

► Auf dem Weg zu massgeschneiderten Enzymen

Pyrrolysin, die zweiundzwanzigste Aminosäure

Bis auf wenige Ausnahmen setzen sich alle bekannten Proteine aus nur zwanzig Aminosäuren zusammen. Vor 25 Jahren wurde eine einundzwanzigste Aminosäure entdeckt und vor zehn Jahren eine zweiundzwanzigste, das Pyrrolysin. Wie die Zelle den ungewöhnlichen Baustein jedoch herstellt, blieb ein Rätsel. Nun gelang es Wissenschaftlern der Technischen Universität München, die Struktur eines wichtigen Enzyms im Herstellungsprozess von Pyrrolysin aufzuklären.

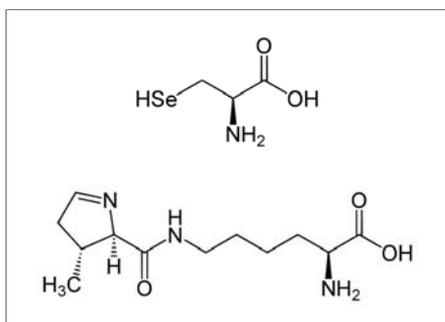


Bild 1. Selenocystein (oben) und Pyrrolysin

Proteine sind Eiweisse, die viele lebenswichtige Prozesse in allen Lebewesen steuern. Sie transportieren Stoffe, katalysieren chemische Reaktionen, pumpen Ionen oder erkennen Signalstoffe. Die Komplexität und Vielzahl an Proteinen ist gross, allein im menschlichen Körper gibt es mehr als 100 000 verschiedene. Sie alle jedoch setzen sich aus nur zwanzig verschiedenen Aminosäuren zusammen. Nur sehr wenige, hochspezialisierte Proteine enthalten zusätzlich noch Selenocystein (Bild 1), die 1986 entdeckte und sehr selten vorkommende 21. Aminosäure.

Umso verwunderlicher war es, als 2002 in Methan-produzierenden Archaeobakterien der Familie *Methanosarcinaceae* noch eine 22. Aminosäure entdeckt wurde, das Pyrrolysin (Bild 1). Es wird, ebenso wie Selenocystein und die anderen zwanzig Aminosäuren, von den Basen der DNA direkt kodiert.

Die Archaeobakterien nutzen die ungewöhnliche Aminosäure in Proteinen, die sie zur Energiegewinnung brauchen. Pyrrolysin befindet sich hierbei im katalytischen Zentrum der bakteriellen Proteine und ist für deren Funktion essenziell. Ohne das Pyrrolysin würde der Energiegewinnungsprozess der Archaeobakterien nicht funktionieren.

Im März letzten Jahres gelang es Wissenschaftlern der Ohio State University, Teile des Pyrrolysin-Herstellungsprozesses zu entschlüsseln. Sie schlugen einen Reaktionsmechanismus vor, nach dem das Enzym PylB den ersten Schritt der Pyrrolysin-Biosynthese katalysiert, indem es die Aminosäure Lysin zum Zwischenprodukt Methylornithin umwandelt. Wissenschaftlern um Michael Groll, Inhaber des Lehrstuhls für Biochemie am Department Chemie der TU München, gelang es nun erstmals, die Kristallstruktur von PylB durch Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen.

Auf frischer Tat ertappt

Zu ihrer grossen Überraschung «erwischten» sie dabei das Enzym quasi «auf frischer Tat»: Das Produkt der Reaktion, Methylornithin, befand sich zum Zeitpunkt der Kristallisation noch im Enzym. Es lag dort in einem abgeschlossenen Raum, einer Art Reaktionskessel vor, verbunden mit jenen Zentren des Enzyms, die für seine Entstehung verantwortlich sind. «Dass das Produkt noch im Enzym vorlag, war etwas Besonderes und ein grosser Glücksfall für uns», erklärt Felix Quittner, wissenschaftlicher Mitarbei-

