

11. Februar 2014

Wichtiges Transport-Protein entschlüsselt

Proteine nehmen im menschlichen Körper lebenswichtige Funktionen wahr – unter anderem sitzen sie in der Zellmembran und führen Stoffe in die Zellen ein oder aus. Solche Transport-Proteine spielen bei Krebs oder Stoffwechselkrankheiten eine Schlüsselrolle. Strukturbiologen der Universität Bern haben nun erstmals die «Architektur» eines medizinisch relevanten Transport-Proteins entschlüsselt. Dies ist ein erster Schritt, um neue Wirkstoffe zu entwickeln.

Proteine, auch bekannt als Eiweisse, funktionieren im menschlichen Körper wie Nanomaschinen – sie haben genau definierte Strukturen und arbeiten häufig mit anderen Proteinen zusammen. Eine sehr wichtige Klasse von Proteinen bilden die Transport-Proteine. Diese sitzen in der Zellmembran und sind für das Ein- und Ausschleusen von Substanzen zuständig, zum Beispiel Nährstoffe oder Abfallprodukte. Ohne «Transporter» könnte eine Zelle keine Nahrungsmittel ins Zellinnere einschleusen und sich somit nicht ernähren und leben. Bestimmte Transporter nehmen zudem bei Krebs, verschiedenen Stoffwechselkrankheiten, Drogenabhängigkeit und viralen Infektionen eine Schlüsselrolle ein. Bisher war nur wenig über ihre Struktur bekannt. Nun ist es einem internationalen Forscherteam unter der Leitung von Strukturbiologen vom Institut für Biochemie und Molekulare Medizin der Universität Bern und dem Nationalen Forschungsschwerpunkt (NFS) «TransCure» gelungen, den Aufbau eines wichtigen Transport-Proteins zu entschlüsseln. Sie konnten dessen «Architektur» erstmals mittels aufwändiger bildgebender Verfahren und Computerberechnungen darstellen. Die Darstellung dieses Transporters bei einer hohen Auflösung kann für das Design von Wirkstoffen gegen Krebs verwendet werden. Die Studie erschien nun im Fachjournal «National Proceedings of the National Academy of Sciences» (PNAS).

Transporter mit einem «Anhänger»

Das untersuchte Transport-Protein LAT2 arbeitet nicht alleine, sondern zusammen mit einem «Helferprotein» – was bei Transportern sehr ungewöhnlich ist. Beide Proteine sind fest miteinander verbunden und transportieren bestimmte Aminosäuren über die Zellmembran. Die Aminosäuren dienen als Energiequelle und Bausteine für den Aufbau von anderen Proteinen. In bestimmten Krebszellen werden LAT-Proteine überproduziert. Eine Unterdrückung dieser Transporter kann zur Hemmung der

Krebszellwucherung führen. «Zu verstehen, wie solche Transport-Proteine auf molekularer Ebene funktionieren, ist von hoher biologischer Relevanz», sagt Dimitrios Fotiadis, Leiter der Studie. Daher untersuchten die Forschenden die Struktur dieses Protein-Komplexes und stellten sie bildlich dar. Proteine, die nur wenige Nanometer – ein Millionstel eines Millimeters – gross sind, können mithilfe hochauflösender Elektronenmikroskopie visualisiert werden. So wurde eine dreidimensionale Abbildung des Transport- und Helferproteins erstellt, indem elektronenmikroskopische Bilder, welche verschiedene Ansichten des Protein-Komplexes zeigen, zusammen mit aufwändigen Computerberechnungen verbunden wurden.

«Es ist eines unserer langfristigen und ambitionierten Ziele, mittels hochaufgelöster Strukturen und Wirkstoffdesign neue Medikamente gegen Krankheiten wie Krebs zu entwickeln», sagt Fotiadis. Für die Berner Strukturbiologen, welche im Rahmen des NFS «TransCure» und in weiteren Projekten Transport-Proteine untersuchen, ist die elektronenmikroskopische Abbildung von LAT2 erst der Anfang: So arbeiten sie intensiv daran, die Architektur dieser Transport-Nanomaschine noch detaillierter zu entschlüsseln – bis hin zur atomaren Ebene.

Angaben zu Publikation:

Albert Rosell, Marcel Meury, Elena Álvarez-Marimon, Meritxell Costa, Laura Pérez-Cano, Antonio Zorzano, Juan Fernández-Recio, Manuel Palacín, and Dimitrios Fotiadis: *Structural bases for the interaction and stabilization of the human amino acid transporter LAT2 with its ancillary protein 4F2hc*, 10. Februar 2014, PNAS, doi/10.1073/pnas.1323779111

Kontaktperson:

Prof. Dr. Dimitrios Fotiadis

Institut für Biochemie und Molekulare Medizin der Universität Bern / NFS «TransCure»

Tel. +41 31 631 41 03 / dimitrios.fotiadis@ibmm.unibe.ch