA geht die offene Konformation in die geschlossene über. Sobald dann aber ATP gebunden hat, erfolgt keine Änderung mehr bis das energiereiche Molekül gespalten ist. Wichtig für die Funktion des Enzyms ist jedoch, dass dieses zu jedem Zeitpunkt eine hohe Flexibilität aufweist. Dies konnte in Experimenten an einzelnen Proteinmolekülen direkt beobachtet werden.“ Insgesamt deuten die Daten auf ein Vorangehen des Enzyms, das verschiedene Stufen beinhaltet. Das neu präsentierte Modell kann nun möglicherweise auch auf andere Swi2/Snf2-Mitglieder übertragen werden.

Publikation:

„Conformational changes of a Swi2/Snf2 ATPase during its mechano-chemical cycle“,

Robert Lewis, Harald Dürr, Karl-Peter Hopfner and Jens Michaelis

„Nucleic Acids Research“, online seit 12. Februar 2008

doi:10.1093/nar/gkn040

Ansprechpartner:

Professor Dr. Jens Michaelis

Department für Chemie und Biochemie der LMU

Tel.: 089 / 2180 - 77561

Fax: 089 / 2180 - 77560

E-Mail: jens.michaelis@cup.uni-muenchen.de

Web: www.cup.uni-muenchen.de/pc/michaelis