

Chaperonin-vermittelte Proteinfaltung

Aufpasser unter Beobachtung

Chaperonin-Assisted Protein Folding

Chaperones under Surveillance

Dr. Manajit Hayer-Hartl



Dr. Manajit Hayer-Hartl

mhartl@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/hayer-hartl

Proteine können ihre komplexen Aufgaben, etwa als Enzyme oder Transportmoleküle, nur in einer jeweils spezifischen dreidimensionalen Struktur erfüllen. Dazu müssen ihre Bestandteile – eine oder mehrere fadenförmige Ketten aus Aminosäuren – korrekt gefaltet werden. Fehler in der Proteinfaltung können Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson auslösen. In vielen Fällen sollen deshalb „Anstandsdamen“ oder – nach dem entsprechenden englischen Ausdruck – Chaperone derartige Defekte verhindern. Wie diese makromolekularen Maschinen Aminosäureketten zu hochkomplexen Proteinen werden lassen, untersucht Manajit Hayer-Hartl mit ihrer Forschungsgruppe „Chaperonin-vermittelte Proteinfaltung“.

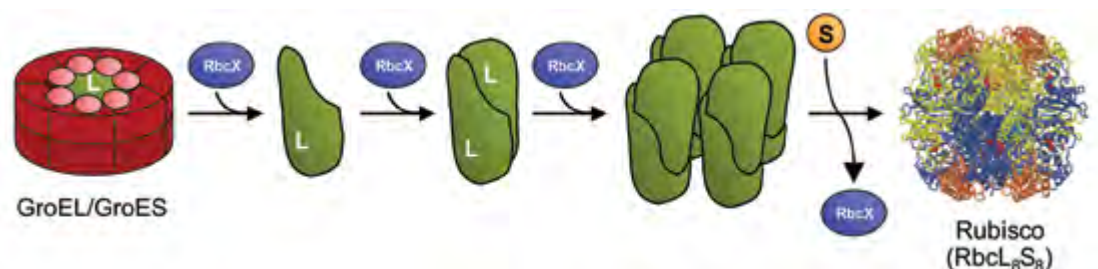
Proteine werden von großen Molekülkomplexen im Zellinneren, den Ribosomen, gebildet. Schon während und vor allem nach der Synthese beginnt die Faltung der Aminosäureketten. Die Biochemikerin konnte bereits zeigen, dass dabei die molekularen „Anstandsdamen“ eine wichtigere Rolle spielen als lange vermutet. Sie untersucht das Chaperonin GroEL – Chaperonine bilden innerhalb der Chaperone eine spezielle Gruppe – das in Bakterien mit dem kleineren GroES zusammenarbeitet. Viele neu synthetisierte Proteine, die ihre dreidimensionale Struktur

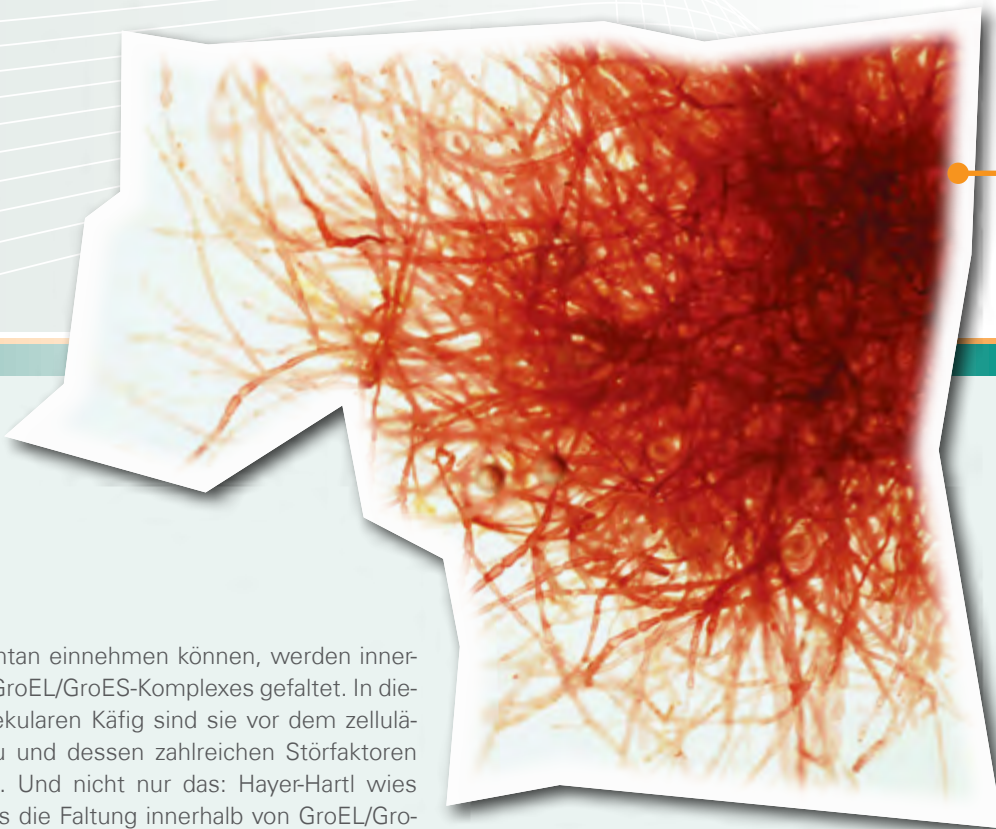
Proteins are thread-like chains of amino acids. To fulfill their complex functions, for instance as enzymes or transport molecules, they must first fold into a specific three-dimensional structure. Errors in protein folding and the resulting clumping together of protein chains can cause diseases such as Alzheimer's or Parkinson's. Cells have evolved “molecular chaperones” to prevent this dangerous process. How these macro-molecular machines turn amino acid chains into highly complex proteins is being studied by Manajit Hayer-Hartl with her Research Group “Chaperonin-Assisted Protein Folding”.

