

Kollabierende Proteine

Falsch gefaltete Proteine können ihre Funktion im Körper nicht erfüllen und lösen im schlimmsten Fall Krankheiten wie Alzheimer aus. Mit bahnbrechenden Methoden erforscht der Biochemiker Ben Schuler die Proteinfaltung.

Die Diagnose Alzheimer ist für Betroffene ein schwerer Schlag. Bis heute gilt die Krankheit als unheilbar. Alzheimer entsteht dadurch, dass sich Proteine im Gehirn falsch falten. Um unter anderem die Entstehung von Alzheimer besser zu verstehen, untersucht der Biochemiker Ben Schuler die Faltungsvorgänge von Proteinen. Viele dieser Vorgänge sind bisher nicht untersucht worden, weil herkömmliche Methoden an Grenzen stossen. Der Grund: Bei klassischen Experimenten mit Küvetten voller Proteine gehen Informationen verloren. Die Proteinmoleküle in den Küvetten verhalten sich nämlich meist asynchron und können untereinander Wechselwirkungen eingehen – dadurch entsteht ein wirres Durcheinander. Dieses Problem lässt sich durch die Beobachtung einzelner Moleküle umgehen. Deshalb hat sich der sechsunddreissigjährige Ben Schuler auf Einzelmolekülforschung spezialisiert. Sein Vorgehen: Mittels Farbstoffen entlockt er den sich faltenden Proteinen Informationen, die er mit teils selbst gebauten, hochkomplexen Apparaturen einfängt. Für seine innovative Forschung wurde dem jungen Wissenschaftler im letzten Januar ein mit 2,1 Millionen Franken dotierter ERC Starting Grant vom Europäischen Forschungsrat zugesprochen.

Schulers Grundlagenforschung generiert neues Wissen über wichtige Bestandteile unseres Körpers, die zentrale Lebensfunktionen ausüben und tagtäglich in unseren Zellen neu gebildet werden. Am Anfang sind alle Proteine lange Molekülketten, die rasch in sich zusammenfallen – sie kollabieren. Nach diesem Kollaps bilden Proteine ihre dreidimensionale Struktur, sie falten sich. Erst jetzt sind sie funktionstüchtig. Wie dies im Detail geschieht, ist allerdings noch weitgehend unbekannt. Deshalb lautet eine zentrale Frage, die Schuler und sein Team beschäftigt: Wie findet ein Protein seine dreidimensionale Struktur? Wenn zwei Proteinketten identisch aufgebaut sind, falten sie sich zur gleichen Endstruktur – der Aufbau bestimmt somit den Faltungsvorgang. «Wir suchen nach allgemein gültigen Grundmustern korrekter Proteinfaltung», erklärt Ben Schuler.

Das Grundmuster der falschen Faltung bei Alzheimer kennt man bereits: Irrtümlich wird ein Stück eines sich faltenden Proteins abgespalten, das so genannte A β -Peptid. Dieses Protein-Teilstück besteht aus rund vierzig Aminosäuren. Es hat eine starke Neigung, mit anderen Alzheimer-Peptiden zu verklumpen. Dadurch entstehen so genannte Fibrillen. Eindrücklich demonstriert Schuler am Computer-Bildschirm, wie sich solche Fibrillen bilden: Im Zeitraffer wachsen dort unzählige faserartige Strukturen – der Vorgang dauert im Labor ein paar Stunden, im menschlichen Organismus Jahrzehnte. «Die Hypothese ist, dass solche Fibrillen oder ihre Vorstufen zu einem Absterben der Nervenzellen führen», kommentiert Schuler den Kurzfilm, «doch weshalb dies so ist, wissen wir noch nicht.» Schuler vermutet, dass sich die Peptide an den Membranen der Gehirnzellen anlagern. Dort finden sie einander in hoher Dichte und können Fibrillen bilden. Um mehr über deren Entstehung herauszufinden, benutzt Schuler fluoreszierende Farbstoffe.

