

Wie die Evolution Symmetrie erzeugt – und wieder verliert

Michael Groß

Die molekularen Maschinen der Zelle bestehen meistens aus mehreren Proteinmolekülen. Oft sind diese identisch und hochgradig symmetrisch angeordnet, doch manchmal entwickeln sie sich auseinander.

● Proteine sind grundsätzlich chiral, da 19 ihrer 20 Aminosäuren chiral sind und in der Natur nur als L-Enantiomere vorkommen. Spiegelsymmetrie kommt für sie also nicht in Frage. Andererseits ist Rotationssymmetrie in der Natur weit verbreitet, von einfachen Dimeren bis hin zu den ikosaedrischen Capsidhüllen von Viren.

Für den Betrachter sind hochsymmetrische Strukturen ästhetisch ansprechend, aber warum hat die Natur eine so ausgeprägte Vorliebe für sie? Die Arbeitsgruppe von David Baker an der University of Washington in Seattle hat vor einigen Jahren – zumindest für Dimere – eine Antwort gefunden, die vor allem auf statistischen Überlegungen beruht. Bakers Arbeitsgruppe untersuchte mit Molekulardynamikrechnungen die Energetik von symmetrischen und unsymmetrischen Proteindimeren. Obwohl symmetrische Anordnungen relativ selten sind – gemessen an der Zahl aller theoretisch möglichen Konstellationen –, fanden die Forscher, dass in der Gruppe der energetisch begünstigten Dimere die symmetrischen in der Mehrzahl sind. Deshalb kann die Evolution diese bei ihrem blinden Ausprobieren von Möglichkeiten leichter entdecken.¹⁾

Alle Untereinheiten sind gleich ...

● Ein mittlerweile klassisches Beispiel perfekter Rotationssymmetrie

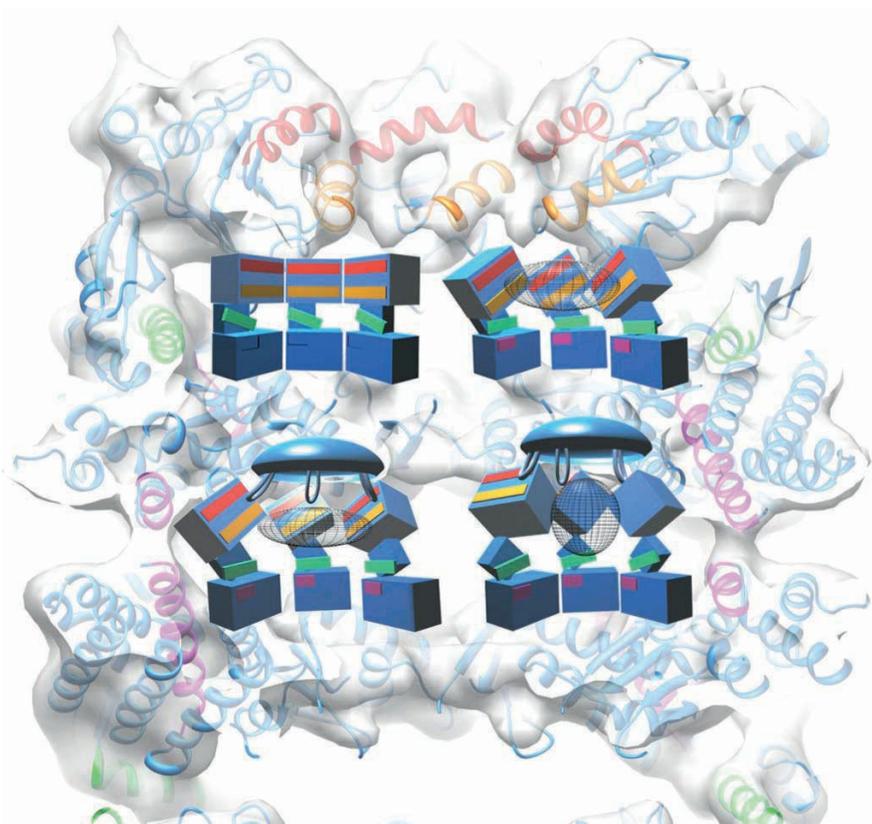


Abb. 1. Das molekulare Bakterien-Chaperon GroEL sieht aus wie ein Fass aus zwei übereinander gestapelten Proteinringen mit je sieben identischen Proteinmolekülen (oben links). Jeder Ring bietet einen Hohlraum für unvollständig gefaltete Substratproteine (oben rechts). Zu jedem Ring gibt es einen Deckel mit derselben Symmetrie (untere Reihe).²⁾

ist das molekulare Chaperon der Bakterien: GroEL (Abbildung 1). Es sieht aus wie ein Fass aus zwei übereinander gestapelten Proteinringen. Jeder Ring enthält sieben identische Proteinmoleküle und bietet einen Hohlraum für unvollständig gefaltete Substratproteine, um hier ihre korrekte Struktur zu finden. Zu jedem Ring gibt es einen Deckel mit

derselben Symmetrie, bestehend aus je sieben Molekülen des kleineren Proteins GroES (die Buchstaben S und L weisen darauf hin, dass es sich um das kleine bzw. große Genprodukt der GroE-Gene handelt).

