



PRESSEINFORMATION

FORSCHUNG

Blinder Passagier mit Potenzial – Neues Molekül und neue Enzymfunktion für das Erkennen von DNS-Brüchen in Bakterien entdeckt

Luise Dirscherl (Leitung)

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706
Telefax +49 (0)89 2180 - 3656
dirscherl@lmu.de

Infoservice:
+49 (0)89 2180 - 3423

Geschwister-Scholl-Platz 1
80539 München
presse@lmu.de
www.lmu.de

München, 25. April 2008 — Die genetische Information eines jeden Organismus muss intakt bleiben, sonst drohen Krebs und andere Erkrankungen. In höheren Organismen wird das genetische Material deshalb regelmäßig überprüft, und Schäden werden gegebenenfalls repariert. Schon länger gibt es Hinweise, dass auch in Bakterien das Erbgut entsprechend kontrolliert wird. Ein Forscherteam der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München um Professor Karl-Peter Hopfner hat nun die Kristallstruktur des dafür wichtigen Proteins DisA entschlüsselt. Wie in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift „Molecular Cell“ berichtet, erlebten sie dabei eine Überraschung: Gebunden an das Protein stießen sie nämlich auf ein bislang unbekanntes Molekül. Dieses c-di-AMP wird von DisA synthetisiert. „Das ist zum einen so interessant, weil man heutzutage ja nicht mehr oft solche Primärentdeckungen eines neuen Moleküls machen kann“, sagt Hopfner. „Zum anderen ist die Synthese von c-di-AMP durch DisA eine bislang unbekannte Enzymfunktion. Neben diesen beiden unerwarteten Ergebnissen lieferte die Kristallstruktur von DisA aber auch, was wir uns ursprünglich erhofft haben. Sie ließ uns nämlich erschließen, wie DisA DNA-Schäden aufspürt.“

Checkpoints heißen die Zeitpunkte im Leben einer Zelle, in denen das Erbgut auf mögliche Schäden hin überprüft wird. Dies ist für Bakterien wichtig, etwa wenn das Erbgut verdoppelt wird, um an Tochterzellen weitergegeben zu werden. Das Protein DisA spielt dabei eine entscheidende Rolle als eine Art Sensor: So lässt sich beobachten, dass dieses Molekül bestimmte Schäden an der DNA erkennt und daran bindet. Die Kristallstruktur von DisA zeigte dann, dass acht derartige Moleküle einen Komplex binden, der wiederum an das Erbgut andocken kann. DisA hatte aber auch eine unerwartete Aktivität als Enzym. Wie die Forscher zeigen konnten, synthetisiert DisA ein bislang unbekanntes Molekül, das in der Kristallstruktur mit gebunden war. Gemäß seiner Struktur heißt das neue Molekül „zyklisches di-Adenosinmonophosphat“, kurz c-di-AMP.

Kommunikation und Presse

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706
Telefax +49 (0)89 2180 - 3656
dirschler@lmu.de

Infoservice:
+49 (0)89 2180 - 3423

Dieser unerwartete Fund erfüllt möglicherweise – so die ersten Hinweise – grundlegende Funktionen in Bakterien. „Erstaunlich wäre das nicht“, so Dr. Gregor Witte und Sophia Hartung, die Erstautoren der Studie. „Das c-di-AMP ist nämlich nahe verwandt mit einem bereits bekannten Signalstoff des bakteriellen Stoffwechsels namens c-di-GMP, der zur Zeit von einigen Forschergruppen intensiv untersucht wird.“ Dieses Molekül ist außerordentlich wichtig bei einer ganzen Reihe von Prozessen. So kontrolliert es das Timing und das Ausmaß von komplexen Vorgängen wie etwa die Photosynthese oder die Bildung von Biofilmen – also Aggregate von Mikroorganismen, die unter anderem auch zu gefährlichen Infektionen führen können. Angesichts der Vielfalt an Funktionen, die c-di-GMP erfüllt, und der Verwandtschaft der beiden Moleküle, ist denkbar, dass auch c-di-AMP an der Regulation zahlreicher wichtiger zellulärer Prozesse beteiligt ist.

Möglicherweise geht es dabei um verschiedene Aspekte der DNA-Reparatur. „Unsere Daten deuten jedenfalls an, dass niedrige c-di-AMP-Level eher auf Schäden im Erbgut schließen lassen, während die Konzentrationen bei normaler DNA hoch sind“, so Hopfner. „Auf jeden Fall scheinen beide Moleküle zusammen den Zellzyklus stoppen zu können, wenn DisA bestimmte Schäden an der DNA entdeckt, wie wir jetzt zeigen konnten. Auf jeden Fall wird es sehr spannend sein, dieses neue Signalübertragungsmolekül in der Zellteilung weiterhin – auch strukturell – zu untersuchen. DisA ist aber ebenfalls von Interesse: Schließlich macht die unerwartete Enzymfunktion der c-di-AMP-Synthese dieses Molekül zum ersten bekannten – aber wahrscheinlich nicht einzigen – Exemplar einer di-Adenylat-Zyklase, also zu einem Enzym, das die ringförmigen c-di-AMP-Moleküle herstellen kann.“

Publikation:

“Structural biochemistry of a prokaryotic checkpoint protein reveals diadenylate cyclase activity regulated by DNA recombination intermediates”,

Gregor Witte, Sophia Hartung, Katharina Büttner, and Karl-Peter Hopfner
Molecular Cell, 25. April 2008

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Karl-Peter Hopfner

Genzentrum der LMU

Tel.: 089 / 2180-76953

E-Mail: hopfner@lmb.uni-muenchen.de