

Zelluläre Biochemie

Anstandsdamen und Origami in der Zelle

Cellular Biochemistry

Chaperones and Origami in the Cell

Prof. Dr. Franz-Ulrich Hartl



Prof. Dr. Franz-Ulrich Hartl

uhartl@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/hartl

Ohne korrekte Form geht nichts: Für die meisten Proteine gibt es viele Millionen Möglichkeiten, wie diese aus langen Aminosäureketten zusammengesetzten Moleküle gefaltet werden können – aber nur eine davon ist die richtige. In der Forschungsabteilung „Zelluläre Biochemie“ wird untersucht, wie das Origami in der Zelle funktioniert und was passiert, wenn dabei etwas schief geht. Dabei interessieren Franz-Ulrich Hartl und sein Team sowohl die zugrunde liegenden Mechanismen als auch die Struktur der beteiligten Moleküle.

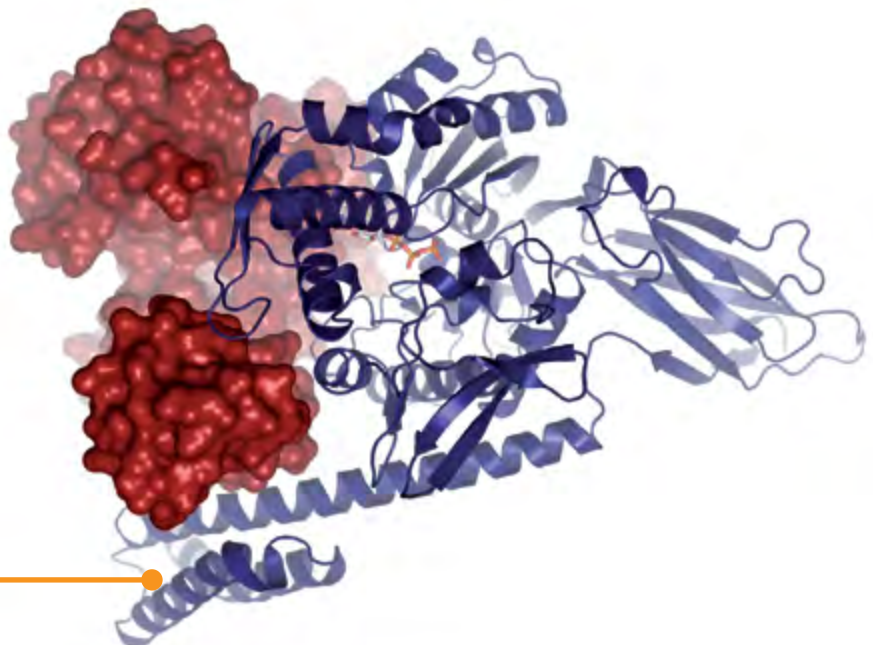
Die Forscher beschäftigen sich besonders mit Proteinen, die als zelluläre „Anstandsdamen“ dafür sorgen, dass andere Proteine die richtige Form wahren: Chaperone. Die meisten Chaperone gehören zu den Hitzeschockproteinen (Hsp), die so genannt werden, weil sie verstärkt bei Hitzestress gebildet werden. Eine spezielle Gruppe innerhalb der Chaperone sind die Chaperonine. Dies sind zylindrisch geformte Moleküle mit Deckel, die in ihrem Inneren andere Proteine abschirmen. Für das bakterielle Chaperonin GroEL/GroES konnten die Wissenschaftler nachweisen, dass es nicht nur – wie anfänglich vermutet – einen geschützten Raum für die Faltung zur Verfügung stellt, sondern die Faltung