Die sieben Untereinheiten eines Rings sind nicht nur in ihren Strukturen identisch, sondern sie führen auch ihre Konformations-

änderungen koordiniert aus wie ein Team von Synchronschwimmern. Die Arbeitsgruppe von Helen Saibil am Birkbeck College in London hat zusammen mit Art Horwich in Yale nun eine große Zahl elektronenmikroskopischer Aufnahmen verschiedener Funktionszustände des Chaperons zu einem plausiblen Bewegungsablauf zusammengefasst, der auch als Video verfügbar ist.^{2,3)}

Es kommt im Lauf eines Funktionszyklus zu drastischen Molekülbewegungen: Sie ändern sowohl die chemische Natur der Innenseite des Fasses als auch dessen Abmessungen. Außerdem üben sie Zugspannung auf das Substratprotein aus, das sie koordiniert festhalten oder loslassen. Zusätzlich wechselwirken die Untereinheiten mit dem GroES-Deckel und bauen den Energieträger ATP ab.

All dies geschieht in jedem Ring in perfekter Harmonie zwischen den sieben identischen Untereinheiten.

Funktionelle Vielfalt

● Ähnlich aufgebaut wie das Chaperon ist das Proteasom, die Recyclingtonne der Zelle. Es handelt sich um eine intrazelluläre Protease. Zum Schutz vor unkontrolliertem Abbau zelleigener Proteine ist das aktive Zentrum im Innern eines Fasses angeordnet und der Zutritt zu diesem Raum strikt reguliert.

Proteasomen kommen in verschiedensten Eukaryonten-Arten vor. Der Kernkomplex besteht aus vier gestapelten Ringen mit jeweils sieben Untereinheiten. Flankiert wird dieser auf beiden Seiten von zusätzlichen regulatorischen Komplexen. Innerhalb des Kernkomplexes bestehen die beiden mittleren Ringe aus katalytisch aktiven β -Untereinheiten, während die äußeren aus eher strukturell wichtigen α -Untereinheiten aufgebaut sind.

Bei Archaeen sind alle 14 β -Untereinheiten identisch, und alle 14 α -Untereinheiten ebenfalls. Das ganze Fass hat also siebenfache Rotationssymmetrie, genau wie GroEL/GroES. Bei Eukaryonten hinge-

