

Strukturaufklärung von Membranproteinen

Von der Struktur zur Funktion

Die Aufklärung der Funktionsweise von Membranproteinkomplexen ist der Hauptgegenstand unserer Forschung. In nur wenigen Fällen ist die Struktur dieser Makromoleküle so weit bekannt, dass man ihre Funktionsweise im Detail versteht. Fast ein Drittel aller Gene eines Organismus kodiert für derartige Proteine, die Mehrheit aller Arzneimittel greift an Membranproteinen an, in dem sie diese aktivieren oder blockieren.

Die oft sehr großen Membranproteinkomplexe sind sehr schwer intakt unter Erhalt der Funktion zu isolieren, zumal sie in die wasserabstoßende Membran eingebettet sind. Entsprechend schwierig ist es, sie in reiner Form zu erhalten und zu kristallisieren, Voraussetzung für die röntgenkristallographische Strukturaufklärung. Eine unserer wichtigen Aufgaben ist es daher, geeignete Methoden zu entwickeln, um diese Hürden zu überwinden. Im Laufe der Jahre ist es uns gelungen, die Struktur einer Reihe wichtiger Membranproteine zu bestimmen, darunter die der bakteriellen photosynthetischen Reaktionszentren und der Komplexe II, III und IV der Atmungskette.

Wir haben zentrale Einrichtungen am Max-Planck-Institut für Biophysik aufgebaut, die auch von externen Wissenschaftlern benutzt werden können. Die automatisierten Kristallisationsanlagen und weiteren Analysegeräte werden die Strukturbestimmungen von Membranproteinen beschleunigen.

Sobald die atomare Struktur eines Membranproteinkomplexes bekannt ist, beginnt die Erforschung seiner detaillierten Funktionsweise mit einer Kombination von genetischen Methoden, spezifischen Markierungen und biophysikalischen Techniken. Verschiedene spektroskopische Methoden nutzen wir in Zusammenarbeit mit CEF-Kollegen der Goethe-Universität.

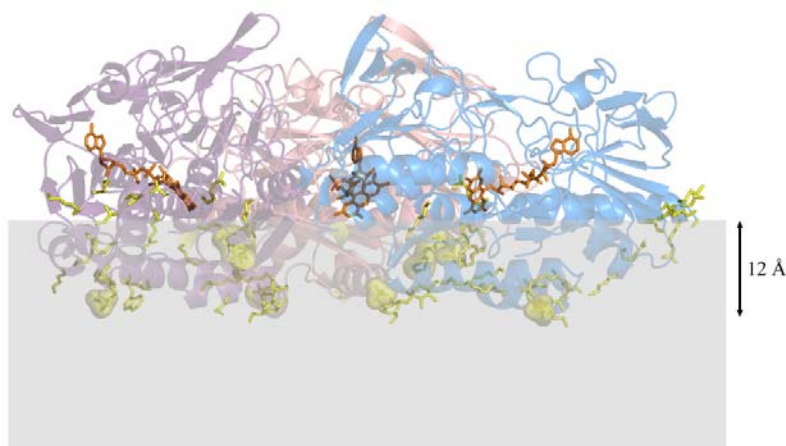


Abbildung 1. Darstellung der Membranbindedomäne des SQR (Sulfid-Chinon-Oxidoreduktase) Trimers. Die SQR Struktur deutet darauf hin, dass das Protein etwa 12 Ångström in die Membran (in grau abgebildet) hineinragt und demzufolge zur Klasse der Monotopischen Membranproteine gehört. Die Einlagerung des Proteins in die Membran erfolgt aufgrund von elektrostatischen und hydrophoben Interaktionen zwischen den Membranlipiden und den Seitenketten einiger auf der Oberfläche des Proteins vorhandenen Aminosäuren (hier als gelbe Stäbchen dargestellt). Darüber hinaus könnten Sulfat-Ionen, die in der Elektronendichte des Proteins identifiziert wurden und deren Oberfläche in gelb gezeigt ist, auf die Position von spezifischen Bindungsstellen für Phospholipide hindeuten. Zudem ermöglicht die Darstellung des SQR Cofaktors FAD (orange Stäbchen) die Lokalisierung des aktiven Zentrums an der Grenzfläche zwischen hydrophilem und hydrophobem Milieu.



Hartmut Michel, 1948 in Ludwigsburg in Baden-Württemberg geboren, studierte Biochemie an der Universität Tübingen und wurde 1977 an der Universität Würzburg promoviert. 1986 folgte seine Habilitation an der Universität München. Seit 1987 ist er Direktor am Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt am Main, wo er die Abteilung für Molekulare Membranbiologie leitet. In 1986 erhielt Michel den Leibniz Preis und in 1988 den Nobelpreis für Chemie (gemeinsam mit Johann Deisenhofer und Robert Huber). Seit 2004 ist Michel Mitglied des Wissenschaftsrates. Er wurde mit Ehrendoktorwürden von den Universitäten Würzburg und Bologna geehrt und ist apl. Professor an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt. Seit 2008 ist Michel Mitglied des CEF Direktorium. Privat engagiert er sich als eine kritische Stimme in der öffentlichen Diskussion zum Thema Biokraftstoffe.

Lopez JJ, Shukla AK, Reinhart C, Schwalbe H, Michel H, Glaubitz C (2008)

The structure of the neuropeptide bradykinin bound to the human G-protein coupled receptor bradykinin B2 as determined by solid-state NMR spectroscopy.

Angew Chem Int Edit **47**:1668-1671

Marcia M, Ermler U, Peng GH, Michel H (2009)

The structure of *Aquifex aeolicus* sulfide:quinone oxidoreductase, a basis to understand sulfide detoxification and respiration.

P Natl Acad Sci USA **106**:9625-9630

Olkhova E, Hunte C, Screpanti E, Padan E, Michel H (2006)

Multiconformation continuum electrostatics analysis of the NhaA Na⁺/H⁺ antiporter of *Escherichia coli* with functional implications.

P Natl Acad Sci USA **103**:2629-2634

Buschmann S, Warkentin E, Xie H, Langer JD, Ermler U, Michel H (2010)

The structure of cbb3 cytochrome oxidase provides insights into proton pumping.

Science **329**:327-330

Clason T, Ruiz T, Schägger H, Peng G, Zickermann V, Brandt U, Michel H, Radermacher M (2010)

The structure of eukaryotic and prokaryotic complex I.

J Struct Biol **169**:81-88

(Stand 26. Juli 2010)