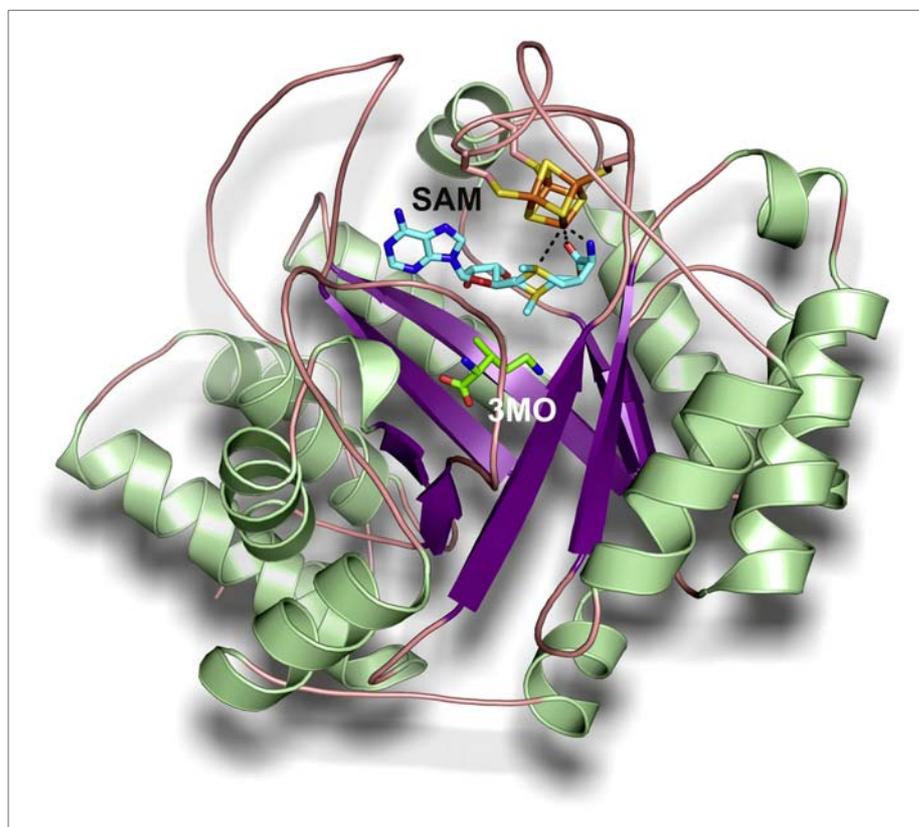


Bild 2. PylB mit Methylornithin (3MO) und dem Cofaktor S-Adenosylmethionin (SAM)

ter am Lehrstuhl für Biochemie. «So konnten wir das Methylornithin nicht nur direkt nachweisen, sondern auch rekonstruieren wie es aus der Ausgangsaminosäure Lysin entstanden ist.»

Diese Reaktion war nicht nur bislang unbekannt, sie ist auch nur sehr schwer zu katalysieren. Im Enzym gelingt dies einem Cluster aus vier Eisen- und vier Schwefel-Atomen im aktiven Zentrum. «Es handelt sich hier um eine aussergewöhnlich elegante enzymatische Reaktion. Kein Chemiker im Labor kann Methylornithin bisher in einer Einstufenreaktion synthetisch aus Lysin herstellen», sagt Groll.

Die Umwandlung von Lysin zu Methylornithin hilft Wissenschaftlern zu verstehen, wie die Archaeobakterien es schaffen, ein bestehendes System so zu modifizieren, dass eine neue Aminosäure entsteht, die eingebaut in das richtige Protein, hinterher auch eine ganz spezielle Reaktion ausführt. Diese Kenntnisse wollen Forscher nutzen, um in Zukunft künstliche Aminosäuren nach

eigenen Vorstellungen zu kreieren. Eingebaut in die richtigen Proteine liessen sich so «massgeschneiderte» Enzyme mit speziellen Eigenschaften herstellen, die etwa in der industriellen Biotechnologie oder der Medizin Anwendung finden könnten.

