



Pressemitteilung, 8. Juni 2021

Dr. Christiane Menzfeld
LEITUNG ÖFFENTLICHKEITSARBEIT

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

 @MPI_Biochem

Neuartiger Mechanismus zur Aufrechterhaltung der bakteriellen Proteostase identifiziert

Forscher am Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) haben einen neuartigen Mechanismus identifiziert, der die Aufrechterhaltung der Proteostase in *E. coli* sicherstellt, wenn die Verfügbarkeit von Chaperonen begrenzt ist.

Chaperone gewährleisten die korrekte Faltung von Proteinen. Doch was passiert, wenn das Chaperon-Netzwerk defekt ist? F.-Ulrich Hartl und Manajit Hayer-Hartl haben mit ihrem Team das Ribosomen-assoziierte Chaperon-Netzwerk in *Escherichia coli* charakterisiert. Erstmals entdeckten sie, dass ein Defekt in diesem Netzwerk eine Reaktion am Ribosom zur Folge hat. Der Release-Faktor RF3 wird an das Ribosom rekrutiert und vermittelt den Kettenabbruch von fehlgefalteten wachsenden Polypeptidketten. Dies führt zur Entfernung von fehlgefalteten Proteinen und sichert somit die bakterielle Proteostase. Die Ergebnisse wurden in *Molecular Cell* veröffentlicht.

Erforschung des Chaperon-Netzwerks

Proteine - die Bausteine des Lebens - erfüllen in unserem Körper eine Vielzahl von Funktionen. Sie werden in der Zelle an großen Komplexen, den Ribosomen, synthetisiert. Dabei wird die Information der Boten-RNA in eine Sequenz von Aminosäuren übersetzt, die zu einer Polypeptidkette verbunden werden. Damit Proteine ihre Funktion erfüllen können, müssen diese wachsenden Polypeptidketten zu spezifischen dreidimensionalen Strukturen gefaltet werden. Wie können Zellen die korrekte Faltung ihrer Proteine sicherstellen? An dieser Stelle kommen Chaperone ins Spiel. Die Faltungshelfer sorgen dafür, dass Proteine richtig gefaltet werden, reparieren fehlgefaltete Proteine und leiten den Abbau fehlerhafter Proteine am Proteasom ein.

Mit Hilfe der quantitativen Proteomik verschafften sich Liang Zhao (Postdoktorand in den Arbeitsgruppen von F.-Ulrich Hartl und Manajit Hayer-Hartl) und das Team zunächst einen Überblick über das Chaperon-Netzwerk in dem Modellorganismus *Escherichia coli* (*E. coli*). Sie analysierten Proteine aus *E. coli* mittels Massenspektrometrie und identifizierten dabei eine Vielzahl von Chaperonen, die für die Proteinfaltung auf co-translationaler Ebene wichtig sind. Sie stellten fest, dass Triggerfaktor (TF), DnaJ und DnaK die am häufigsten vorkommenden Chaperone sind. Bei Funktionsverlust des zentralen Chaperons DnaK übernehmen die Chaperone HtpG, GroEL und ClpB zunehmend kompensatorische Aufgaben.



Defekte im Chaperon-Netzwerk führen zu einer Reaktion am Ribosom

Doch was passiert am Ribosom, wenn das Chaperon-Netzwerk defekt ist? Um dieser Frage nachzugehen, kooperierten die Forscher mit Pierre Genevoux und Marie-Pierre Castanié von der Universität Toulouse und schränkten die Zahl der in der Zelle verfügbaren Chaperone durch Knock-out-Modelle ein. Dadurch induzierten sie eine Fehlfaltung von wachsenden Polypeptidketten. Infolgedessen wurde der Release-Faktor 3 (RF3) an das Ribosom rekrutiert. RF3 interagiert daraufhin mit einem weiteren Faktor, RF2. Dies führte zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese und der Loslösung unvollständiger, fehlgefalteter Polypeptidketten vom Ribosom. Dadurch konnten die unvollständigen Polypeptidketten abgebaut werden. Wenn dagegen dieser Mechanismus durch Deletion von RF3 gehemmt wurde, reichert sich fehlgefaltete Proteine an und lagerten sich zu Verklumpungen (Aggregaten) zusammen, welche die Synthese neuer Peptidketten behinderten. Somit konnte erstmals ein Zusammenhang zwischen einem Defekt von Chaperonen - oder einer Einschränkung von deren Verfügbarkeit - und einer daraus resultierenden Reaktion unter Beteiligung von RF3 am Ribosom nachgewiesen werden. Bei eingeschränkter Verfügbarkeit von Chaperonen ist dieser Mechanismus entscheidend für die Aufrechterhaltung der Proteostase, da er die Entfernung von fehlgefalteten Proteinen erleichtert.

