

Mechanismen der Insertion von Proteinen in die Membranen

Die Heidelberger Biochemikerin und Strukturbiologin Prof. Dr. Irmgard Sinning erhält den Leibniz-Preis 2014 für ihre Arbeiten zur Struktur und Funktion von Transportsystemen für die Insertion von Membranproteinen. Neben dem durch das Signal Recognition Particle vermittelten co-translationalen Transportweg erforscht ihre Arbeitsgruppe einen als GET-Signalweg bezeichneten post-translationalen Insertionsmechanismus von Membranproteinen.

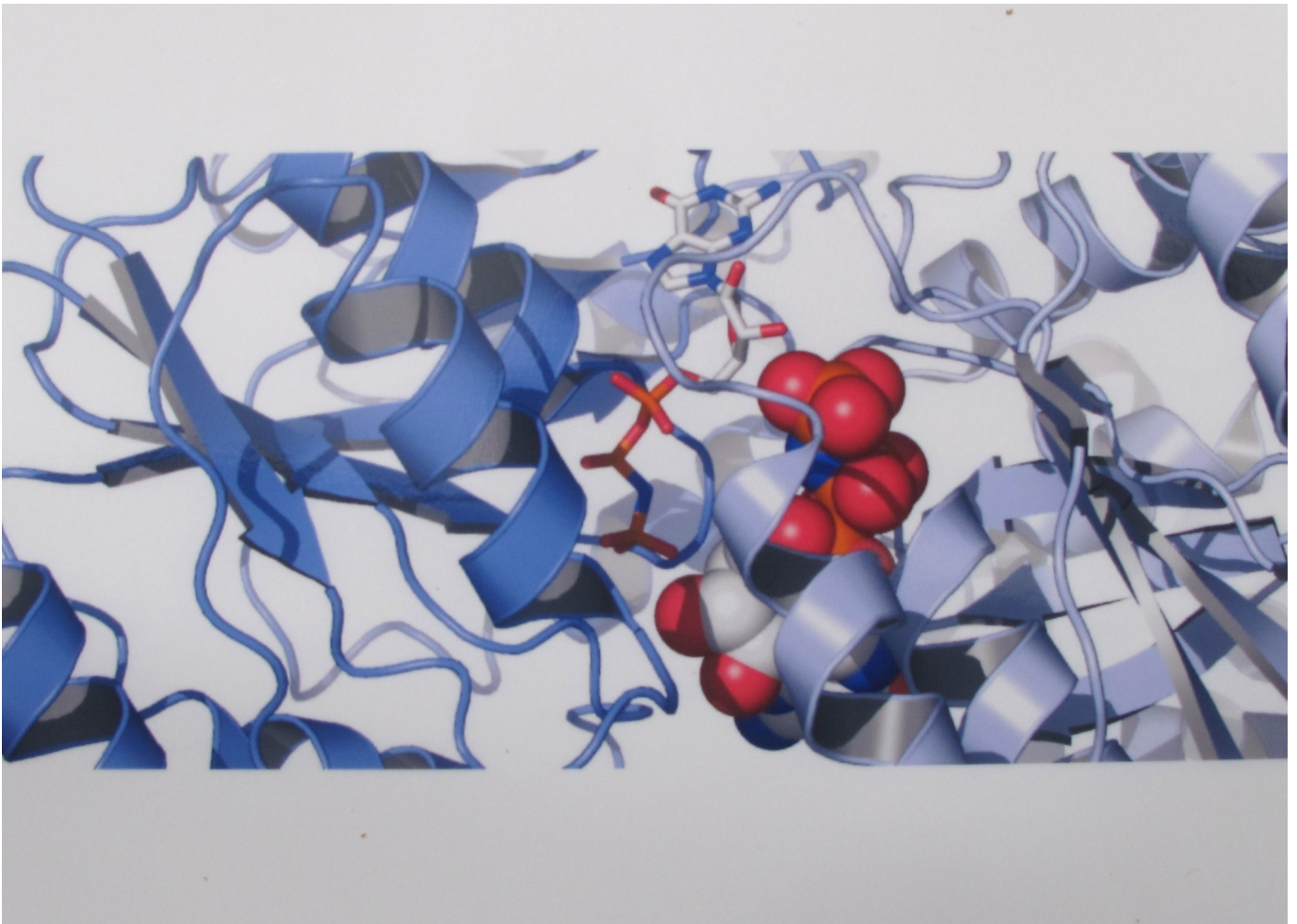


Prof. Dr. Irmgard Sinning © Universität Heidelberg

„Für ihre Forschungsarbeit, die Biochemie, Biophysik und Strukturbiologie auf höchstem Niveau verbindet, wird Irmgard Sinning mit dem Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis 2014 ausgezeichnet“, gab die Deutsche Forschungsgemeinschaft Anfang Dezember 