



Neuartiger Konstruktionsplan für Filamente

Max-Planck-Wissenschaftler klären auf, wie sich Septin-Filamente bilden

Ob Zellen sich korrekt teilen, Enzyme als Signalegeber fungieren oder Botenstoffe aus Zellen ausgeschleust werden, entscheidend für die Funktion biologischer Moleküle sind ihre Bausteine und deren dreidimensionale Anordnung. Forscher der Max-Planck-Institute in Dortmund und Göttingen haben jetzt den universellen Bauplan einer noch wenig erforschten Proteinklasse, der Septin-Filamente, entschlüsselt. Diese faszinierenden Proteine sind zelluläre Verwandlungskünstler, die mithilfe ihrer Strukturen an wichtigen biologischen Prozessen beteiligt sind, wie beispielsweise an der Zytogenese oder am Stofftransport durch die Zelle. Überraschenderweise ist der Filamentaufbau der Septine grundlegend anders als bislang vermutet und weist keine Ähnlichkeit mit anderen hierarchisch aufgebauten, faserartigen Strukturen in biologischen Systemen auf (Nature, 19. Juli 2007).

Max-Planck-Gesellschaft
zur Förderung
der Wissenschaften e.V.
Referat für Presse- und
Öffentlichkeitsarbeit

Hofgartenstraße 8
80539 München

Postfach 10 10 62
80084 München

Tel.: +49 (0)89 2108 - 1276
Fax: +49 (0)89 2108 - 1207
presse@gv.mpg.de
Internet: www.mpg.de

Pressesprecher:
Dr. Bernd Wirsing (-1276)

ISSN 0170-4656

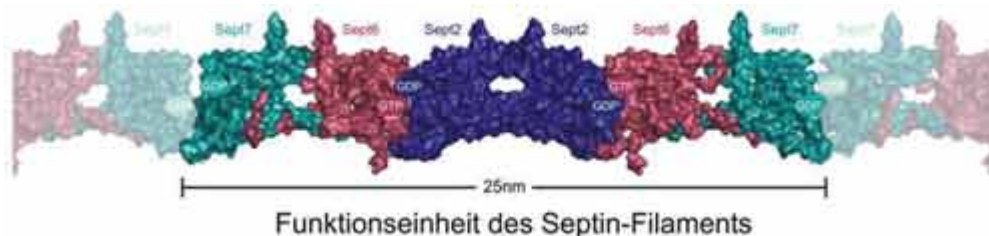


Abb.: *Kleinstes Glied der Kette: Die Dopplung der drei Untereinheiten SEPT2, SEPT6 und SEPT7 bildet das sich wiederholende Grundelement, ein Hexamer, die kleinste Funktionseinheit der Septine. Eines dieser Hexamere ist 2,5 Millionstel Millimeter lang. Aneinander gereiht entstehen daraus lange Fasern, die sich - je nach Funktion - weiter zu Ringen oder komplexen Netzwerken anordnen können. Diese Protein-Ketten können sich nach beiden Enden gleichermaßen verlängern - ein bislang neuartiges Bauprinzip zellulärer Filamentproteine.*

Bild: MPI für Molekulare Physiologie / Wittinghofer

Um ihre biologische Funktion zu erfüllen, falten sich Proteine in eine dreidimensionale Struktur. Lagern sich einzelne gefaltete Proteine zu größeren Bauelementen zusammen, und reihen sich diese Einheiten wiederum wie Perlen zu einer Kette auf, entstehen Fasern mit einer komplexen Geometrie, wie Zellen

sie für ihr Zytoskelett und zur Zellteilung benötigen. Bekannte und gut untersuchte Vertreter sind beispielsweise Aktinfilamente und Mikrotubuli. Ähnlich komplex, jedoch weitaus weniger erforscht als die Proteine des Zytoskeletts, sind die Septine. Diese Proteine wurden vor über 35 Jahren in Zellen der Bäckerhefe entdeckt.

Hefezellen vermehren sich, indem sich Tochterzellen von einer Mutterzelle abschnüren. Bei dieser Art der Zellteilung bilden die Septine eine ringförmige Struktur, die die Teilungsebene, das Septum, kennzeichnet. Das war der Ursprung für die Namensgebung dieser ungewöhnlichen Filamente. "Zwanzig Jahre lang hielt man Septine für typische Proteine der Hefe und anderer Pilze. Heute weiß man, dass Septine in praktisch allen Organismen außer einzelligen und Pflanzen vorkommen", erklärt Alfred Wittinghofer. Worin genau ihre Funktionen bestehen, ist weitgehend unerforscht. Sicher scheint, dass Septine essenziell für die Zellteilung und die Organisation des Zytoskeletts sind. Aber auch im Gehirn finden sich Septine in großer Menge; hier sind sie unter anderem am Transport von Vesikeln und damit an der Freisetzung von Botenstoffen wie Dopamin und Serotonin beteiligt.

