

Die dritte Dimension der Proteine

Autor(en): **[s.n.]**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin**

Band (Jahr): - **(1991)**

Heft 10

PDF erstellt am: **17.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-967835>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Die dritte Dimension der Proteine

Die Kenntnis der dreidimensionalen Form der Proteine ist für die biologische und medizinische Forschung zu einem wesentlichen Anliegen geworden.

An der ETH Zürich wurde eine neue Analysemethode entwickelt, die immer mehr Anwender findet.

Das Labor befindet sich im letzten Untergeschoss eines der Zürcher ETH-Gebäude am Hönggerberg. Zum Entriegeln der Tür muss man auf einer Tastatur einen Geheimcode eintippen. Doch vor dem Eintritt, muss der Besucher noch seine Kreditkarten ablegen und versichern, dass er keinen Herzschrittmacher trägt, denn das im Raum herrschende Magnetfeld ist derart stark, dass es solche Dinge zerstören kann.

Die Quelle dieses Magnetfeldes ist eine drei Meter hohe Stahlkammer, in der sich ein supraleitender Magnet befindet, der mit flüssigen Helium auf -269 Grad Celsius gekühlt wird.

In den Magneten haben die Molekularbiologen aus der Gruppe von Prof. Kurt Wüthrich ein Glasröhrchen plaziert, das einen halben Milliliter einer Proteinlösung enthält.

Das Interesse der Forscher gilt ausschliesslich diesem Protein. Auf den Bildschirmen eines eindrücklichen Steuerpultes beobachten sie, wie es auf Radiowellen reagiert, wenn es einem Magnetfeld von mehr als 14 Tesla Stärke – das heisst eine Million mal so stark wie das Magnetfeld der Erde – ausgesetzt ist. Nach mehrtägiger Behandlung erhält man genügend Informationen, um die dreidimensionale Struktur des Proteins bestimmen zu können: eine Arbeit, die bis zu einigen Monaten in Anspruch nimmt.

Das mag lang erscheinen. Aber in Wirklichkeit ist dieser Zeitraum bemerkenswert kurz. Seit 30 Jahren, solange wie sich zahlreiche Labors in der ganzen Welt mit dem Problem beschäftigen, wurde von nur 500 Proteinen die genaue Form bestimmt, während die chemischen Zusammensetzung von mehr als 30 000 Proteinen bekannt ist. Nicht

dass es an Anstrengungen gemangelt hätte! Hormone zur Empfängnisverhütung, Antikörper zur Behandlung von Krankheiten, Enzyme für die Forschung und die Nahrungsmittelindustrie – all dies sind Proteine, deren Umriss zu kennen wesentlich ist für das Verständnis ihrer Funktion. Auch verlangen die Gesundheitsbehörden bei der Zulassung neuer Arznei- und Nahrungsmittel den Nachweis, dass eine synthetische Substanz ihrem natürlichen Pendant exakt gleicht.

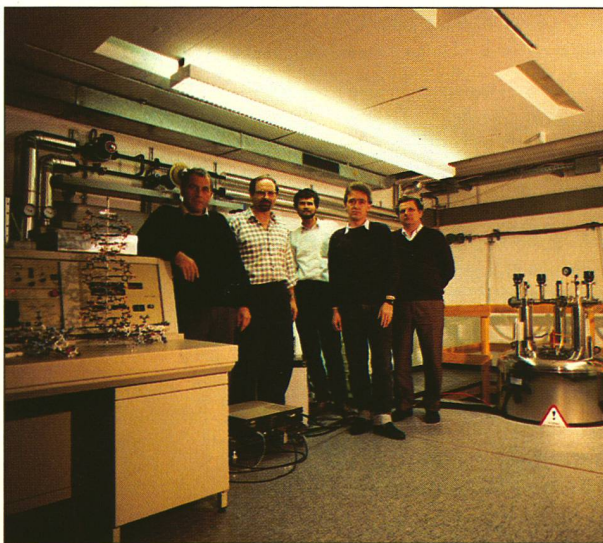
Die Untersuchung der dritten Dimension der Proteine

