



Dr. Claus D. Kuhn leitet ein vom Elitenetzwerk Bayern gefördertes Labor am Forschungszentrum Bio-Makromoleküle (BIOmac) der Universität Bayreuth.

5.112 Zeichen  
Abdruck honorarfrei  
Beleg wird erbeten

## Qualitätskontrolle auf dem Weg zur Proteinherstellung

### **Neue Forschungsarbeiten zeigen, wie fehlerhafte Moleküle sich selbst abbauen**

Proteine, die Bausteine des Lebens, sind komplexe Moleküle. Ausgangspunkt ihrer Entstehung in der Zelle ist die DNA. Diese enthält alle genetischen Informationen eines Organismus und somit auch die ‚Baupläne‘ für verschiedenste lebenswichtige Proteine. Der Weg vom ‚Bauplan‘ bis zum fertigen Protein ist aber ein mehrstufiger und daher fehleranfälliger Prozess. Eine Forschungsgruppe am Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) in New York ist jetzt einem Mechanismus auf die Spur gekommen, der wesentlich zur Qualitätskontrolle auf dem Weg zur Proteinherstellung beiträgt. In der Online-Ausgabe der renommierten Zeitschrift „Cell“ werden die neuen Forschungsergebnisse vorgestellt. Erstautor der Studie ist Dr. Claus D. Kuhn, der seit kurzem ein Labor am Forschungszentrum für Bio-Makromoleküle (BIOmac) der Universität Bayreuth leitet.

Ein Protein, dessen ‚Bauplan‘ in der DNA verankert ist, besteht aus zahlreichen kleineren Bausteinen. Damit es dem Bauplan entsprechend hergestellt werden kann, müssen diese Bausteine – es handelt sich um Aminosäuren – zunächst einmal bereitgestellt werden. Diese Aufgabe übernehmen spezielle Trägermoleküle, die Transfer-RNAs (kurz: tRNAs). Sie werden mit unterschiedlichen Bausteinen beladen, die dann ihrerseits in der richtigen



Reihenfolge zum fertigen Protein zusammengesetzt werden. Damit eine Transfer-RNA mit einem solchen Baustein beladen werden kann, muss sie zuvor mit einer Nukleotid-Dreierkette ausgestattet werden. Diese Kette wird aufgrund ihrer Struktur „CCA“ genannt. Sie wirkt wie ein Etikett, das die jeweilige Transfer-RNA als funktionstüchtiges Trägermolekül kennzeichnet. Ein spezielles Enzym übernimmt die Aufgabe, ein solches CCA-Etikett an die Transfer-RNA anzuhängen.

Aber was geschieht, wenn eine Transfer-RNA defekt ist und nicht als Trägermolekül infrage kommt? In diesem Fall, so haben die Wissenschaftler herausgefunden, wird es doppelt mit dem CCA-Etikett ausgestattet. Die CCACCA-Struktur signalisiert der Zelle, dass es sich um ein fehlerhaftes Molekül handelt, das bei der Herstellung von Proteinen nicht verwendet werden darf. Infolgedessen wird die Transfer-RNA sehr rasch in der Zelle abgebaut, so dass die potenzielle Fehlerquelle beseitigt ist. „Aufgrund dieser Erkenntnisse haben wir uns natürlich gefragt: Wie kann das Enzym, das die CCA-Etiketten an den Transfer-RNAs befestigt, zwischen fehlerfreien und defekten Trägermolekülen unterscheiden?“, berichtet Dr. Kuhn. „Die Antwort, die wir mithilfe der Röntgen-Kristallographie herausgefunden haben, hat uns überrascht: Das Enzym ist sozusagen einfältig und besitzt diese Fähigkeit überhaupt nicht. Es ist vielmehr die defekte Transfer-RNA, die aufgrund ihrer fehlerhaften Struktur selbst dafür sorgt, dass sie das CCA-Etikett in doppelter Ausführung erhält. Infolgedessen wird sie blitzschnell abgebaut, damit dem Prozess der Proteinherstellung keine fehlerhaften Transfer-RNAs zugeführt werden.“

Die Röntgenkristallographie macht es möglich, viele photographische Aufnahmen eines Moleküls in unterschiedlichen Stadien herzustellen. Auf diese Weise hat die Forschergruppe den Mechanismus aufklären können, der bewirkt, dass defekte Transfer-RNAs – und nur sie – als fehlerhaft markiert werden. Das Enzym umklammert jede einzelne Transfer-RNA wie ein Schraubstock und versetzt sie eine schraubenförmige Bewegung. Währenddessen befestigt es die drei Bestandteile des CCA-Etiketts auf der Transfer-RNA. Anschließend versucht das Enzym, diesen Prozess zu wiederholen. Funktionstüchtige Transfer-RNAs können sich diesem Versuch entziehen, indem sie vom Enzym abfallen. Fehlerhafte Transfer-RNAs sind hingegen instabiler und flexibler. Sie können daher nicht verhindern, dass sie ein zweites CCA-Etikett erhalten.



