



## Pressemitteilung 4. April 2012

**Anja Kanschak**  
Öffentlichkeitsarbeit

Tel: +49-(89) 8578-2824  
Fax: +49-(89) 8578-2943  
kanschak@biochem.mpg.de  
www.biochem.mpg.de

### **Innenleben eines Giganten**

#### **Max-Planck-Forscher erlangen neue Einblicke in Proteinabbau-Maschinerie**

**Werden Proteine in der Zelle nicht fehlerfrei und kontrolliert abgebaut, können Krankheiten wie Krebs oder Alzheimer entstehen. Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München haben jetzt den Aufbau und die Funktionsweise einer wichtigen Komponente der zellulären Abbau-Maschinerie des Menschen entschlüsselt: die Tripeptidyl-Peptidase II (TPPII). „Die Aufklärung der Struktur von TPPII ist ein wichtiger Meilenstein, um die komplexe Aktivierung und Kontrolle des Proteinabbaus zu verstehen“, so Beate Rockel, Forscherin am MPIB. Die Ergebnisse wurden jetzt im Journal *Structure* veröffentlicht.**

Proteine, die molekularen Bauelemente und Maschinen der Zelle, bestehen aus langen Aminosäureketten. Soll eine solche Kette abgebaut werden, so wird das Protein zuerst entfaltet und in kürzere Stücke, so genannte Peptide, zerschnitten. Die weitere Zerkleinerung übernimmt unter anderem die Tripeptidyl-Peptidase II (TPPII), die Forscher um Wolfgang Baumeister, Direktor am MPIB, näher analysiert haben. Sie zerlegt die Peptide in noch kleinere Teile, die nach weiteren Schritten für die Bildung neuer Proteine recycelt werden können. TPPII ist ein großer Proteinkomplex aus 32 bis 40 gleichen Untereinheiten, die für sich alleine nicht aktiv sind. Lagern sich die Einzelteile zu zwei umeinander gewundenen Strängen zusammen, so wird der Komplex funktionsfähig. Er ist etwa 100-mal größer als die meisten anderen Proteine, die am Abbau beteiligt sind. „TPPII ist ein echter Gigant unter den zellulären Proteinen“, sagt die Doktorandin Anne-Marie Schönege. „Die Struktur eines solchen Riesen zu entschlüsseln, ist äußerst schwierig.“

#### **Stück für Stück zur Gesamtstruktur**

Die MPIB-Wissenschaftler haben jetzt unterschiedliche strukturbiologische Methoden und Modelle kombiniert, um den Aufbau und die Funktionsweise der TPPII im Detail aufzuklären. In Zusammenarbeit mit Kollegen des Lawrence Berkeley National Laboratory in Berkeley war es den Forschern gelungen, die atomare Struktur der TPPII-Untereinheiten aus der Fruchtfliege mittels Röntgenkristallografie zu ermitteln. Diese diente als Vorlage, um als nächstes ein Modell der Untereinheiten der menschlichen TPPII zu berechnen.

Mit Hilfe von Kryo-Elektronenmikroskopie und Einzelpartikelanalyse bestimmten die Wissenschaftler die Struktur der vollständigen und aktiven TPPII-Komplexe aus der



Fruchtfliege und dem Menschen – allerdings nur bei mittlerer Auflösung. Indem die Mitarbeiter der Forschungsabteilung „Molekulare Strukturbiologie“ die Strukturen der Gesamtkomplexe mit den genaueren atomaren Modellen der Untereinheiten kombinierten, konnten sie jetzt den detaillierten Aufbau der menschlichen TPPII entschlüsseln: Die einzelnen Untereinheiten bilden ein System aus Hohlräumen, das den Komplex vollständig durchzieht und die aktiven Zentren einschließt.

Durch Einpassen der Strukturen der inaktiven Untereinheiten in die des aktiven Gesamtkomplexes am Computer fanden die Forscher zudem heraus, welche Bereiche des Proteins sich während seiner Aktivierung verändern. Zu diesen Regionen gehören das aktive Zentrum und die Eingänge zu den Hohlräumen im Inneren von TPPII. „Erkenntnisse zur Struktur dieses Komplexes könnten in Zukunft auch zur Entwicklung neuer Medikamenten beitragen, denn es gibt Hinweise darauf, dass TPPII an Krankheiten wie Muskelschwund, Fettleibigkeit und Krebs beteiligt ist“, hofft Beate Rockel. [VS]

### **Originalpublikationen**

Schönege, A., Villa, E., Hegerl, R., Peters, J., Förster, F., Baumeister, W. and Rockel, B.: The structure of human Tripeptidyl peptidase II as determined by a hybrid approach. *Structure* 20(4), April 4, 2012

Chuang, C. K., Rockel, B., Seyit, G., Walian, P. J., Schönege, A., Peters, J., Zwart, P. H., Baumeister, W. and Jap, B. K.: Hybrid molecular structure of the giant protease tripeptidyl peptidase II." *Nat Struct Mol Biol* 17(8): 990-996, August 1, 2010  
DOI: 10.1038/nsmb.1870

### **Kontakt**

Prof. Dr. Wolfgang Baumeister  
Molekulare Strukturbiologie  
Max-Planck-Institut für Biochemie  
Am Klopferspitz 18  
82152 Martinsried  
E-Mail: [baumeist@biochem.mpg.de](mailto:baumeist@biochem.mpg.de)  
[www.biochem.mpg.de/baumeister](http://www.biochem.mpg.de/baumeister)

Dr. Beate Rockel  
Molekulare Strukturbiologie  
Max-Planck-Institut für Biochemie  
Am Klopferspitz 18  
82152 Martinsried  
E-Mail: [rockel@biochem.mpg.de](mailto:rockel@biochem.mpg.de)

Anja Konschak  
Öffentlichkeitsarbeit  
Max-Planck-Institut für Biochemie  
Am Klopferspitz 18  
82152 Martinsried  
Tel.: +49 (0) 89 8578-2824  
E-Mail: [konschak@biochem.mpg.de](mailto:konschak@biochem.mpg.de)  
[www.biochem.mpg.de](http://www.biochem.mpg.de)