ist so zu einer grossen Aufgabe der Biologie und Medizin geworden. Während des vergangenen Jahrzehnts entstanden rund zwanzig in erster Linie diesem Thema gewidmete wissenschaftliche Fachzeitschriften. Und in diesem Frühjahr erscheint wieder eine neue, die sich speziell mit der Analyse durch *NMR* (*Nuclear Magnetic Resonance*) beschäftigt. Für ihren Herausgeber Prof. Wüthrich stellt sie die Frucht einer fünfzehnjährigen Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet dar.

Bis 1984 gab er nur einen Weg, die räumliche Form eines Proteins zu bestimmen:

man musste Proteinkristalle herstellen und mit Röntgenstrahlen untersuchen. Doch nicht alle Proteine lassen sich kristallisieren. Und selbst wenn sie es tun, entspricht dieser Zustand nicht unbedingt der Form, die sie in der Natur haben. Als die Zürcher Forscher auf die Idee kamen, für diese Untersuchungen NMR einzusetzen, hatten sie die Möglichkeit vor Augen, Proteine in ihrem natürlichen, nämlich flüssigen Milieu zu beobachten.

Doch die Anwendung der Methode erwies sich als sehr schwierig. Es galt, neue mathematische Konzepte zu



Die Gruppe von Prof. Wüthrich im Labor für die NMR- (Nuclear Magnetic Resonance)-Analyse von Proteinen

verwenden und die besten Technologien in den Bereichen Supraleitung und Informatik einzusetzen. Die Anpassung der NMR-Technik und die Entwicklung der Apparaturen geschah in Zusammenarbeit mit Prof. Richard Ernst (ebenfalls ETH Zürich) und der Firma Bruker-Spectrospin in Fällanden (ZH), die auf diesem neuen Gebiet marktführend ist.

War die Gruppe von Prof. Wüthrich 1985 noch die einzige, die solche Strukturuntersuchungen mit Hilfe von NMR unternahm, so benutzen heute an die 50 Forscherteams diese Methode, und am jüngsten Kongress über das Thema zählte man rund tausend Teilnehmer. Inzwischen konnten 150 Proteine auf diese Weise dargestellt werden, davon etwa zwanzig allein in Zürich. Das interessanteste Resultat war zweifellos die Erfassung jenes Proteins, das bei der embryonalen Entwicklung gleichsam als Architekt

wirkt. Dabei gelang es der Gruppe von Prof. Wüthrich sogar, genau den Abschnitt des Moleküls zu bestimmen, der sich an die DNS (Homeodomäne) heftet und das Lesen gewisser genetischer Informationen kontrolliert. Aufgrund dieser Entdeckung wurde eine ganze Reihe von Untersuchungen begonnen, die dazu führen sollen, dass man besser versteht, wie sich aus dem winzigen befruchteten Ei ein kompletter Mensch entwickelt.

Vorläufig erweist sich die NMR als besonders erfolgreich bei der Analyse kleiner Proteine, die aus weniger als 100 Aminosäuren bestehen. Nur einige wenige Moleküle mit bis zu 150 Aminosäuren konnten bisher abgebildet werden. Doch so schnell, wie die Forschung jetzt voranschreitet, sind bald doppelt so grosse Proteinketten an der Reihe – und grössere kommen in der Natur kaum vor. □

