

Quelle GIT Labor-Fachzeitschrift vom 19. 06. 2008
Seite 552
Rubrik News

GIT
LABOR
FACHZEITSCHRIFT

Ras-GAP-Katalyse Schritt für Schritt aufgeklärt

Wachstumsprozesse in lebenden Zellen werden durch die Interaktion des Proteins Ras mit dem GAP-Protein gesteuert. Störungen in diesem Regelprozess etwa durch Mutationen im Ras-Protein können zur Entstehung von Krebs beitragen. Prof. Dr. Klaus Gerwert und Dr. Carsten Kötting von der Ruhr-Uni Bochum haben in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Alfred Wittinghofer vom Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund die katalytischen Schritte dieser Protein-Protein-Interaktion zwischen Ras und GAP im Detail aufgelöst. Bei vielen Prozessen innerhalb von Zellen finden sich sog. G-Proteine, zu denen auch Ras gehört, als wichtige regulierende Module, die Prozesse an- und abschalten können.

Dabei zeigt sich, dass beim Abschalten der G-Proteine der "Arginin-Finger" der herunterregulierenden GAP-Proteine eine katalytische Rolle spielt. Alfred Wittinghofer hat die wichtige Rolle des von ihm benannten "Arginin-Fingers" für die Ras-Katalyse entdeckt. Messungen mit der zeitaufgelösten FTIR-Spektroskopie zeigen, wie der positiv geladene "Arginin-Finger" in die negativ geladene GTP-Bindetasche des Ras-Proteins gezogen wird und dabei proteingebundene Wassermoleküle aus der engen Bindetasche drückt. Die Rolle der proteinengebundenen und dann freigesetzten Wassermoleküle in einer Protein-Protein-Wechselwirkung konnte zum ersten Mal detailliert aufgeklärt werden und scheint auch für andere Protein-Pro-

tein-Wechselwirkungen exemplarisch zu sein, insbesondere bei der GTP- und ATP-Hydrolyse. Dies ist ein wichtiger Schritt zu einem besseren Verständnis der Rolle der Wassermoleküle für die Protein-Protein-Wechselwirkung.

www.rub.de

Abbildung: Der Ras-GAP-Komplex in atomarer Auflösung. Der rote Arginin-Finger drückt die Wassermoleküle aus der Bindetasche. Dabei wird die Entropie erhöht.