Eine Antwort auf grundlegende Fragen?

Die Synthese des Pyrrolysin ist jedoch noch aus einem weiteren Grund interessant: Wissenschaftler erhoffen sich hieraus Hinweise auf die evolutionäre Entwicklung des Aminosäurekanons. Warum ist die gesamte Komplexität der Proteine der Lebewesen aus nur wenigen natürlichen Aminosäuren aufgebaut, obwohl der genetische Code in der Lage wäre weitaus mehr zu kodieren? Eine Antwort auf diese grundlegende Frage nach den Minimalanforderungen für Leben gibt es heute noch nicht. Selenocystein und Pyrrolysin bilden exotische Ausnahmen. Und doch helfen die Kenntnisse über ihre

Entwicklung aus den Standardaminosäuren, der Antwort ein Stück näher zu kommen. Die Messungen wurden an der PXI-Beamline des Paul Scherrer Instituts in Villigen durchgeführt.

Quelle: TU München

Originalpublikation

Qwitterer, F., List, A., Eisenreich, W., Bacher, A. and Groll, M., «Kristallstruktur der Methylornithin-Synthase (PylB): Einblicke in die Biosynthese von Pyrrolysin», *Angewandte Chemie* doi: 10.1002/ange.201107547

Kontakt

Prof. Dr. Michael Groll
Technische Universität München
Lehrstuhl für Biochemie
Lichtenbergstrasse 4
D-85748 Garching
Telefon +49 (0)89 289 13361
michael.groll@ch.tum.de, www.tum.de

› Synthese eines enzymähnlichen Katalysators

Ein flächendeckendes Modellenzym

Ein internationales Team um Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Festkörperforschung in Stuttgart hat die Vorteile zweier verschiedenartiger Katalysatoren miteinander kombiniert: Sie haben auf einer Kupferoberfläche ein Netz aus Eisenatomen und organischen Molekülen erzeugt und damit Sauerstoffmoleküle gespalten. Das metallorganische Netz gleicht der zweidimensionalen Version eines Enzyms, das im wässrigen Milieu einer Zelle Moleküle mit Sauerstoff umsetzt, ohne dass diese gleich komplett in Kohlendioxid zerlegt werden. Katalysatoren dieser Art könnten für die chemische Industrie interessant sein, um Sauerstoff gezielt in organische Verbindungen einzubauen und etwa das Gas Methan in das besser transportierbare Methanol umzuwandeln.

Ohne Katalysatoren läuft in der chemischen Industrie nicht viel. Die Hilfsmittel beschleunigen Reaktionen zwischen verschiedenen Molekülen und helfen so Energie zu sparen, lenken eine Umsetzung zum gewünschten Ergebnis, und manchmal machen sie eine Reaktion erst möglich.

Doch leider sind die selektivsten Katalysatoren, die selbst anspruchsvolle chemische Umsetzungen präzise steuern, für gross-technische Prozesse recht unpraktisch. En-

zyme etwa arbeiten als Biokatalysatoren absolut zuverlässig, aber nur in einer flüssigen Umgebung. Daher müssen Ausgangsstoffe, Produkte und der Katalysator nach einer Reaktion aufwendig voneinander getrennt werden.

Im Gegensatz zu dieser homogenen Katalyse strömen die Reaktionspartner bei der heterogenen Katalyse flüssig oder gasförmig über einen festen Katalysator, was die Aufarbeitung enorm erleichtert. Dafür scheitern

heterogene Katalysatoren oft an Reaktionen, die eine besondere Raffinesse erfordern.

Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Festkörperforschung verbinden die Präzision homogener Katalysatoren, genauer gesagt von Enzymen, mit der einfachen Handhabbarkeit von festen Katalysatoren. Sie haben einen enzymähnlichen Katalysator wie ein Netz über einen Festkörper ge-