

Ein Portier in der Bakterienmembran

Glücklicherweise gibt es sie, die Membran. Sie trennt bei einer Zelle das Innen vom Außen und trägt dafür Sorge, dass Kostbares nicht hinaus- und Giftiges nicht hineingerät. Membranproteine leisten dabei eine beachtliche Arbeit, denn sie müssen Stoffe von der einen auf die andere Seite der Grenze schaffen. Dies geschieht bei Bakterien und Menschen in ziemlich ähnlicher Weise. Prof. Dr. Hans-Georg Koch vom Institut für Biochemie und Molekularbiologie an der Universität Freiburg hat mit seinem Team herausgefunden, wie Transportkanäle entstehen und wie dabei die beteiligten Proteine mittels Helfer in die Membran eingebaut werden.

Sie sind stäbchenförmig, ein bis zwei Mikrometer klein, und sie leben bevorzugt in unserem Darm: *Escherichia coli*, der Modellorganismus der Biologen, wenn es um Bakterienforschung geht. Höhere Zellen wie die der Eukaryonten, zeigen eine effektive Aufgabenteilung: Nährstoffaufnahme und Kommunikation findet überwiegend in der Cytoplasmamembran statt, Energiegewinnung in der Mitochondrienmembran und Signaltransduktion zum Beispiel in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums sowie des Zellkerns.

Bakterien besitzen nur eine Membran, an der sämtliche Prozesse erfolgen. Während die Menschengzelle alles wunderbar in Reaktionsräume innerhalb der Organellen gegliedert hat, gibt es jedoch auch in Prokaryonten wie *E. coli* eine Organisation. „Früher dachte man, dass Bakterien ein Sack voller Enzyme sind, in denen enzymatische Reaktionen zufällig stattfinden“, erzählt Prof. Dr. Hans-Georg Koch vom Institut für Biochemie und Molekularbiologie an der Universität Freiburg, „mittlerweile weiß man, dass auch sie intrazelluläre Organisationen haben, die nur oft licht- und auch elektronenmikroskopisch nicht sichtbar sind.“