Septine können ihre verschiedenen Funktionen ausführen, indem sie untereinander und mit anderen Proteinen interagieren. Dabei bilden die kleinen Septine zunächst miteinander größere Komplexe. Diese werden schließlich zu langen Strängen, den Filamenten, verknüpft. Diese Filamente können - je nach Zelltyp und Funktion - unterschiedliche Formen annehmen: Sie erscheinen als stäbchenförmige Strukturen, können sich wie bei der Zellteilung zu Ringen formen oder zu komplexen Netzwerken verflechten. Die Formen entstehen sehr schnell und dynamisch; je nach Bedarf werden Filamente laufend auf- und wieder abgebaut.

Die Forscher um Alfred Wittinghofer nutzen nun erstmals die Röntgenkristallographie, um die Struktur der Filamente zu analysieren. Dabei werden die Septine zunächst kristallisiert und anschließend mit Röntgenstrahlen durchleuchtet. Die Röntgenstrahlen lassen ein Beugungsmuster entstehen, mit dessen Hilfe ein Computer errechnet, wo die Atome im Kristall liegen und wie das Protein somit strukturiert ist. "Mithilfe des Elektronenmikroskops konnten wir dann die 3-D Modelle der Kollegen bestätigen", erklärt Holger Stark vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie.

Die Lage der Atome im Filament verriet den Forschern, dass sich immer sechs Septin-Moleküle aneinanderreihen und damit das kleinste Konstruktionselement für die Filamente bilden (Abb. 1). Die beiden Sept-2 Moleküle in der Mitte fügen sich seitenverkehrt und Kopf-an-Kopf aneinander. Alle Septine binden sich dabei an die G-Domäne des anderen. In der G-Domäne binden sich die Nukleotide Guanosintriphosphat (GTP) und Guanosindiphosphat (GDP) aneinander. Diese Bindungsstelle ist in allen menschlichen Septinen praktisch identisch. Zu beiden Seiten der G-Domäne befinden sich jedoch Regionen, die sehr unterschiedlich geformt sein können. Viele Septine sind an einem Ende spiralförmig aufgefaltet. Diese Doppelwendel-Strukturen sind auch in vielen anderen Proteinen zu finden. "Bisher hatte man angenommen, dass das spirale Ende verantwortlich ist für die Bildung der Septin-Filamente", so Wittinghofer: "Doch diese Annahme wird jetzt durch unsere Erkenntnisse revidiert." Die Aufnahmen der Forscher zeigten auch, dass die Verbindungsstelle zwischen den beiden SEPT2-Elementen räumlich flexibel ist, so dass längere Filamente beispielsweise zu einem Ring gebogen werden können, ohne zu brechen. "Das erklärt erstmals, warum die Septin-Filamente in so vielen Formen vorkommen und dadurch ihre vielen Aufgaben erfüllen können", erklärt Stark.

Das große Interesse der Wissenschaftler am Aufbau der Septine hat einen weiteren Grund: Zunehmend werden die Eiweiße mit verschiedenen Krankheiten in Zusammenhang gebracht. Bei Alzheimer und Parkinson sind sie an der Bildung von krankhaften Ablagerungen in Hirnzellen beteiligt. Mutationen eines Septin-Gens führen zu einer schmerzhaften Nervenerkrankung mit Lähmung und Gewebsschwund der Schulter- und Armmuskulatur (Hereditärer Neuralgischer Amyotrophie). Auch an der Entstehung der myeloischen Leukämie sind nachweislich Septine beteiligt. Deutlich veränderte Konzentrationen der Septine in Gewebstumoren weisen darauf hin, dass sie bei der Entstehung dieser Tumorklasse eine entscheidende Rolle spielen.

Die neuen Erkenntnisse über die Struktur der Filamente können zu einem besseren Verständnis beitragen, wie diese Krankheiten entstehen, und helfen in der Zukunft neue Therapieansätze zu entwickeln.

[GD/STR]

Originalveröffentlichung:

Minhajuddin Sirajuddin, Marian Farkasovsky, Florian Hauer, Dorothee Kühlmann, Ian G. Macara, Michael Weyand, Holger Stark, Alfred Wittinghofer

Structural insight into filament formation by mammalian septins

Nature, 19. Juli 2007

Kontakt:

Prof. Dr. Alfred Wittinghofer

[Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund](#)

Tel.: +49 231 133 - 2100

Fax: +49 231 133 - 2199

E-mail: alfred.wittinghofer@mpi-dortmund.mpg.de