Membranprotein könnte neues Ziel für Krebsmedikamente sein Ein Calcium-Sicherheitsventil für Zellen

Membranprotein könnte neues Ziel für Krebsmedikamente sein Ein Calcium-Sicherheitsventil für Zellen
Mit Hilfe von Röntgenstrahlung der Synchrotron-Quelle des Brookhaven National Laboratory (NSLS) entschlüsselten Wissenschaftler des New Yorker Konsortiums für Membranprotein-Strukturen (NYCOMPS), zu dem auch Forscher der Technischen Universität München (TUM) gehören, die dreidimensionale Struktur eines Membranproteins der "Trans Bax Inhibitor Motiv" (TMBIM)-Familie. Wie ein Sicherheitsventil kann es den Calcium-Spiegel in der Zelle absenken.
"Eine Erhöhung der Calcium-Konzentration ist ein Schlüsselsignal, das den programmierten Zelltod auslösen kann", erklärt Wayne Hendrickson, Professor für Biochemie und Biophysik an der Columbia University und Direktor des NYCOMPS Konsortiums. "Unsere Studie zeigt, wie dieses Protein in die zelluläre Membran eingebettet ist und als molekulares Sicherheitsventil den Calcium-Spiegel stabil hält. Arzneimittel, die dieses Protein hemmen, würden den programmierten Zelltod fördern. Dies könnte eine vielversprechende Strategie für die Bekämpfung von Krebserkrankungen sein, bei denen solche Proteine gehäuft auftreten."
3-D Modell für gezielte Wirkstoffsynthese
TMBIM-Proteine kommen in sechs Variationen vor. Das Protein TMBIM6 wird von den Zellen verschiedener Krebsarten, wie Prostata-, Brust-, Gliom-, Gebärmutter-, Eierstock- und Lungenkrebs verstärkt hergestellt. Das lässt darauf schließen, dass die Krebszellen die Calcium regulierende Funktion des Proteins gezielt nutzen, um dem programmierten Zelltod zu entgehen.
Da die Struktur der menschlichen Trans Bax Inhibitor-Motiv-Membranproteine bisher nicht bestimmt werden konnte, identifizierten Wissenschaftler im Labor von Burkhard Rost, Professor für Bioinformatik und Computergestützte Biologie an der TUM und Leiter der Bioinformatik des NYCOMPS Konsortiums, mittels Datenanalyse mehr als 50 bakterielle Proteine, die dem menschlichenTMBIM-Protein entsprechen.
Zehn dieser Proteine konnten die Wissenschaftler des Teams mit Hilfe von E. coli Bakterien herstellen, fünf davon in ausreichender Menge isolieren. Bei drei Proteinen gelang es, Kristalle zu züchten, und von einem Protein aus dem Bakterium Bacillus subtilis, konnte die genaue Struktur bestimmt werden. "Tatsächlich ist schon das ein großer Glücksfall", sagt Edda Kloppmann, die die Datenanalyse durchführte. "Transmembranproteine sind sehr schwierig herzustellen und zu kristallisieren, da man in jedem Schritt zur Strukturbestimmung ihr Membran-ähnliches Umfeld aufrechterhalten muss."
"Unsere Arbeit mit der bakteriellen Version dieses Proteins hat uns ermöglicht, ein dreidimensionales Modell zu konstruieren, das als Grundlage für die gezielte Herstellung möglicher Inhibitormoleküle verwendet werden kann", sagt Liu Qun, Wissenschaftler der Synchrotron-Quelle des Brookhaven National Laboratory.
Die aus den Röntgendaten errechnete dreidimensionale Darstellung zeigt eine neuartige Struktur, bestehend aus einer zentralen Helix, umgeben von zwei Dreifach-Helix-Sandwiches, die die Membran durchqueren. Abhängig vom Säuregehalt oder pH-Wert kann der Mittelabschnitt eine offene oder geschlossene Konformation annehmen.
Bei für biologische Zellen typischen pH-Werten liegen etwa gleich viele Proteine in offener und geschlossener Konformation vor. Dies führt einem permanenten, leichten Calciumverlust durch die Membran. Zusammen mit der Aktivität anderer Proteine, die Calcium in die Zelle pumpen, hält dies die Calcium-Konzentration in einem für die Zelle günstigen Bereich.
Studien des Wissenschaftlerteams zeigen im Detail, wie das TMBIM-Protein auf Veränderungen des pH-Werts reagiert. "Der nächste Schritt wird sein, die Kristallstrukturen der menschlichen TMBIM-Proteine zu lösen, um das Design möglicher Inhibitor-Wirkstoffe zu verfeinern", sagt Liu.
Die Forschungsarbeiten wurden unterstützt mit Mitteln der National Institutes of Health (NIH) und des New York Structural Biology Center. Die Messungen fanden an der National Synchrotron Light Source (NSLS) am Brookhaven National Laboratory statt. An der Forschungsarbeit wirkten mit: Wissenschaftler der Technischen Universität München, des Brookhaven National Laboratory, der Columbia University, der New York University, des Baylor College of Medicine und des New York Structural Biology Center.
Publikation:
Structural basis for a pH-sensitive calcium leak across membranes
Yanqi Chang, Renato Bruni, Brian Kloss, Zahra Assur, Edda Kloppmann, Burkhard Rost, Wayne A. Hendrickson, Qun Liu; Science 344, 1131 (2014) - DOI: 10.1126/science.1252043

Kontakt:
Prof. Dr. Burkhard Rost
Technische Universität München
Institut für Informatik
Boltzmannstr. 3,
85748 Garching, Germany
Tel.: +49 89 289 17811
E-Mail: assistant@rostlab.org
<img src="http://www.pressrelations.de/new/pmcounter.cfm?n_pinr_=568760" width="1" height="1">

Pressekontakt

TU München

80333 München

assistant@rostlab.org

Firmenkontakt

TU München

80333 München

assistant@rostlab.org

Die Technische Universität München (TUM) ist mit rund 420 Professorinnen und Professoren, 6.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern (einschließlich Klinikum rechts der Isar) und 22.000 Studierenden eine der führenden Universitäten Deutschlands. Ihre Schwerpunktfelder sind die Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften, Lebenswissenschaften, Medizin und Wirtschaftswissenschaften. Nach zahlreichen Auszeichnungen wurde sie 2006 vom Wissenschaftsrat und der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Exzellenzuniversität gewählt. Das weltweite Netzwerk der TUM umfasst auch eine Dependance in Singapur. Die TUM ist dem Leitbild einer unternehmerischen Universität verpflichtet.