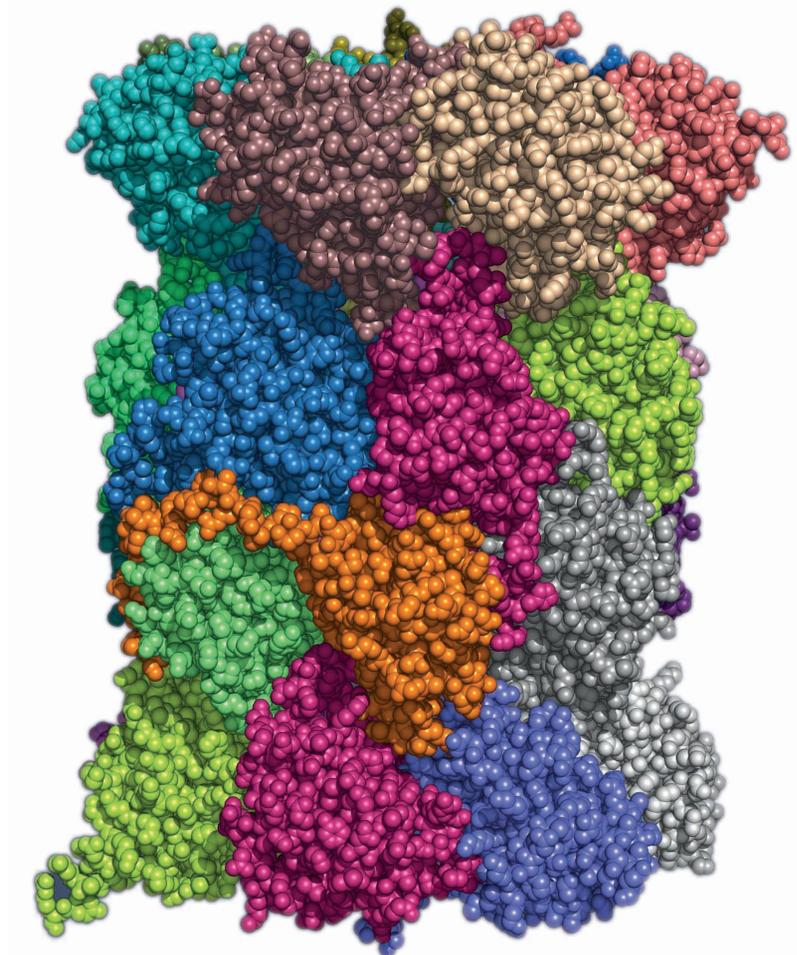


Abb. 2. Berechnete Kristallstruktur des Immunoproteasoms. (Abbildung: Michael Groll, TU München)

gen haben sich die Untereinheiten diversifiziert. Man kann sogar einen Trend beobachten: Je komplexer ein Organismus, desto komplexer ist auch sein Proteasom.

Bei der Bierhefe finden sich bereits sieben verschiedene β -Untereinheiten ($\beta 1$ bis $\beta 7$) in den mittleren Ringen. Diese besitzen zwar noch dieselbe äußerliche Grobstruktur, unterscheiden sich aber in der Umgebung der Substratbindungsstelle und damit auch in der Spezifität ihrer Katalyse. Der Verlust der Symmetrie und erhöhte Aufwand bei der Synthese der Partikel dient also einem Zweck: der Erweiterung des Substratspektrums.

Bei Menschen und anderen Säugetieren ist die Diversifizierung so weit fortgeschritten, dass die Vielfalt der Funktionen mit einem Proteasom nicht mehr zu leisten ist. Zusätzlich zu dem normalen Proteasom, das in den meisten Zelltypen unseres Körpers vorkommt,

besitzen wir deshalb in bestimmten Zellen des Immunsystems ein Immunoproteasom (Abbildung 2). Dieses enthält katalytische Untereinheiten mit abweichender Struktur und Aktivität, die man mit dem Buchstaben i kennzeichnet (etwa $\beta 5i$). Eine dritte Version des menschlichen Proteasoms tritt im Thymus auf und enthält die von der Standardversion abweichende Untereinheit $\beta 5t$.

Die Hauptaufgabe des Immunoproteasoms liegt in der Fähigkeit des Immunsystems zwischen Freund und Feind zu unterscheiden. Wenn es Proteine abbaut, erzeugt es Peptidfragmente, die dann an der Oberfläche der Immunzelle vom MHC-I-Komplex präsentiert werden. Handelt es sich um körperfremde Peptide, etwa von einem Virusprotein, so wird die infizierte Zelle zerstört.

Fehler in diesem Prozess und eine Überaktivität des Immunopro-

teasoms spielen eine Rolle bei Autoimmunkrankheiten wie multipler Sklerose, Rheuma und juvenile Diabetes. Man hofft deshalb, dass die Entwicklung spezifischer Hemmstoffe gegen $\beta 5i$ -Untereinheiten gegen solche Krankheiten hilft.

Deshalb haben die Arbeitsgruppen von Michael Groll an der TU München und Marcus Groettrup an der Universität Konstanz vor kurzem die Kristallstrukturen sowohl des normalen als auch des Immunoproteasoms der Maus aufgeklärt, und zwar jeweils sowohl mit als auch ohne den Hemmstoff PR957 – die einzige bisher bekannte Substanz, die selektiv die $\beta 5i$ -Untereinheit hemmt. (Es handelt sich um ein Tetrapeptid mit einem Epoxyketon anstelle des Carboxy-Terminus.) Zusätzlich lösten die Forscher auch die Struktur des Hefe-Proteasoms mit und ohne diesen Inhibitor.⁴⁾

Beim Vergleich dieser Strukturen fanden die Forscher, dass die Ursache für die Bindungsspezifität des Hemmstoffs in einer geringfügigen Konformationsänderung liegt. Ein einzelner Methioninrest nimmt auf Grund von Strukturunterschieden in seiner Umgebung im Immunoproteasom eine andere Konformation ein als in der Standardversion der $\beta 5$ -Untereinheit. Dadurch ist die Bindungstasche etwas größer als sonst und kann deshalb den Inhibitor unterbringen, der normalerweise nicht hineinpassen würde.

Der Zufall regiert

● Bei GroEL und dem Proteasom ist es offensichtlich, warum die Diversifizierung der Untereinheiten bei letzterem erfolgte und bei ersterem nicht. In anderen Fällen kam es zu Symmetrieverlust, die nicht so leicht zu erklären sind. Joe Thornton hat sich darauf spezialisiert, Evolutionsfragen durch Rekonstruktion der gemeinsamen Vorfahren heutiger Proteine zu lösen. Vor kurzem hat er mit seiner Arbeitsgruppe an der University of Oregon in Eugene gezeigt, dass es auch ohne funktionelle Belohnung durch einfache und zufällig auftretende Genver-

dopplungen und Mutationen zur Aufspaltung in verschiedene Typen von Untereinheiten kommen kann.

