

Krebsprotein p53 in Aktion beobachtet: mehr Ordnung als gedacht

- **Forschende haben mit Kernspinresonanz-Spektroskopie und Computer-Simulationen erstmals sichtbar gemacht, wie sich die dreidimensionale Struktur des Krebsproteins p53 in blitzschnell vergehenden Billionstel Sekunden bis hin zu einer Million langsameren Mikrosekunden ständig dynamisch verändert.**
- **p53 nimmt mindestens 50 unterschiedliche dreidimensionale Strukturen an und ist damit wesentlich geordneter als bisher angenommen.**
- **Im Kampf gegen Krebs könnte das Verständnis der Dynamik dieser Strukturen dazu beitragen, Medikamente zu entwickeln, die gezielt auf p53 wirken. Mit dem neuen kombinierten Ansatz lassen sich zudem strukturell ähnlich Proteine untersuchen.**

Krebs entsteht, wenn Zellen sich unkontrolliert teilen und gesunde Zellen verdrängen. Einen wichtigen Schutz davor leisten sogenannte Tumor-Suppressoren. Als molekulare Wachstumsbremsen verhindern sie, dass sich gesunde Zellen in Krebszellen verwandeln. Ein elementares Protein dieser Klasse ist p53, auch „Wächter des Genoms“ genannt. Erkennt p53 Fehler in der DNA einer Zelle, stoppt es ihre Teilung. Ist die DNA irreparabel beschädigt, leitet p53 den Zelltod ein. Für beide Aufgaben wechselwirkt das Protein mit einer Vielzahl anderer Proteine. Ist p53 gehemmt oder verändert, teilen sich Zellen trotz Schäden ungebremst weiter – ein Tumor entsteht. Mehr als die Hälfte aller Tumoren gehen damit einher, dass p53 in den Zellen seiner Aufgabe nicht mehr nachkommt.

Ordnung versus Unordnung: Zwei Klassen von Proteinen

p53 besteht wie alle Proteine aus einer langen Kette von Aminosäuren. Bei rund 70 Prozent aller Proteine des Menschen falten sich diese in eine fest geordnete dreidimensionale Form, die gewährleistet, dass das Protein seine Aufgabe erfüllen kann. p53 gehört dagegen zu den 30 Prozent aller menschlichen Proteine, die keine feste Struktur haben. Sie sind flexibel, bilden teilweise verknäuelte Ketten und ändern ständig ihre dreidimensionale Struktur. Man bezeichnet solche Proteine als intrinsisch ungeordnete Proteine, kurz IDPs.

Proteine sind sehr klein und bewegen sich außerordentlich schnell. Das gilt auch für p53. Für manche Strukturänderungen braucht p53 jedoch länger, für andere kürzer. Um alle Bewegungen des Krebsproteins in Aktion nachvollziehen zu können, muss daher seine Dynamik über einen weiten Bereich von unterschiedlichen Zeitskalen verfolgt werden.

Proteindynamik über Zeitskalen, die sieben Größenordnungen umfassen

Forschende um Helmut Grubmüller und Christian Griesinger am Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften (MPI-NAT) haben jetzt erstmals über sieben Zeitskalen hinweg – von blitzschnell vergehenden billionstel Sekunden (Pikosekunden) bis hin zu vergleichsweise langsam verstreichenden millionstel Sekunden (Mikrosekunden) – sichtbar gemacht, wie sich das Protein p53 dynamisch verändert. Sie fanden dabei eine weit vielfältigere und komplexere Strukturodynamik vor als bisher gedacht: Je nachdem, auf welcher Zeitskala sie das p53-Protein beobachteten, fanden völlig unterschiedliche dynamische Prozesse statt.