Der nächste Schritt könnte die Identifizierung eines ähnlichen Mechanismus in Hefe- oder Säugetierzellen sein. Wenn ein analoger Mechanismus gefunden werden kann, könnte dies den Weg für zukünftige Behandlungen bei neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer ebnen.

Originalpublikation:

L. Zhao, M.-P. Castanié-Cornet, S. Kumar, P. Genevoux, M. Hayer-Hartl, and F. Ulrich Hartl: Bacterial RF3 Senses Chaperone Function in Co-translational Folding, *Molecular Cell*, Juni 2021
DOI: 10.1016/j.molcel.2021.05.016

Über F.-Ulrich Hartl

F.-Ulrich Hartl wurde 1957 geboren und studierte Medizin an der Universität Heidelberg, wo er anschließend auch promovierte. Als wissenschaftlicher Assistent und dann Gruppenleiter wechselte er zu Walter Neupert an die Ludwig-Maximilians-Universität München. Ein Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft ermöglichte ihm einen ersten Forschungsaufenthalt an der University of California, Los Angeles. Als Professor und Investigator des Howard Hughes Medical Institute war er am Sloan-Kettering Institute und an der Cornell University in New York tätig. Im Jahr 1997 gelang es der Max-Planck-Gesellschaft den hochrangigen Wissenschaftler wieder nach Deutschland zurückzuholen. Seither leitet er am Max-Planck-Institut für Biochemie die Abteilung „Zelluläre Biochemie“. In den letzten Jahren wurden ihm eine Vielzahl von Wissenschaftspreisen zuerkannt. Dazu zählen, unter anderem, 2002 der Gottfried Wilhelm Leibniz Preis, 2011 der Albert-Lasker-Preis für grundlagenmedizinische Forschung, 2012 der Shaw-Preis zusammen mit Arthur L. Horwich und 2016 der Albany Medical Center-Preis zusammen mit Horwich und Susan Lee Lindquist. 2018 wurde Hartl in die Hall of Fame der deutschen Forschung aufgenommen, 2019 erhielt er den Dr. Paul Janssen-Preis und den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis und 2020 wurde er mit dem Breakthrough-Preis ausgezeichnet.

Über Manajit Hayer-Hartl

Manajit Hayer-Hartl promovierte 1984 in Chemie an der Universität Stirling, UK. Von 1984 bis 1990 forschte sie als Postdoktorandin am Louis-Pasteur-Institut in Straßburg, Frankreich, an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und dem Jules Stein Eye Institut, Los Angeles, USA. Ihre Forschung führte sie von 1991 bis 1997 an das Sloan-Kettering-Institut, New York, USA. Anschließend war sie Projektgruppenleiterin am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Seit 2006 leitet sie hier die Forschungsgruppe „Chaperonin-vermittelte Proteinfaltung“. Sie untersucht grundlegende Funktionen molekularer Chaperone bei Proteinfaltung und Assemblierung. Hayer-Hartl ist gewähltes



Mitglied der European Molecular Biology Organization (EMBO) und der Deutschen Akademie der Wissenschaften (Leopoldina). Für ihre Forschung wurde sie bereits mit dem Dorothy Crowfoot Hodgkin Preis der Protein Society und dem Charles F. Kettering Preis der American Society of Plant Biologists ausgezeichnet.

Über das Max-Planck-Institut für Biochemie

Das Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München zählt zu den führenden internationalen Forschungseinrichtungen auf den Gebieten der Biochemie, Zell- und Strukturbiologie sowie der biomedizinischen Forschung und ist mit rund 35 wissenschaftlichen Abteilungen und Forschungsgruppen und ungefähr 800 Mitarbeitern eines der größten Institute der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. Das MPIB befindet sich auf dem Life-Science-Campus Martinsried in direkter Nachbarschaft zu dem Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB).

Kontakt:

Prof. Dr. F.-Ulrich Hartl
Abteilung für Zelluläre Biochemie
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried

E-Mail: uhartl@biochem.mpg.de
<https://www.biochem.mpg.de/de/hartl>

Dr. Christiane Menzfeld
Öffentlichkeitsarbeit
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. +49 89 8578-2824
E-mail: pr@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de
Twitter: [@MPI Biochem](https://twitter.com/MPI_Biochem)