Kein Sack voller Enzyme



Arbeitet mit Bakterienmembranen: Prof. Dr. Hans-Georg Koch © privat

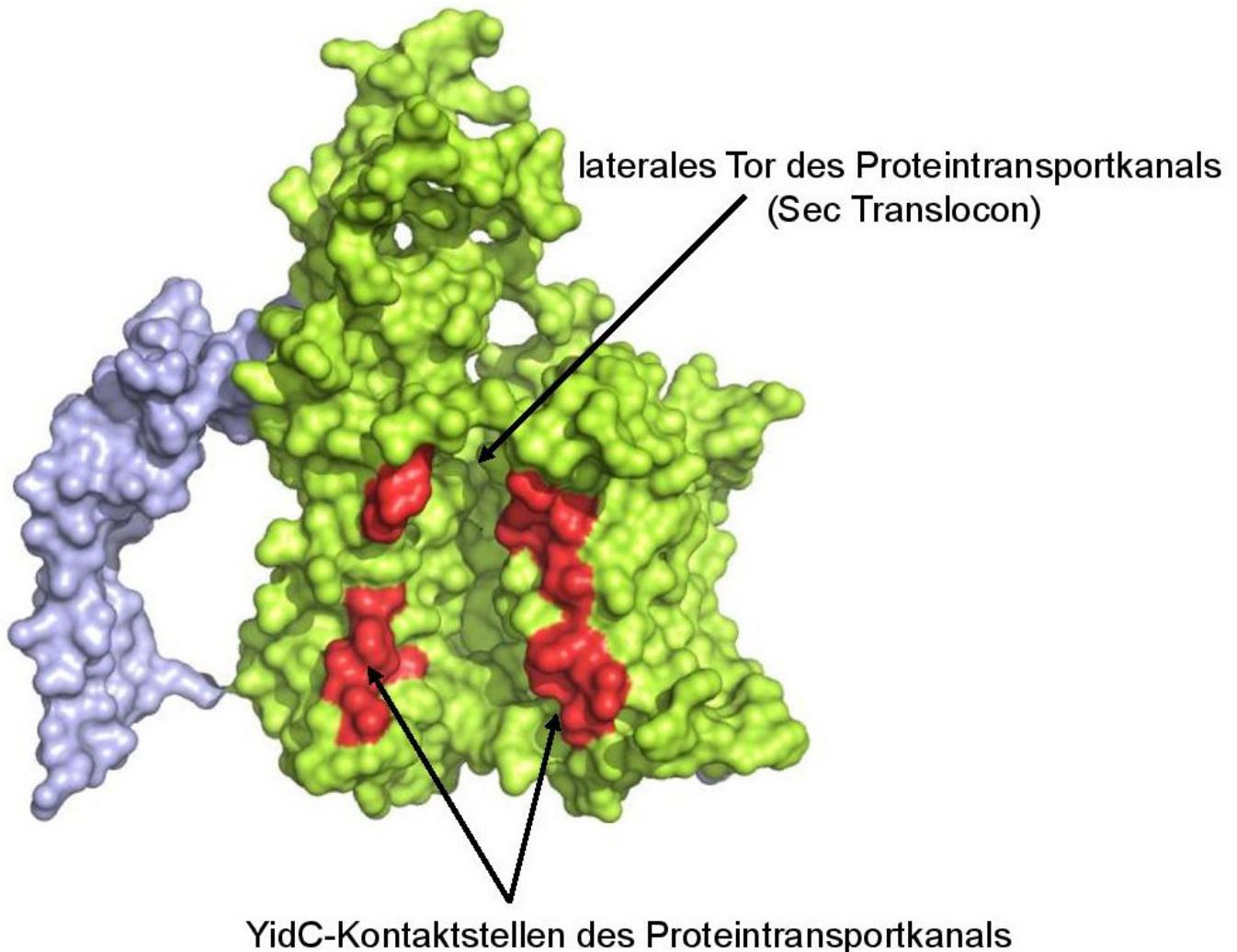
Mit den klassischen Methoden der Biologie seien diese Strukturierungen nur schwer zu erfassen, da sie unterhalb der Auflösungsgrenze lägen, so Koch. Aber auch bei den kleinen Darmbewohnern gibt es manche Reaktionen nur in bestimmten Teilen der Membran, in der sich spezielle Enzyme und Membranproteine häufen. „Bakterien wie *E. coli* produzieren etwa 4.000 verschiedene Proteine, von denen ungefähr ein Drittel das Cytoplasma verlassen, weil sie in die Membran eingebaut werden oder durch sie hindurch müssen“, bemerkt der Biochemiker.

Immerhin 30 bis 40 Prozent der Cytoplasmamembran bestehen aus Proteinen, die in eine Doppelschicht aus Phospholipiden eingebettet oder mit ihr assoziiert sind. Proteine zur Energiegewinnung etwa, die in der Atmungskette zu großen Komplexen zusammengesetzt werden und für die Bildung von ATP (Adenosintriphosphat) in jeder lebenden Zelle zuständig sind. „Damit ein Membranprotein in der Membran verankert werden kann, muss es natürlich erst einmal dort reinkommen“, zeigt der Experte.

Auch hierfür sind wiederum Membranproteine verantwortlich, sogenannte Translokasen, die als

Transportschleusen für andere Proteine wirken. Allerdings müssen diese Translokasen kontrolliert werden, die Zelle muss sie öffnen und schließen können, und die Zelle muss die richtigen Substrate für die jeweiligen Translokasen auswählen. Diese Auswahl erfolgt über spezifische Erkennungssequenzen, Ladung und Größe der Proteinsubstrate.