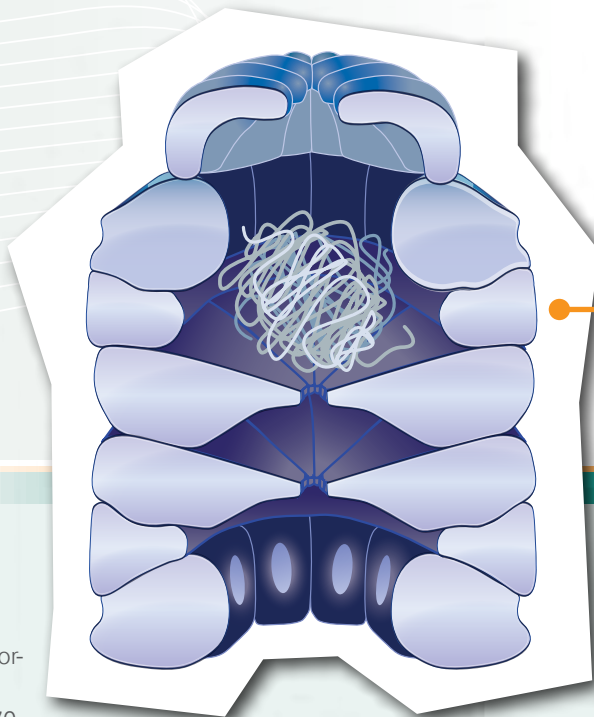
It is a matter of form: Without the correct conformation, proteins cannot function properly. For most proteins, there are many millions of possible ways to fold these molecules made up of long amino acid chains – but only one way is correct. Researchers in the Department “Cellular Biochemistry” are exploring how this origami in the cell works and what happens when something goes wrong. Franz-Ulrich Hartl and his team are interested both in the underlying mechanisms as well as the structure of the molecules involved.

The main focus of the scientists is on proteins that serve as “molecular chaperones” to ensure that other proteins maintain their proper conformation. Many of the cellular chaperones belong to the class of heat shock proteins (Hsp), because they are increasingly produced in response to thermal stress. Chaperonins are a special chaperone subgroup. They form hollow cylinder-shaped complexes with a lid that provide a protected space for other proteins to fold. For the bacterial chaperonin GroEL/GroES, the researchers were able to show that in addition to shielding proteins during folding, it also actively modulates the folding process and may even correct previous folding mistakes.

Zusammenarbeit zweier Chaperone:
Dargestellt ist die Struktur des Chaperons Hsp110 (blau) und eines Teils des Chaperons Hsp70 (rot). Hsp70 wird von Hsp110 förmlich „umarmt“, wodurch Hsp70 ein gefaltetes Protein (nicht dargestellt) freisetzt und ein neuer Faltungszyklus beginnen kann.

Collaboration between two chaperones:
The figure shows the structure of the chaperone Hsp110 (blue) and a part of the chaperone Hsp70 (red). Hsp70 is “embraced” by Hsp 110, whereby Hsp70 releases a folded protein (not represented) and a new folding cycle can begin.





Modell des Chaperonin-Komplexes GroEL/GroES

Model of the chaperonin complex GroEL/GroES

aktiv unterstützt und möglicherweise sogar vor-
hergehende Fehlfaltungen korrigiert.

Neben den Chaperoninen sind Hsp70-
Chaperone die zweite wichtige zelluläre Faltungs-
maschine. Beide Chaperonklassen ergänzen sich,
der Mechanismus ist aber noch schlecht verstan-
den. Daher ist es ein wichtiges Ziel der Wissen-
schaftler, umfassend aufzuklären, wie die Fal-
tungsmaschinerie zusammenarbeitet und wie
Chaperone ihre „Schützlinge“ auswählen.

