

Trickreiche Transportmoleküle

Fast alle Lebewesen - von der Bakterie bis zum Menschen - beherbergen in ihren Zellmembranen schleusenartige Proteinkomplexe, die unerwünschte oder lebensgefährliche Moleküle hinausbefördern. Nicht immer zum Vorteil des Menschen, denn in Bakterien oder Krebszellen sind die sogenannten ABC-Transporter auch verantwortlich für Resistenzen gegenüber Antibiotika oder Chemotherapie. Nun ist es Forschern der Goethe-Universität zusammen mit Kollegen des Frankfurter Max Planck-Instituts für Biophysik gelungen, den Transportmechanismus in allen Stadien zu entschlüsseln.

In den vergangenen fünf Jahren hat die Gruppe von Prof. Robert Tampé vom Institut für Biochemie der Goethe-Universität intensiv daran gearbeitet, Proben empfindlicher Membranprotein-Komplexe so präparieren, dass man sie mit Kryo-Elektronenmikroskopie untersuchen kann. Die Kryo-Elektronenmikroskopie liefert hochaufgelöste Bilder, weil sie Moleküle einfriert, so dass Unschärfen durch Bewegungen minimiert werden.

Will man komplexe Molekülen wie ABC-Transporter nicht nur scharf abbilden, sondern ihnen auch bei der Arbeit zuschauen, braucht man Momentaufnahmen verschiedener Stadien. Die Biochemiker um Tampé konnten diese Stadien gezielt herbeiführen, indem sie den Transporter mit unterschiedlichen Konzentrationen von ATP und ADP versorgten. Der Transporter benötigt diese Energie, um Moleküle gegen das Konzentrationsgefälle zwischen dem Zellinneren und seiner Umgebung zu befördern.

In der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift Nature zeigen Tampé und seine Kollegen aus der Biophysik acht hochaufgelöste Konformationen eines ABC-Export-Komplexes, der aus zwei verschiedenen Proteinuntereinheiten besteht. Erstmals konnten die Forscher auch Zwischenstadien des Transportprozesses sichtbar machen. Die Herausgeber von Nature haben diese bedeutsame Entdeckung als Titelgeschichte der aktuellen Ausgabe ausgewählt.

„Die Arbeit könnte zu einem Paradigmenwechsel in der Strukturbiologie führen, da alle Bewegungszustände einer zellulären Maschine in fast atomarer Auflösung aufgeklärt werden konnten“, erklärt Prof. Robert Tampé. „Aufgrund dieser unerwarteten Entdeckung können wir bisher kontrovers diskutierte Fragen zum Transportmechanismus der ABC-Transporter beantworten, die von besonderer medizinischer Bedeutung sind.“ Darüber hinaus konnten die Forscher erstmals beobachten, wie sich die Schleusen nach außen oder innen öffnen. Die Auflösung von 2,8 Angström (Zehnmillionstel eines Millimeters) ist die höchste Auflösung, mit der je eine ABC-Transporter-Struktur mithilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie abgebildet wurde.

Originalpublikation:

Susanne Hofmann, Dovile Janulienė, Ahmad R. Mehdipour, Christoph Thomas, Erich Stefan, Stefan Brüchert, Benedikt T. Kuhn, Eric R. Geertsma, Gerhard Hummer, Robert Tampé, Arne Moeller: Conformation space of a heterodimeric ABC exporter under turnover conditions, in Nature, 17. Juli 2019. DOI: 10.1038/s41586-019-1391-0