Verschiedene Wege für verschiedene Proteine

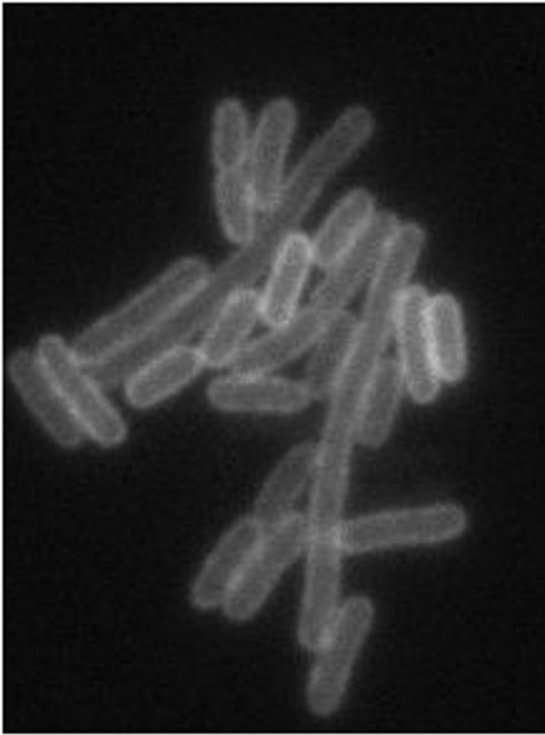


Dreidimensionale Struktur der Sec-Translokase. Das Helferprotein YidC bindet spezifisch an das laterale Tor des Kanals (Bindestellen rot), durch das Membranproteine in die Lipidschicht der Membran gelangen. © Prof. Dr. Hans-Georg Koch, Universität Freiburg

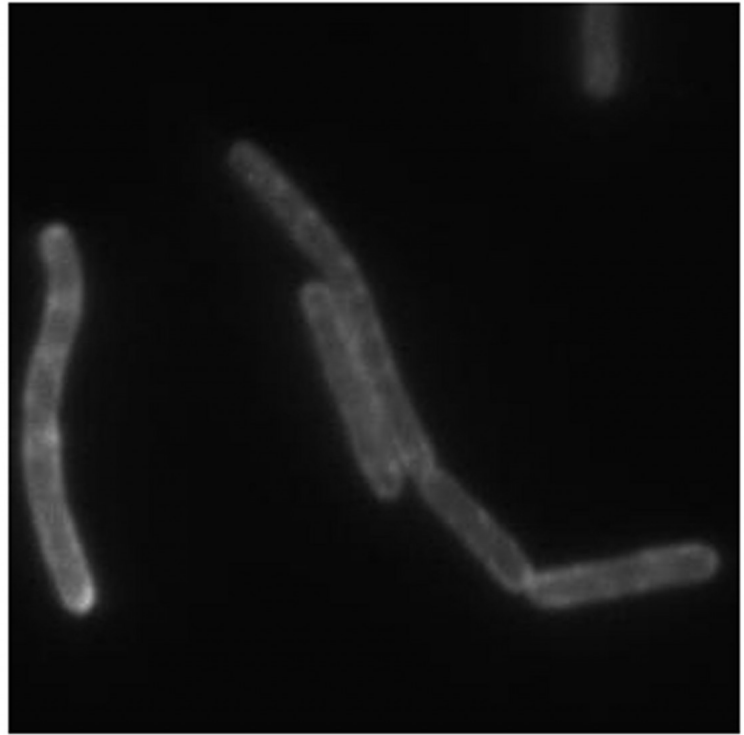
Die am besten charakterisierte Translokase in Bakterien ist die Sec-Translokase, die Proteinen den Weg durch die Membran erleichtert oder sie als Bestandteil in sie einbaut. Sind die Moleküle stark hydrophob (wasserabweisend), so werden sie cotranslational, also bereits während der Bildung am Ribosom rasch zum Translokon geleitet und auch gleich eingebaut, bevor Synthese und Faltung beendet sind. So erhalten dann beispielsweise Membranproteine erst ihre reife Form durch Faltung, wenn sie am richtigen Ort, dem Inneren der hydrophoben Lipidmembran sitzen. Dass Transport und Synthese miteinander gekoppelt sind, verhindert, dass die wasserabweisenden Proteine im wässrigen Milieu der Zelle aggregieren und nutzlos werden. Ob nun ein Protein durch die Sec-Translokase hindurch oder in die Lipidphase der Membran rutscht, entscheidet seine Hydrophobizität. Ein laterales Tor im Sec-Komplex erlaubt theoretisch allen Molekülen, seitlich ins

