

Press release

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Susanne Dopheide

05/12/2020

<http://idw-online.de/en/news747269>

Research results, Scientific Publications
Medicine
transregional, national



„Vier gewinnt“ bei Glutaredoxinen

Forscher aus Düsseldorf, Kaiserslautern und dem Saarland konnten die genauen strukturellen Unterschiede herausfinden, die ausschlaggebend dafür sind, ob ein Protein zu einem aktiven Enzym oder zu einem Gerüst für Eisenionen wird: Um ein inaktives Glutaredoxin vollständig in ein aktives umzuwandeln, war die Einführung von vier Mutationen aus einem aktiven Glutaredoxin notwendig. Diese Erkenntnis, über die aktuell in der Fachzeitschrift Nature Communications berichtet wird, bietet einen tieferen Einblick in grundlegende zelluläre Prozesse wie die DNA-Synthese und den Eisenstoffwechsel.

Glutaredoxine sind Proteine, die von zentraler Bedeutung für lebenswichtige Stoffwechselwege sind. Sie existieren in Form von zwei Klassen: Glutaredoxine der Klasse I sind Enzyme, die wichtige Redoxreaktionen katalysieren, wie z. B. die Synthese der Ausgangsverbindungen der DNA. Glutaredoxine der Klasse II sind keine aktiven Biokatalysatoren, sondern dienen als Überträger und Sensoren für Eisen-Schwefel-Cluster, die eine wichtige Rolle im Eisenstoffwechsel spielen. Obwohl diese Proteine seit mehr als 20 Jahren untersucht werden, war es bislang unklar, welche strukturellen Unterschiede für die verschiedenen Funktionen verantwortlich sind.

Ausgangspunkt war eine strukturbasierte Analyse, die vier Bereiche identifizierte, die Unterschiede oder Mutationen zwischen den Aminosäuresequenzen der Klasse I und der Klasse II enthielten. Um den Beitrag dieser Mutationen für den Klassenunterschied zu bestimmen, wurden systematisch Abschnitte im inaktiven Klasse-II-Protein durch entsprechende Abschnitte aus den aktiven Klasse-I-Proteinen ersetzt und umgekehrt.

Der auffälligste strukturelle Unterschied zwischen den beiden Klassen ist dabei eine in den inaktiven Klasse-II-Proteinen verlängerte Schleife. Nachdem die Forscher aus Kaiserslautern die lange Schleife herausgeschnitten und durch die kürzere Schleife aus einem Protein der Klasse I ersetzt hatten, konnten sie eine leicht erhöhte katalytische Aktivität beobachten. In Kombination mit anderen Mutationen nahm die Aktivität des Klasse-II-Proteins beständig zu. Dies führte zu dem Schluss, dass die lange Schleife wie ein Ausschalter in der inaktiven Klasse II wirkt und dass die Einführung aller vier Mutationen aus Glutaredoxinen der Klasse I erforderlich war, um das inaktive Protein vollständig in ein aktives umzuwandeln. Somit gelang es, inaktive Proteine, deren Aufgabe normalerweise darin besteht, Eisen-Schwefel-Cluster zu erkennen oder zu übertragen, in aktive Enzyme, die Redoxreaktionen katalysieren, umzuwandeln und umgekehrt. Dies konnte durch Versuche in Hefezellen durch die Forscher aus dem Saarland bestätigt werden.

Durch extensive Molekulardynamiksimulationen konnten die Düsseldorfer Forscher auf der atomaren Ebene zeigen, dass Unterschiede in den Enzymaktivitäten der Klasse-I-Proteine auf Unterschieden im Substratzugang zur aktiven Tasche beruhen. Interessanterweise fördert das Einsetzen der Klasse-I-Schleife in Klasse-II-Proteinen auch dort den Substratzugang und somit deren Aktivität (siehe Abbildung).

Basierend auf den beiden komplementären experimentellen Ansätzen und den molekularen Simulationen konnte so ein überzeugendes Bild von der Funktionsweise der Glutaredoxine gewonnen werden, die in verschiedenen Bereichen wie Bakterien, Hefe, Pflanzen bis hin zum Menschen relevant sind. In Menschen spielen Glutaredoxine z.B. beim Redoxsignaling und der Regulation des Glucosemetabolismus eine Rolle.

contact for scientific information:

Prof. Dr. Holger Gohlke, Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
gohlke@hhu.de

Original publication:

Liedgens, L., Zimmermann, J., Wäschenbach, L., Geissel, F., Laporte, H., Gohlke, H.* , Morgan, B.* , Deponte, M.* ,
“Quantitative assessment of the determinant structural differences between redox-active and inactive glutaredoxins”,
Nature Comm. 2020, 11, 1725. DOI: 10.1038/s41467-020-15441-3 (04/2020)

URL for press release: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-15441-3>