2013 bekannt. In der Begründung für die Verleihung des wichtigsten deutschen Wissenschaftspreises heißt es weiter, dass Sinning eine ganze Reihe grundlegender Beiträge zur Aufklärung eines der wichtigsten Transportmechanismen in der Zelle geleistet hat, des durch das sogenannte SRP („Signal Recognition Particle“) vermittelten Transportweges, der dafür sorgt, dass unterschiedliche Membranproteine zu den für sie bestimmten Zielmembranen in den jeweiligen zellulären Kompartimenten gebracht werden.

Verbindung von Struktur und Funktion

Prof. Dr. Irmgard Sinning ist Lehrstuhlinhaberin für Biochemie und Strukturbiologie der Universität Heidelberg und Leiterin der Abteilung Strukturbiologie am Biochemie-Zentrum Heidelberg (BZH).

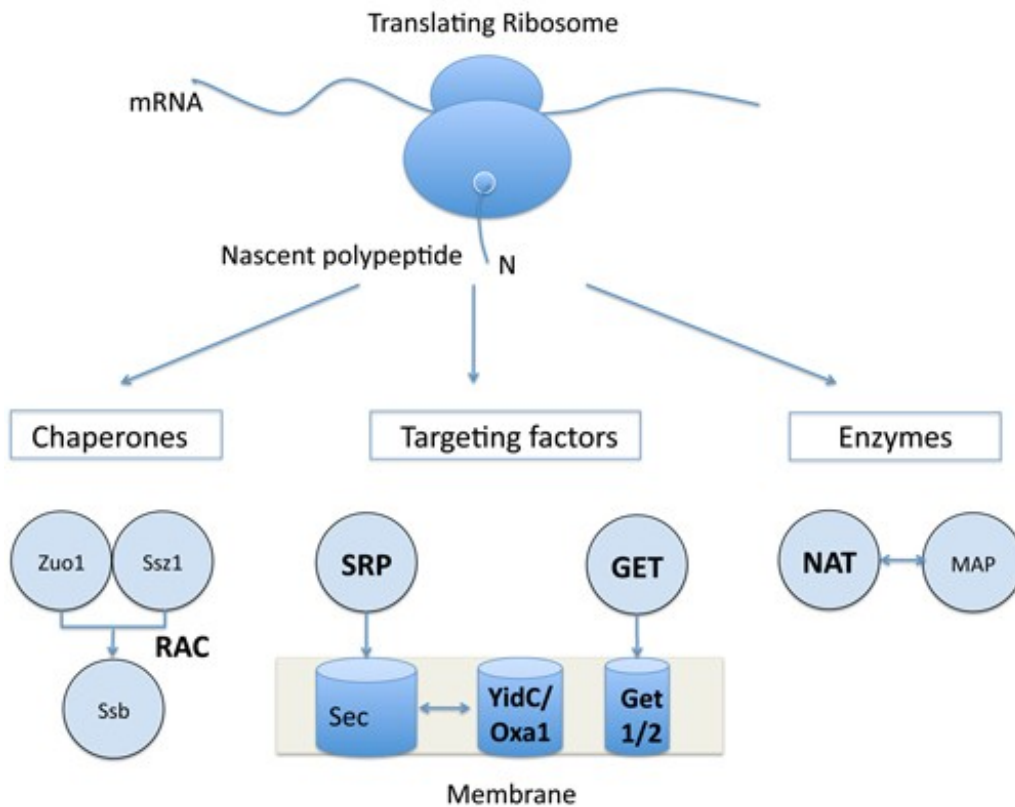


Blick in das funktionelle Herz des SRP-Systems, den GTPase Komplex. © Sinning, BZH