Das Protein mit allen seinen Windungen

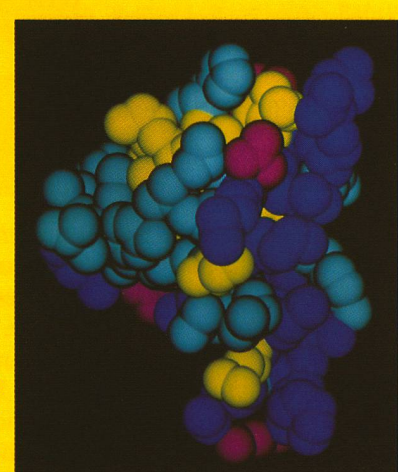
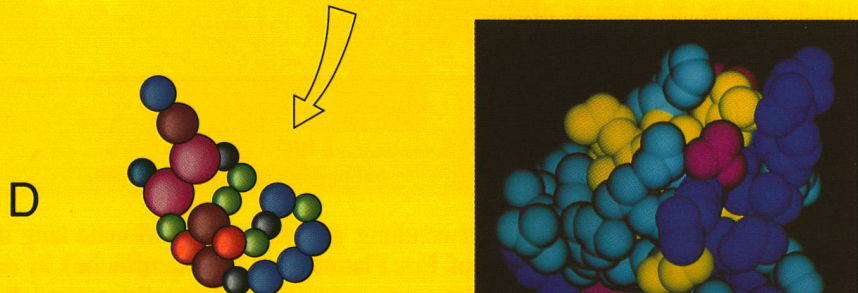
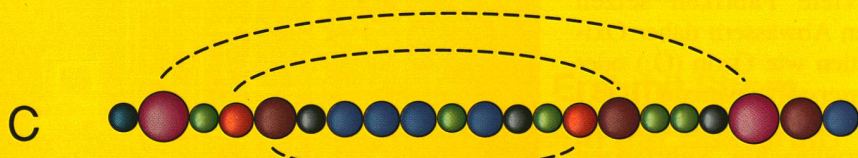
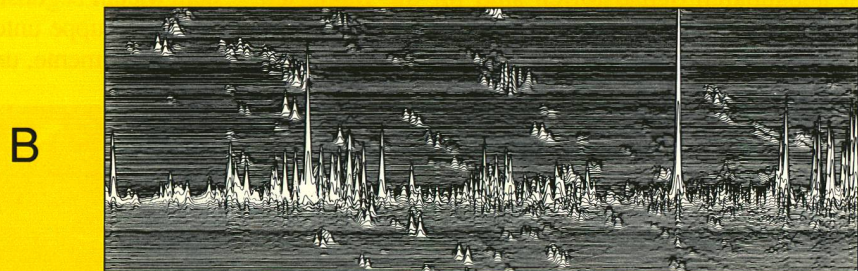
Ein Protein ähnelt einer geöffneten Halskette, wobei die einzelnen Perlen die Aminosäuren sind (von denen es zwanzig verschiedene gibt). Die Halskette bleibt aber nicht ausgebreitet, sondern ist in sich selbst verdrillt, wobei sich mitunter kompakte garnknäuelartige Strukturen bilden.

Jedes Protein hat eine solche spezifische dreidimensionale Struktur. Sie hängt von der Zusammensetzung und Verteilung der Perlen ab, die unterschiedliche Affinitäten zueinander haben.

Chemiker können ziemlich leicht feststellen, in welcher Folge die Aminosäuren aufgereiht sind (A). Die NMR-Spektroskopie liefert dagegen Informationen über die Bindungen zwischen den Aminosäuren, die durch die Faltungen der Kette miteinander in Kontakt kommen.

Die NMR ergibt zunächst ein komplexes Spektrum (B), aus dem sich erst die Kontaktstellen der Proteinkette und dann alle ihre Windungen (C) erschliessen lassen.

Ist die Form des Proteins erst einmal bekannt, kann man auch seinen aktiven Teil bestimmen: eine für die Produktion einfacherer und in der Herstellung billigerer Proteine äusserst nützliche Information. Solche einfacheren Proteine finden hauptsächlich bei In-vitro-Experimenten Verwendung.



Vollständige Struktur eines Proteins (Homeodomäne) in der Computerdarstellung