Thorntons Gruppe untersuchte den V_0 -Ring, eine Membranpore aus sechs Untereinheiten, die ein Teil einer weitaus komplizierteren Maschine, der V-ATPase ist. Bei den meisten Eukaryonten enthält der Ring fünf identische Untereinheiten namens Vma3, sowie ein einzelnes Exemplar des verwandten Proteins Vma16. Bei Pilzen ist allerdings eine weitere Variante mit im Spiel. Betrachtet man die Membranpore der Pilze von außen, so findet sich rechts von der einzelnen Vma16-Einheit (wenn wir in der Mitte des Rings stehen und die ganze Sache von außerhalb der Zelle betrachten) nicht Vma3, sondern stattdessen ein mit Vma3 verwandtes Protein namens Vma11, gefolgt von nur noch vier Vma3-Molekülen.

Da sich diese Besonderheit bei allen Pilzen und nur bei diesen findet, muss der gemeinsame Vorfahre der Pilze Urformen von Vma3 und Vma11 besessen haben. Wenn man allerdings etwas weiter zurückgeht, muss es einen gemeinsamen Vorfahren dieser beiden Varianten geben, den Thornton Vma3–11 nennt. Aufgrund der zahlreichen heute bekannten Gensequenzen aus verschiedenen Pilzarten rekonstruierten die Forscher diese drei urzeitlichen Gensequenzen. Dann stellten sie die zugehörigen Ur-Proteine her und überprüften, in welchen Kombinationen sie einen funktionsfähigen V_0 -Ring bilden können. Der gemeinsame Vorfahr, Vma3–11, konnte in diesen Experimenten für jeden einzelnen seiner Nachfahren und auch für beide einspringen, ohne dass es zu einem ersichtlichen Funktionsverlust käme. Es gibt also, schlussfolgern die Forscher, keinen Evolutionsvorteil, der die Aufspaltung in Vma3 und Vma11 dringend erforderlich gemacht hätte.

Stattdessen regierte bei der Evolution des komplexeren Systems offenbar der Zufall. Nachdem sich das Gen verdoppelt hatte, so konnten die Forscher experimentell nachweisen, reichte eine einzelne Mutation

in jedem der beiden Nachfahren, um die Bildung des einfacheren Rings aus nur zwei Arten von Komponenten unmöglich zu machen. Demnach hätte Vma11 die Fähigkeit verloren, auf der linken Seite an seinesgleichen zu binden. Das Protein behielt aber die Fähigkeit seinesgleichen (egal ob Vma3 oder Vma11) auf der rechten Seite zu binden, sowie auch Vma16 auf der linken. Vma3 hingegen verlor auf der linken Seite die Fähigkeit, Vma16 zu binden, behielt aber alle anderen Eigenschaften des Vorläuferproteins. Es gibt nur eine Anordnung von Untereinheiten, die mit diesen Funktionsverlusten noch möglich ist, nämlich die Einfügung einer Vma11-Einheit rechts von der Vma16-Einheit, genau so wie es heute bei allen Pilzen beobachtet wird.

Bei Zufallsmutationen ist es relativ selten, dass sie eine nützliche neue Funktion auf einen Schlag erfinden. Hingegen kann es leicht passieren, dass durch eine solche Mutation eine existierende Funktion zerstört wird. Der Nachweis, dass je eine Punktmutation mit Funktionsverlust in jedem der zwei Abkömmlinge des Urproteins die heutige Anordnung der Untereinheiten auf plausible Weise erklären kann, zeigt, dass Diversifizierung und Komplexität durchaus durch neutrale Evolution, also durch reinen Zufall ohne Selektionsdruck zustande kommen kann.

Proteine wie GroEL, die sich ihre elegante Symmetrie bis heute bewahrt haben, müssen demnach auch einfach ein bisschen Glück gehabt haben.

Michael Groß ist freier Wissenschaftsautor in Oxford, England. www.michaelgross.co.uk

Literatur

- 1) I. André, C. E. M. Strauss, D. B. Kaplan, P. Bradley, D. Baker, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008, 105, 16148.
- 2) D. K. Clare, D. Vasishtan, S. Stagge et al. Cell 2012, 149, 113.
- 3) http://youtu.be/SS1_ZUzObAs.
- 4) E. Huber, M. Basler, R. Schwab et al. Cell 2012, 148, 727.
- 5) G. C. Finnigan, V. Hanson-Smith, T. H. Stevens, J. W. Thornton, Nature 2012, 481, 360.