„Was im Dasein eines Menschen eine Sekunde ist, entspricht bei einem Protein etwa einer billionstel Sekunde. Übersetzt in ein Bild des Alltags kann man sich eine Fußgängerzone vorstellen“, erklärt Helmut Grubmüller, Leiter der Abteilung für Theoretische und Computergestützte Biophysik am MPI. „In Echtzeit sieht man Menschen durch die Straßen laufen. Filmt man mit 1000-fachem Zeitraffer, verschwimmen die Menschen und langsamere Prozesse werden sichtbar, etwa wie eine Baustelle entsteht und verschwindet oder ein Volksfest stattfindet. Und ein nochmals 1000-fach schnellerer Zeitraffer macht noch weit langsamere Vorgänge sichtbar, zum Beispiel, wie ganze Häuser gebaut werden. So ähnlich verhält es sich auch bei p53. Um bei diesem Bild zu bleiben: Bislang wussten wir nur von den Fußgängern – Baustellen, Volksfeste und Hausbauten waren für uns unsichtbar!“

Beobachtungslücke geschlossen

Ein Protein über einen so langen Zeitraum gleichzeitig in Zeitlupe und in Zeitraffer in Aktion zu beobachten scheiterte bislang an einer verfügbaren Methode. In einem zehnjährigen Forschungsprojekt haben die Teams um Griesinger und Grubmüller nun ein passendes Verfahren entwickelt, das diese Beobachtungslücke schließt. Dazu verfolgten sie mit Molekulardynamik-Simulationen auf Hochleistungsrechnern die Strukturen von p53. Hochauflösende Kernspinresonanz-Spektroskopie bestätigte die vorhergesagten Strukturen experimentell.

„Wir haben am Institut ein NMR-Spektrometer zur Verfügung, das mit seinen 1,2 Gigahertz zu den 15 leistungsstärksten NMR-Spektrometern weltweit zählt. Das war mit entscheidend für unseren Erfolg“, so Supriya Pratihara, einer der beiden Erstautoren der im Fachmagazin Nature Communications erschienenen Arbeit. Erst das NMR-Spektrometer, das an der Grenze des derzeit technologisch Herstellbaren ist, lieferte eine hinreichende Auflösung und Empfindlichkeit, um auch flüchtige aber für die Funktion von p53 essenzielle Strukturen nachzuweisen.

Mehr feste Strukturen als gedacht

„p53 hat uns darin überrascht, dass es sogar ohne Bindung an andere Proteine feste dreidimensionale Strukturen annimmt. Diese brauchen sehr lange, um sich zu bilden, und sind äußerst kurzlebig. Deswegen wurden sie bisher in Experimenten übersehen“, sagt Dániel Szöllösi, ebenfalls Erstautor der Studie.

Mehr als 50 dreidimensionale Strukturen wiesen die Forschenden nach. „p53 muss für seine Aufgaben in der Zelle mit völlig verschiedenen Proteinen wechselwirken. Seine vielen unterschiedlichen Strukturen könnten entscheidend dafür sein, dass p53 eine so große Zahl von Proteinen binden kann“, sagt Griesinger, Leiter der Abteilung NMR-gestützte Strukturbiologie am Institut. „Im Kampf gegen Krebs könnte das Verständnis der Dynamik dieser Strukturen dazu beitragen, Medikamente zu entwickeln, die gezielt auf p53 wirken.“

Werkzeug zur Erforschung weiterer IDPs

Die neuen Erkenntnisse können zudem zur Erforschung weiterer Erkrankungen beitragen: IDPs spielen auch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson eine große Rolle. Mit ihrer Arbeit liefern die Forschenden ein wichtiges neues Werkzeug, um solche ungeordneten Proteine zu untersuchen und ihre bisher unbekannte Strukturpolitik sichtbar zu machen.

Originalpublikation:

Szöllösi, D., Pratihara, S., Mukhopadhyay, D. et al. Hierarchical multi-timescale structural dynamics of the disordered N-terminal of p53. Nat Commun 17, 4812

(2026). <https://doi.org/10.1038/s41467-026-73145-6>