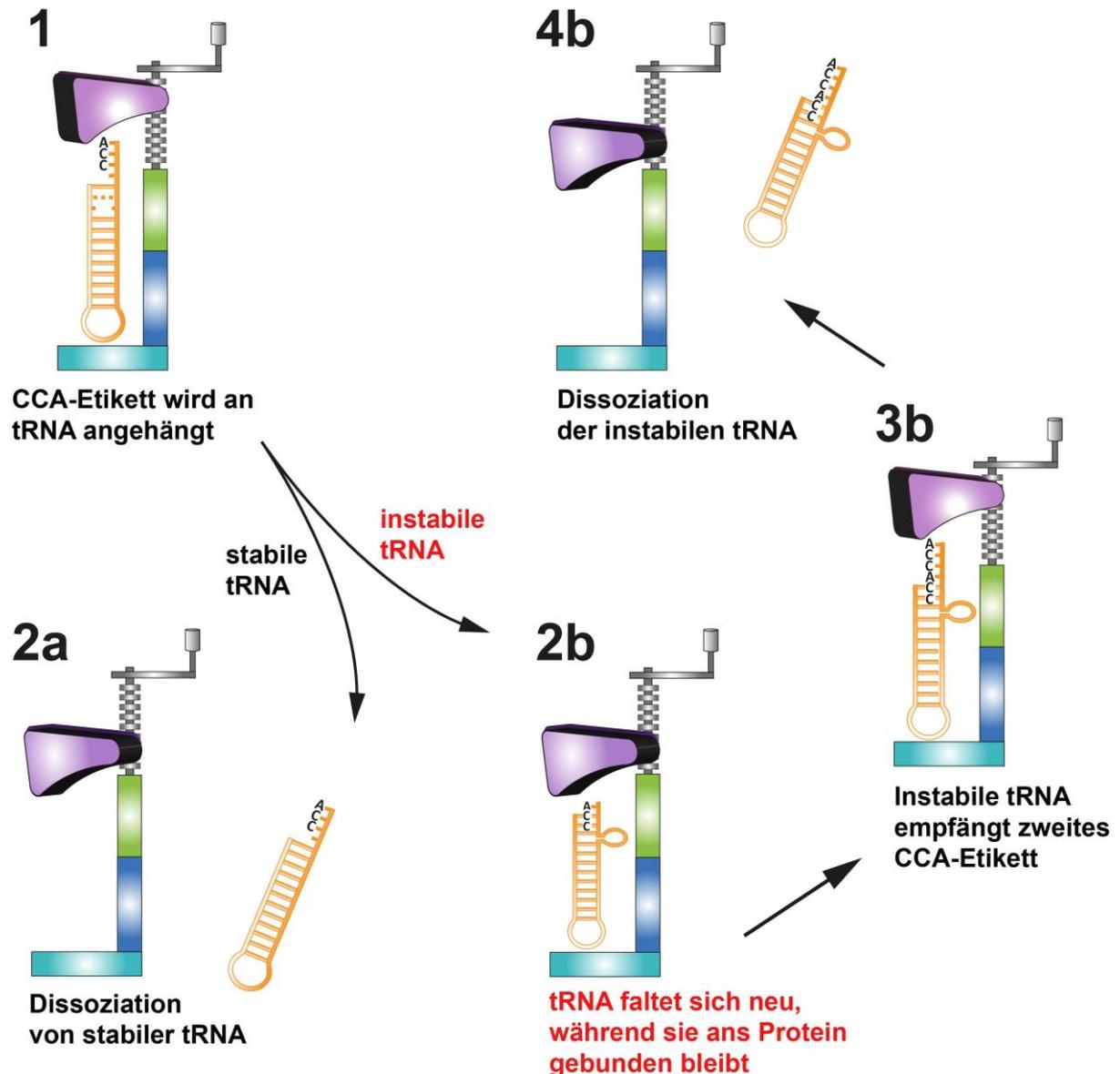
Bild eines Kristalls, das aus einer Transfer-RNA und dem Enzym besteht, das die CCA-Etiketten an die Transfer-RNAs anhängt.

„Diese Form der Qualitätskontrolle bei der Proteinherstellung war der Forschung bisher unbekannt. Wir haben hier erstmals einen Mechanismus entdeckt, mit dem Trägermoleküle sich selbst kontrollieren – und sich letztlich selbst abbauen, falls sie die Produktion fehlerfreier Proteine gefährden“, erläutert Dr. Claus D. Kuhn. Nach seinem mehrjährigen Forschungsaufenthalt in New York wird er an der Universität Bayreuth diese grundlegenden Forschungsarbeiten zur Wechselwirkung zwischen RNA und Proteinen vertiefen. Das Elitenetzwerk Bayern fördert dafür ein am Forschungszentrum BIOmac eingerichtetes Labor, in dem vier hochqualifizierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter kooperieren. „Die Infrastruktur für strukturbioologische Grundlagenforschung ist hier hervorragend, und ich freue mich schon auf die Zusammenarbeit mit den strukturbioologischen und biochemischen Arbeitsgruppen in Bayreuth auf diesem spannenden Forschungsgebiet“, so der Bayreuther Biochemiker.

