idw - Informationsdienst Wissenschaft
Nachrichten, Termine, Experten

Pressemitteilung

Ludwig-Maximilians-Universität München
Luise Dirscherl

07.07.2011
http://idw-online.de/de/news431969

Forschungsergebnisse
Biologie
überregional

Molekularer Korkenzieher hat den Dreh raus - Strukturanalyse enthüllt Mechanismen der Genexpression

Alle Lebensvorgänge in der Zelle basieren auf Informationen, die in dem Erbmolekül DNA gespeichert sind. Daher müssen alle DNA assoziierten Vorgänge in der Zelle sorgfältig gesteuert werden, indem regulatorische Proteine an die DNA binden. Große molekulare Maschinen, die sogenannten Swi2/Snf2 Remodeller, können diese Prozesse gezielt modulieren. Bisher war jedoch unklar, wie Swi2/Snf2 Remodeller genau funktionieren. Ein Team um Professor Karl-Peter Hopfner vom Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München konnte nun Struktur und Funktionsweise des Remodellers Mot 1 (Modifier of Transcription 1) aufklären, der direkt an der DNA ansetzt: Mot1 wirkt wie ein molekularer Korkenzieher, der sich schraubenförmig an der DNA entlang windet. Dabei wird ein weiteres zentrales Kontrollprotein – das sogenannte TBP (TATA Box Binding Protein) – von der DNA abgelöst. Als Folge wird die Umsetzung der DNA in Proteine gestoppt. Gleichzeitig wird TBP stabilisiert und neu verteilt – dadurch kann es leichter neue DNA-Bindungsstellen erreichen und aktivieren, sodass dort andere Gene in Proteine umgesetzt werden können. (Nature Advance Online Publication 6. Juli 2011)

Das Erbmolekül DNA ist in höheren Organismen dicht verpackt und in Schleifen um sogenannte Nukleosomen gewickelt. Diese Organisation ermöglicht einerseits eine räumliche Verdichtung des extrem langen Erbmoleküls, und stellt gleichzeitig eine Möglichkeit der Zelle dar, manche Bereiche für bestimmte Prozesse freizugeben und andere dicht verpackt stillzulegen. Diese Art der Regulation wird von komplexen molekularen Maschinen, den sogenannten Swi2/Snf2 Remodellern durchgeführt, die verpackte und unverpackte Bereiche der DNA umorganisieren. Die genaue Funktionsweise dieser Remodeller war bisher allerdings unbekannt, weil sie meist aus vielen Komponenten bestehen, was ihre Untersuchung erschwert. Hopfner wählte deshalb für seine Studie das Mot1 Protein, das als relativ einfacher Vertreter der Swi2/Snf2 Remodeller Familie nur aus einer Komponente besteht und sich als Modellsystem für andere Remodeller eignet. Mot1 greift in die Steuerung der Proteinsynthese ein, auf welche Weise das Protein wirkt, war bisher aber noch nicht gut verstanden.

Als erster Schritt der Proteinsynthese wird in der sogenannten Transkription die in der DNA gespeicherte genetische Information in den zentralen Botenstoff mRNA übersetzt. Bei diesem komplexen Prozess spielen sogenannte Transkriptionsfaktoren eine wesentliche Rolle. Das Protein TBP ist ein zentraler Transkriptionsfaktor, der bevorzugt an bestimmte Stellen der DNA - sogenannte TATA-Boxen - bindet, diese knickt und dann als Plattform für die Anlagerung weiterer Moleküle dient, die die Transkription in Gang setzen. Mot1 reguliert die Transkription, indem es TBP unter Energieverbrauch von der DNA ablöst. „Wie der Komplex aus TBP und DNA von Mot1 auseinandergepflückt wird, war bisher aber noch völlig unklar“, sagt Hopfner. Mithilfe von Hybridmethoden, wobei unter anderem Daten aus der Röntgenstrukturanalyse und Elektronenmikroskopie kombiniert wurden, konnte das Team um Hopfner nun erstmals die Struktur des Mot1-TBP-Komplexes aufklären. Die Strukturanalyse zeigte, wie Mot1 die Oberfläche von DNA-gebundenem TBP erkennt. „Wurde TBP erkannt, bindet Mot1 neben TBP an die DNA und beginnt unter Energieverbrauch an der DNA entlangzulaufen. Durch diese Schraubenbewegung wird TBP wie von einem molekularen Korkenzieher abgelöst“, erklärt Dr. Petra Wollmann, die Erstautorin der Veröffentlichung. Zur Überraschung der Wissenschaftler zeigte sich außerdem, dass Mot1 eine auffallend verlängerte Schleife besitzt. Diese Schleife kann nach

dem Ablösen von TBP dessen Bindungsstelle für die DNA besetzen und damit verhindern, dass TBP sofort wieder an die DNA bindet.

Ein ungelöstes Paradox war bisher die in neueren Studien veröffentlichte Beobachtung, dass Mot1 die Transkription von TATA-Boxen abschwächt, diejenige anderer DNA-Sequenzen aber eher verstärkt. „Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass Mot1 TBP in seiner abgelösten Form stabilisiert. Damit wird dessen zelluläre Dynamik erhöht, sodass TBP auch TATA-lose Gensequenzen besser erreicht und aktiviert“, erklärt Hopfner. Mot1 ist somit auch ein „Umverteilungsfaktor“, der TBP neue Wirkungsstätten eröffnen kann und der die TBP-Anlagerung an andere Komponenten in der Zelle kontrolliert. Die Kombination von Ablösen und Umverteilung könnte eine generelle Funktion von Remodellern sein, um eine gezielte Umorganisation von regulatorischen DNA-bindenden Proteinen zu bewerkstelligen. (göd)

Das Projekt wurde im Rahmen der Exzellenzcluster „Center for Integrated Protein Science Munich“ (CiPSM) und „Munich-Centre for Advanced Photonics“ (MAP) durchgeführt. Außerdem wurde es im Rahmen der Sonderforschungsbereiche (SFB) 646 und TR5 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) sowie aus dem Investitionsfonds des Konzepts LMUexcellent gefördert.

Publikation:
„Structure and mechanism of the Swi2/Snf2 remodeler Mot1 in complex with its substrate TBP”;
P. Wollmann, S. Cui, R. Viswanathan, O. Berninghausen, M. N. Wells, M. Moldt, G. Witte, A. Butryn, P. Wendler, R. Beckmann, D. T. Auble, K.-P. Hopfner;
Nature Advance Online Publication, 6. Juli 2011;
Doi: 10.1038/nature10215

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Karl-Peter Hopfner
Fakultät für Chemie und Pharmazie
Genzentrum der LMU
Tel.: 089 / 2180 – 76953
Fax: 089 / 2180 – 76999
E-Mail: hopfner@lmb.uni-muenchen.de
Web: www.lmb.uni-muenchen.de/hopfner