Ziel ihrer Forschungsarbeiten ist es, die molekularen Mechanismen wichtiger zellulärer Prozesse auf atomarer Ebene zu verstehen, vor allem der molekularen Maschinen, die an der Biogenese von Membranproteinen, ihrem zielgerichteten Transport und Einbau in die Membranen beteiligt sind. Die mechanistischen Prinzipien, nach denen diese Maschinen arbeiten und reguliert werden, erklären sich aus der Kombination von Biophysik bzw. Strukturbiologie mit Zell- und Molekularbiologie bzw. Biochemie, das heißt der Aufklärung der dreidimensionalen Architektur der Proteinkomplexe in der Verbindung mit Funktionsanalysen.

Als eine der wirksamsten Methoden zur Aufklärung von Proteinstrukturen setzen Sinning und ihre Mitarbeiter die Röntgenstrukturanalyse ein. Entscheidende Voraussetzung für deren erfolgreiche Anwendung ist die Reindarstellung der Komponenten und die Gewinnung makelloser, „lupenreiner“ Protein-Monokristalle. Das ist ein arbeitsintensiver, mühsamer Prozess. Deshalb wurde im Rahmen des Heidelberger Exzellenzclusters CellNetworks am BZH unter Sinnings Leitung eine „Protein Crystallization Platform“ etabliert, mit der im High-Throughput-Verfahren im Nanoliter-Maßstab Kristallisationsversuche durchgeführt und kontrolliert werden. Die Plattform steht auch Wissenschaftlern außerhalb von CellNetworks zur Verfügung.

SRP- und GET-Signalwege



Forschungsprojekte der Arbeitsgruppe Sinning am BZH. © Universität Heidelberg

Mehr als ein Viertel des gesamten Proteoms einer Zelle besteht aus Membranproteinen, deren Funktion davon abhängt, dass sie korrekt in die für sie bestimmte Membran eingebaut werden. Die meisten Membranproteine besitzen am N-Terminus der Polypeptidkette eine „Signalsequenz“, die für den Einbau des Proteins ins Endoplasmatische Retikulum (ER) und den endgültigen Bestimmungsort im Membransystem der Zelle entscheidend ist. Für diese Entdeckungen hatte Günter Blobel von der Rockefeller University in New York 1999 den Nobelpreis erhalten. Diese Signalsequenz wird noch an der aus den Ribosomen herauswachsenden Polypeptidkette im Cytoplasma von dem sogenannten Signal Recognition Particle (SRP), einem Ribonucleoproteinkomplex, erkannt und gebunden. Das SRP wird im Komplex mit dem neu entstehenden Protein und dem Ribosom an der ER-Membran an den SRP-Rezeptor gebunden, der sich in der Nachbarschaft eines als Translocon bezeichneten Kanals befindet, in den das neue Protein inseriert wird. Das SRP wird losgelöst und neu verwendet. Dieser als co-translationales Targeting bezeichnete Prozess wird durch spezielle GTP-bindende Proteine reguliert. Die Struktureigenschaften und molekularen Mechanismen der Komponenten dieses vielstufigen, komplexen SRP-Signalwegs sind ein Hauptforschungsschwerpunkt der Abteilung Strukturbiologie am BZH. Eine kleinere Gruppe von Membranproteinen trägt ihre hydrophobe, in die Membran inserierte Signalsequenz jedoch nicht am N-terminalen Anfang der Polypeptidkette, sondern am C-terminalen Ende. Diese als „tail-anchored“ (mit dem Schwanz verankert) bezeichneten Membranproteine benutzen einen post-translationalen Insertionsmechanismus in die ER-Membran, der erst in den letzten Jahren entdeckt und als „GET“-Signalweg (guided entry of tail-anchored membrane proteins) beschrieben worden ist. Zu dieser Gruppe gehören Proteine, die an wichtigen physiologischen Prozessen wie dem intrazellulären Transport, dem Proteinabbau und der Apoptose beteiligt sind. Nachdem inzwischen wahrscheinlich alle Komponenten des GET-Systems identifiziert worden sind, liegt der Schwerpunkt von Sinning und ihren Mitarbeitern jetzt vor allem auf der Erforschung ihrer molekularen Eigenschaften und Strukturen.