Die Forschungsarbeiten am Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) in New York wurden von zahlreichen U.S.-amerikanischen Einrichtungen unterstützt: dem Howard Hughes Medical Institute, den US National Institutes of Health, dem Jane Coffin Childs Memorial Fund for Medical Research, dem Robertson Research Fund of Cold Spring Harbor Laboratory und nicht zuletzt dem Cold Spring Harbor Laboratory Women in Science Award.

### Veröffentlichung:

Claus-D. Kuhn, Jeremy E. Wilusz, Yuxuan Zheng, Peter A. Beal, and Leemor Joshua-Tor, On-Enzyme Refolding Permits Small RNA and tRNA Surveillance by the CCA-Adding Enzyme, Cell (2015), DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.005

**Grafische Illustration:**


Das Enzym, das die Nukleotid-Dreierkette (CCA) an die Transfer-RNAs (tRNAs) anheftet, ist ein Protein, das wie ein Schraubstock wirkt: Es umklammert die jeweilige tRNA, wenn es ein solches CCA-Etikett darauf befestigt (1). Funktionstüchtige tRNA hat eine stabile Struktur und fällt anschließend sofort vom Enzym ab (2a). Fehlerhafte tRNA ist hingegen instabil und kann sich nicht vom Enzym befreien (2b). Es erhält deshalb ein zweites CCA-Etikett (3b). Erst danach befreit es sich vom Enzym (4b), es ist nun als fehlerhaft gekennzeichnet und wird abgebaut.



## **Ansprechpartner:**

Dr. Claus D. Kuhn

Forschungszentrum BIOmac

Universität Bayreuth

D-95440 Bayreuth

Telefon: +49 (921) 55-4356 // E-Mail: [claus.kuhn@uni-bayreuth.de](mailto:claus.kuhn@uni-bayreuth.de)

URL: [www.elitenetzwerk.bayern.de/kuhnlab](http://www.elitenetzwerk.bayern.de/kuhnlab)

## **Text und Redaktion:**

Christian Wißler M.A. mit Dr. Claus D. Kuhn  
Stabsstelle Presse, Marketing und Kommunikation  
Universität Bayreuth  
D-95440 Bayreuth  
Tel.: +49 (0)921 55-5356  
E-Mail: [mediendienst-forschung@uni-bayreuth.de](mailto:mediendienst-forschung@uni-bayreuth.de)

## **Abbildungen:**

S. 1: Dr. Claus D. Kuhn; zur Veröffentlichung frei.

S. 3: Forschungszentrum BIOmac, Universität Bayreuth;  
mit Quellenangabe zur Veröffentlichung frei.

S. 4: Dr. Claus D. Kuhn; mit Autorangabe zur Veröffentlichung frei.

In hoher Auflösung zum Download unter:

[www.uni-bayreuth.de/presse/images/2015/017/](http://www.uni-bayreuth.de/presse/images/2015/017/)



## Kurzporträt der Universität Bayreuth

Die Universität Bayreuth ist eine junge, forschungsorientierte Campus-Universität. Gründungsauftrag der 1975 eröffneten Universität ist die Förderung von interdisziplinärer Forschung und Lehre sowie die Entwicklung von Profil bildenden und Fächer übergreifenden Schwerpunkten. Die Forschungsprogramme und Studienangebote decken die Natur- und Ingenieurwissenschaften, die Rechts- und Wirtschaftswissenschaften sowie die Sprach-, Literatur und Kulturwissenschaften ab und werden beständig weiterentwickelt.

Gute Betreuungsverhältnisse, hohe Leistungsstandards, Fächer übergreifende Kooperationen und wissenschaftliche Exzellenz führen regelmäßig zu Spitzenplatzierungen in Rankings. Die Universität Bayreuth belegte 2014 im weltweiten Times Higher Education (THE)-Ranking ‚100 under 50‘ als eine von insgesamt sechs vertretenen deutschen Hochschulen eine Top-Platzierung.

Seit Jahren nehmen die Afrikastudien der Universität Bayreuth eine internationale Spitzenposition ein; die Bayreuther Internationale Graduiertenschule für Afrikastudien (BIGSAS) ist Teil der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder. Die Hochdruck- und Hochtemperaturforschung innerhalb des Bayerischen Geoinstituts genießt ebenfalls ein weltweit hohes Renommee. Die Polymerforschung ist Spitzenreiter im Förderranking der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Die Universität Bayreuth verfügt über ein dichtes Netz strategisch ausgewählter, internationaler Hochschulpartnerschaften.

Derzeit sind an der Universität Bayreuth rund 13.000 Studierende in mehr als 100 verschiedenen Studiengängen an sechs Fakultäten immatrikuliert. Mit ca. 1.200 wissenschaftlichen Beschäftigten, davon 224 Professorinnen und Professoren, und rund 900 nichtwissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist die Universität Bayreuth der größte Arbeitgeber der Region.