Innere der Membran zu gleiten. Allerdings sitzt hier ein Portier, der aufpasst, dass nur die wirklich hydrophoben Membranproteine tatsächlich hier bleiben und nimmt sie in Empfang. Dieser Portier, die Membraninsertase YidC, nimmt seine Funktion sehr ernst und drückt alle Proteine, die zu hydrophil (wasserliebend) sind, durch das seitliche Tor zurück in den Kanal, von wo aus sie weiter auf die andere Seite der Membran rutschen. „Wir haben gezeigt, dass YidC genau an diesem lateralen Tor in der Lipidphase liegt“, erklärt Koch, „wenn dieser Torwächter 20 hydrophobe Aminosäuren vorfindet, lässt er diese seitlich raus, sind es aber nur zwei oder drei, reicht es nicht, und das Protein landet außerhalb der Zelle.“

YidC unter der Lupe



YidC



SecY

Links: E.-coli-Zellen, in denen YidC durch einen Fluoreszenz-Farbstoff markiert wurde. Rechts: E.-coli-Zellen, in denen die Sec-Translokase markiert wurde. Während YidC gleichmäßig in der gesamten Membran von E. coli verteilt ist, zeigt die Sec-Translokase eine lokale Häufung in der Membran. © Prof. Dr. Hans-Georg Koch, Universität Freiburg

Es ist bekannt, dass YidC Membranproteine nochmal daraufhin überprüfen soll, ob sie, wenn sie im Kanal stecken, auch wirklich für das Innere der Membran vorgesehen sind. Ebenso weiß man, dass es neben der Kooperation mit der Sec-Translokase auch als eigenständige Insertase arbeiten kann und wohl auch muss, denn es gibt Membranproteine, die nicht über die Sec-Translokase integriert werden können und dabei auf YidC angewiesen sind.

YidC selbst ist ein Membranprotein, das sechs Transmembrandomänen aufweist, also die Membran sechs Mal durchspannt. Es ist außer in Bakterien auch in Mitochondrien und Chloroplasten vorhanden und somit höchstwahrscheinlich bakteriellen Ursprungs. Denn in anderen rein eukaryontischen Membranen wie dem endoplasmatischen Retikulum sucht man es vergeblich. Darüber hinaus ist es hochkonserviert und relativ tolerant, was Mutationen und Änderungen angeht.

„Damit YidC seine Funktion ausüben kann, braucht es nur eine hydrophobe Oberfläche“, sagt Koch, „welche Aminosäuren das sind, ist gar nicht so wichtig, solange es hydrophob bleibt.“ Offenbar handelt es sich um ein essenzielles Protein, denn laut Koch gibt es keine Zelle, in der sich das YidC ausschalten ließe, ohne dass sie zugrunde ginge. Eine Untereinheit der ATP-Synthase scheint ausschließlich auf den Transport über YidC angewiesen zu sein. Das erklärt, warum es so wichtig ist: „Wenn die Zelle keine Energie mehr gewinnen kann, stirbt sie ab“, betont Koch.

Ortsgerichtete Quervernetzung und Interaktom

Koch und sein Team gehen der Frage nach, wie die Qualitätskontrolle innerhalb der Membran stattfindet. Was passiert, wenn eines der Proteine dort inkorrekt gefaltet ist? Versucht die Zelle, es wieder rückgängig zu machen und probiert es nochmal? Wahrscheinlicher ist es, dass das Protein abgebaut wird. In einer wässrigen Lösung kein Problem, denn Proteasen brauchen Wasser, um die Spaltung durchzuführen. Aber in der Lipidphase? Ist es dort erst einmal drin, ist es extrem mühsam, es wieder herauszubekommen. Wie schafft das die Zelle?

Koch arbeitet unter anderem mit der sogenannten ortsgerichteten Quervernetzung, um Protein-Protein-Interaktionen zu identifizieren. Ein Quervernetzer ist ein Molekül, das mit einem benachbarten Molekül, das zufällig in der Nähe ist, eine kovalente Bindung eingehen kann. „So findet man das ganze Interaktom einer Zelle, also alle Interaktionen zwischen Proteinen und nicht nur die, nach denen man gesucht hat“, sagt Koch.

Fachbeitrag

12.08.2013

Stephanie Heyl

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Hans-Georg Koch

Institut für Biochemie und Molekularbiologie

Universität Freiburg

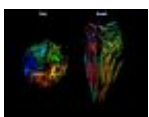
Stefan-Meier-Str. 17

79110 Freiburg

Tel.: 0761 / 203-5250

Fax: 0761/203-5289

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Membranproteine