Nicht nur an Alzheimer-Fibrillen kommt Fluoreszenz zum Einsatz. Auch die korrekte Faltung eines Proteins wird damit sichtbar. Das Prinzip: Farbstoff-Moleküle werden ans Protein gebunden und durch einen Laser in einen angeregten Zustand gebracht. Wenn sie wieder in den Grundzustand zurückfallen, senden sie ein Fluoreszenz-Photon aus, das die Forscher einfangen. Der Trick: Schuler bestückt seine Proteine mit zwei verschiedenen Farbstoffen – Grün am einen Ende und Rot am andern. Der grüne Farbstoff kann entweder selber leuchten oder seine Energie auf den roten übertragen, der dann ein rotes Photon aussendet. Dieser Vorgang ist stark abstandsabhängig. Liegen die Farbstoffe weit auseinander, leuchtet nur Grün. Wenn sich ein Protein aber faltet, verkürzt sich der Abstand zwischen den beiden farbstoffbestückten Enden. Je näher sie einander kommen, desto häufiger geschieht die Energie-Übertragung von Grün auf Rot. Je mehr der rote Farbstoff leuchtet, desto schwächer wird Grün. «Förster resonance energy transfer» (FRET) heisst diese biophysikalische Methode. Die dabei entstehenden Farbveränderungen sind messbar und lassen Rückschlüsse auf die Faltungsvorgänge zu. Um FRET für die Entwirrung des molekularen Durcheinanders nutzen zu können, setzt Schuler die Einzelmolekülfluoreszenz-Spektroskopie ein: die Farbstoffe eines einzelnen Proteins werden durch einen Laser angeregt, und die abgegebenen Photonen werden mit hochempfindlichen Detektoren eingefangen.

Dank der Arbeiten von Ben Schuler ist es heute möglich, das Faltungsverhalten von einzelnen Proteinmolekülen zu erforschen. Das Non-plus-ultra wäre aber die Faltungsforschung in einer lebenden Zelle und an sehr grossen, komplexen Proteinen, meint Schuler. Und natürlich will er auch mehr über Vorgänge erfahren, die als Ursache für Alzheimer gelten. Dieses Wissen kann mithelfen, eine Therapie für Alzheimer-Patienten zu entwickeln. «Eine konkrete Therapie ist bisher schwierig, auch wenn es prinzipiell viele Möglichkeiten gibt, Alzheimer zu bekämpfen», sagt der Biochemiker. «Man könnte die Abspaltung der Alzheimer-Peptide bei der Proteinfaltung verhindern, ihre Verklumpung zu Fibrillen unterbinden oder diese Klumpen wieder auflösen. Aber wenn man die molekularen Ursachen kennt, erhöht das die Chancen, an der richtigen Stelle einzugreifen.»

Carole Enz

Proteinfaltung

PROJEKT

Viele Vorgänge bei der Proteinfaltung sind bisher aus technischen Gründen wenig untersucht. Der Biochemiker Ben Schuler hat dank der Kombination von biochemischen Methoden und spektroskopischen Hightech-Geräten einen Durchbruch erzielt. Mittels Einzelmolekülmessungen ist es ihm gelungen, bahnbrechende Erkenntnisse über korrekte und falsche Faltungsvorgänge zu gewinnen. Seine Projekte sind international eng vernetzt und liefern Grundlagen zum besseren Verständnis von Krankheiten wie Alzheimer oder Chorea Huntington.

ZUSAMMENARBEIT

University of California (Prof. Everett Lipman)

Lawrence Livermore National Laboratory (Dr. Olgica Bakajin)

Universität Düsseldorf (Prof. Claus Seidel)

Max-Planck-Institut Göttingen (Dr. Helmut Grubmüller)

FINANZIERUNG

Schweizerischer Nationalfonds, National Center of Competence in Research (NCCR) for

Structural Biology, Volkswagen-Stiftung, Human Frontier Science Program

VERANTWORTLICH

Prof. Ben Schuler, Biochemisches Institut der Universität Zürich

E-MAIL

schuler@bioc.unizh.ch

WEBSITE

www.bioc.unizh.ch/schuler