Weitere Forschungsprojekte

Weitere Forschungsprojekte von Sinning und ihrem Team befassen sich unter anderem mit der Ribosomen-Biogenese sowie mit ribosomenassoziierten Chaperonen und Enzymen. Bestimmte Membranproteine, die in Bakterien, Chloroplasten und Mitochondrien bei der Zellatmung und Energieübertragung eine wichtige Rolle spielen, werden nicht wie im SRP-Signalweg durch den Membrankanal des Translocons, sondern durch spezielle Membraninsertasen (YidC/Oxa1/Alb3) in die Membranen eingebaut. Deren molekulare Erforschung steckt noch in den Anfängen.

Sinnings Arbeiten haben gezeigt, dass die Biogenese und der Transport von Membranproteinen wesentlich komplexer sind als zunächst angenommen. Viele Aspekte sind noch wenig verstanden, beispielsweise die Rolle von Membranlipiden und der SRP-RNA bei der Regulation des SRP-Rezeptors und der Insertion der Proteine in die Membran. Mit der Verleihung des Leibniz-Preises und der damit verbundenen Forschungsförderung in Höhe von 2,5 Millionen Euro kann Irmgard Sinning weiter ihre Forschungsziele verfolgen, um die Struktur-Funktions-Beziehungen der molekularen Maschinen beim co- und post-translationalen Targeting von Membranproteinen zu verstehen.

Über Prof. Dr. Irmgard Sinning

Irmgard Sinning wurde in Höchstädt an der Donau im bayerischen Schwaben geboren. Sie studierte an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) Lebensmittelchemie. Nach ihren Staatsexamina promovierte sie bei Hartmut Michel am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried über den Elektronenakzeptorkomplex im photosynthetischen Reaktionszentrum des Purpurbakteriums *Rhodospseudomonas viridis*. [Für die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur dieses Reaktionszentrums der Photosynthese wurde Michel - zusammen mit Robert Huber und Johann Deisenhofer - 1988 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.] Noch bevor Sinning ihre Dissertation 1989 an der LMU abgeschlossen hatte, war sie ihrem Doktorvater ans Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt am Main gefolgt. Dort arbeitete sie auch als Postdoc weiter an diesem Membranproteinkomplex von *Rhodospseudomonas*. 1991 ging sie, um ihr Wissen über die Röntgenstrukturanalyse von Proteinen zu vertiefen, für zweieinhalb Jahre in das Labor von T. Alwyn Jones an das Biomedical Centre der Universität von Uppsala in Schweden. Jones ist ein international führender Experte in der Proteinkristallographie und ein Pionier für die Entwicklung moderner Methoden, um Beugungsbilder von Röntgenstrahlen zu interpretieren und Modelle biologischer Makromoleküle mithilfe von Computergrafik zu erstellen. Von 1994 bis 2001 war Irmgard Sinning Gruppenleiterin im „Structural Biology Programme“ am Europäischen Molekularbiologischen Laboratorium (EMBL) in Heidelberg. 2000 folgte sie dem Ruf an die Universität Heidelberg und hat dort die Professur für Strukturbiologie am Biochemie-Zentrum (BZH) inne. Von 2006 bis 2010 leitete sie das BZH auch als Geschäftsführende Direktorin. 2010 wurde ihr der „Heidelberg Molecular Life Sciences Investigator Award“ verliehen.

Irmgard Sinning ist Mitglied der Deutschen Akademie für Naturforscher Leopoldina und der European Molecular Biology Organization (EMBO). Sie gehört dem Vorstand der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie an und war von 2011-2013 deren erste Präsidentin. Sie ist Fachkollegiatin der Deutschen Forschungsgemeinschaft und derzeit Vorsitzende des Panels Biochemie/Biophysik. Sie ist außerdem Mitglied der Senatskommission der Helmholtz-Gemeinschaft und engagiert sich bei Minerva-FemmeNet, dem Frauen-Mentoring-Netzwerk der Max-Planck-Gesellschaft.

Fachbeitrag

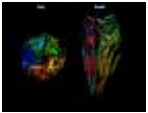
13.01.2014

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Membranproteine



**UNIVERSITÄT
HEIDELBERG**
ZUKUNFT
SEIT 1386