New proteins are formed by ribosomes, large molecular complexes within the cell. Folding of the newly-synthesized protein may begin during or immediately after synthesis. Hayer-Hartl has shown how the molecular chaperones support this process, and she found out that these fascinating machines can do more than previously expected. She and her team studied the cylindrical chaperonin GroEL, which in bacteria works together with the smaller GroES. Many newly synthesized proteins must be folded within the GroEL/GroES complex. In this nano-cage they are protected from the cellular milieu and cannot aggregate. Moreover, for some proteins the

Die Untereinheiten des Enzyms Rubisco werden mit Hilfe des Chaperonins GroEL/GroES in die richtige Form gefaltet. Das Protein RbcX bindet anschließend die gefalteten Einzelteile und baut in mehreren Schritten den Rubisco-Komplex zusammen. Zum Schluss wird RbcX freigesetzt und Rubisco reift zum fertigen Enzym.

The Rubisco components undergo folding assistance by the GroEL/GroES chaperonin system. The protein RbcX captures the folded monomers and generates in several steps the dynamic Rubisco complex. Finally, RbcX is released and Rubisco matures to the holoenzyme.





Die Rotalge *Griffithsia monilis* (Rhodophyceae) besitzt das effektivste Rubisco.

The red algae *Griffithsia monilis* (Rhodophyceae) has been discovered to have the most efficient Rubisco.

nicht spontan einnehmen können, werden innerhalb des GroEL/GroES-Komplexes gefaltet. In diesem molekularen Käfig sind sie vor dem zellulären Milieu und dessen zahlreichen Störfaktoren geschützt. Und nicht nur das: Hayer-Hartl wies nach, dass die Faltung innerhalb von GroEL/GroES deutlich schneller stattfindet. Demnach werden einzelne Bereiche der Aminosäurekette nur Schritt für Schritt zur Faltung zugelassen – und vorangegangene Fehlfaltungen eventuell sogar korrigiert. Weil es in höheren Organismen ähnlich aufgebaute und in der Funktion entsprechende Chaperone gibt, lassen sich diese Ergebnisse möglicherweise übertragen.

Doch damit nicht genug: Häufig schließen sich mehrere identische oder unterschiedliche Proteine nach der Faltung zu einem Komplex aus mehreren Untereinheiten zusammen. Auch hier gilt dann, dass nur jeweils eine spezifische Kombination eine biologisch funktionierende Einheit ergibt. Von Chaperonen war bei diesem Prozess allerdings lange nichts bekannt. Hayer-Hartl und ihr Team analysierten deshalb den Zusammenbau des aus acht großen und acht kleinen Untereinheiten bestehenden Enzyms Rubisco – und wiesen dabei das Protein RbcX als spezifisches Chaperon nach. Weil Rubisco eine entscheidende Rolle bei der Bildung von Kohlehydraten in der Photosynthese grüner Pflanzen spielt, könnte dieser Fund auch für eine gezielte Pflanzenzucht interessant sein.

folding inside GroEL/GroES is much faster than outside, and there is even the possibility that misfolding can be corrected. Because there are similar chaperones in higher organisms, these results are probably of general importance.

However, folding alone is only part of the story. Often several identical or different proteins have to associate after folding to form a complex of several subunits. A classical example of such a protein is the enzyme Rubisco, a complex of eight large and eight small subunits that is required for the uptake of carbon dioxide from the atmosphere. This process is not only critical for plant growth but also in controlling greenhouse gas emissions and global warming. Hayer-Hartl discovered that the assembly of Rubisco depends on a special type of chaperone, called RbcX. RbcX “staples” the large subunits of Rubisco together until they can form a functional complex with the small subunits. This finding could be helpful in breeding plants with better Rubisco enzymes.

Dr. Manajit Hayer-Hartl

1984 PhD in Chemistry, University of Stirling, UK
 1984 – 1990 Postdoctoral Fellow at the Louis Pasteur Institute, Strasbourg, France, at the LMU Munich, Germany and the Jules Stein Eye Institute, Los Angeles, USA
 1991 – 1997 Research Fellow at the Sloan Kettering Institute, New York, USA
 1997 – 2006 Project Group Leader at the MPI of Biochemistry, Martinsried
 Since 2006 Head of the Research Group “Chaperonin-Assisted Protein Folding” at the MPI of Biochemistry, Martinsried

Selected Publications

Gupta AJ, Halder S, Miličić G, Hartl FU and Hayer-Hartl M (2014). “Active cage mechanism of chaperonin-assisted protein folding demonstrated at single molecule level” *J. Mol. Biol.* 426, 2739-2754.
 Georgescauld F, Popova K, Gupta AJ, Bracher A, Engen JR, Hayer-Hartl M and Hartl FU (2014). “GroEL/ES chaperonin modulates the mechanism and accelerates the rate of TIM-barrel domain folding” *Cell* 157, 922-934.
 Kim YE, Hipp M, Bracher A, Hayer-Hartl M and Hartl FU (2013). “Molecular chaperone functions in protein folding and proteostasis” *Annu. Rev. Biochem.* 82, 323-355.