Schief gewickelt – Fehler führen zu Krankheiten

Fehlgefaltete Proteine verklumpen leicht zu unlös-
lichen Knäueln (Aggregaten), die sich in der Zelle
ablageren und diese schädigen. Die Ablagerung
derartiger Proteinaggregate ist typisch für neuro-
degenerative Erkrankungen wie Alzheimer, Parkin-
son oder Huntington. Hartl untersucht vor allem
Proteine, deren Fehlfaltung darauf beruht, dass sie
eine pathologisch verlängerte Sequenz enthalten,
die nur aus der Aminosäure Glutamin besteht. Ein
solches Protein ist beispielsweise die Ursache
für die Huntington'sche Erkrankung. Zellkulturen
zeigten, dass bestimmte Chaperone die Ablage-
rung unlöslicher Proteinklumpen verringern und
Fehlfaltungen abwehren können. Die Aufklärung
der strukturellen Voraussetzungen und Mechanis-
men der Chaperonaktivität kann somit auch einen
wesentlichen Beitrag zur Entwicklung neuer Wirk-
stoffe für die Behandlung schwerer neurodegenera-
tiver Erkrankungen leisten. Gerade vor dem Hin-
tergrund einer alternden Bevölkerung hat diese
Forschung auch hohe gesellschaftliche Relevanz.

Besides the chaperonins, the Hsp70 chaperones
represent another group of components critical
for protein folding. Both chaperone classes
cooperate in a manner that is not yet fully
understood. Thus an important goal of the sci-
entists is to find out just how the folding
machinery functions in its entirety and how the
chaperones choose their “protégés”.

Misfolding – Mistakes Lead to Diseases

Misfolded proteins clump easily to form insoluble
aggregates, which are then deposited in the cell
and cause damage. Deposits of such protein
aggregates are typical for neurodegenerative
diseases such as Alzheimer's, Parkinson's or
Huntington's disease. Hartl focuses on proteins
that are misfolded due to long repeat segments
containing the amino acid glutamine. The
aggregation of such a protein is responsible for
Huntington's disease, for example. Cell culture
experiments have shown that increasing the
level of certain chaperones can reduce aggregate
deposition and inhibit misfolding. Elucidating
the structural requirements and mechanisms of
chaperone activity can thus contribute significantly
to developing new drugs for the treatment of
severe neurodegenerative diseases. This research
is highly relevant considering the fact that we live
in an aging society that is increasingly affected by
neurodegenerative diseases.

Prof. Dr. Franz-Ulrich Hartl

- 1985 Doctoral degree in Medicine, University of Heidelberg, Germany
- 1990 Habilitation, Institute of Physiological Chemistry, LMU Munich, Germany
- 1991 – 1997 Research at Sloan-Kettering Institute, Howard Hughes Medical Institute and at Cornell University, New York, USA
- Since 1997 Director of the Department “Cellular Biochemistry” at the MPI of Biochemistry, Martinsried and Honorary Professor for Physiological Chemistry at LMU Munich, Germany

Franz-Ulrich Hartl has received several awards for his research, including the Gottfried Wilhelm Leibniz Prize (2001), the Körber Prize for European Science (2006), the Louisa Gross Horwitz Prize (2008), the Otto Warburg Medal (2009), the Cross of the Order of Merit of the Federal Republic of Germany (2011), the Foreign Associate of the National Academy of Sciences (2011), the Lasker Award for Basic Medical Research (2011), the Massry Prize (2011), the Heinrich Wieland-Prize of the Boehringer Ingelheim Foundation (2011) and the Shaw Prize in Life Science and Medicine (2012).

Selected Publications

- 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.
- Raychaudhuri S, Löw C, Körner R, Pinkert S, Theis M, Hayer-Hartl M, Buchholz F and Hartl FU (2014). “Interplay of acetyltransferase EP300 and the proteasome system in regulating heat shock transcription factor 1” Cell 156, 975-985.
- Park SH, Kukushkin Y, Chen T, Gupta R, Konagai A, Hipp MS, Hayer-Hartl M and Hartl FU (2013). “PolyQ Proteins Interfere with Nuclear Degradation of Cytosolic Proteins by Sequestering the Sis1p Chaperone” Cell 154, 134-145.

Research Group Leaders

Dr. Andreas Bracher, Dr. Roman Körner, Dr. Mark Hipp