

5. MOLEKULARE CHAPERONE (GroEL)

Faltungshelferproteine (*foldinɡ helper*) zur Unterstützung der Konformationsfaltung von Proteinen werden in Faltungskatalysatoren (Enzyme) und molekulare Chaperone eingeteilt (Bukau *et al.*, 1999). Zu den Faltungskatalysatoren gehören zum Beispiel die Protein-Disulfidisomerasen (PDIsen) und die im vorangegangenen Kapitel abgehandelten Peptidyl-prolyl-*cis* / *trans*-Isomerasen (PPIasen). Sie beeinflussen bestimmte geschwindigkeitsbestimmende Schritte der Konformationsfaltung von Proteinen durch unbegrenzte Katalyseschritte und bewirken keine Änderung der Produktzusammensetzung bzw. der Gleichgewichtslage. Der Terminus ‚*molecular chaperone*‘ wurde für eine weitverzweigte Gruppe von Proteinen geprägt, die bei der Faltung und Assemblierung von Polypeptidketten in der Zelle assistieren (Ellis, 1987). Der Begriff ist historisch für einen sauren *nucleosome assembly factor* von LASKEY *et al.* geprägt worden (Laskey *et al.*, 1978). PELHAM erkannte aus Untersuchungen von prokaryontischen und eukaryontischen Hitzeschockproteinen, daß molekulare Chaperone eine Klasse von Proteinen sind, die die korrekte Faltung und Oligomerisierung anderer Proteine ermöglichen (Pelham, 1986). Die Zahl der Proteine, denen eine Funktion als Chaperon zugeschrieben wird, wächst ständig (Bukau *et al.*, 1999). Die treffendste Definition für molekulare Chaperone ist, daß sie bei der Strukturbildung von Proteinen assistieren und unproduktive Nebenreaktionen verhindern, ohne Teil der finalen Struktur zu sein (Ellis, 1987; Hemmingsen *et al.*, 1988). Sie katalysieren (beschleunigen) keine Faltungsreaktionen, sondern erhöhen die Konzentration der Moleküle auf einem produktiven Faltungsweg (Faltungsausbeute) (Bukau *et al.*, 1999; Fischer, 1996). Chaperone assoziieren transient mit nicht-nativen Konformeren von Proteinen durch Erkennung hydrophober Bereiche (*hydrophobic patches*), sie unterscheiden sich bezüglich der molekularen Mechanismen der Substraterkennung (Bukau *et al.*, 1999). Ein weiteres Kennzeichen der molekularen Chaperone ist die Regulation ihrer funktionellen Aktivität durch ATP (Bose *et al.*, 1999). Einige Chaperone agieren in Zyklen in Verbindung mit der katalytischen Aktivität als ATPase (Hsp70, Hsp90, Hsp104 / ClpB), andere unabhängig von der Spaltung an ATP (Hsp47).

Das prokaryontische Chaperonin GroEL (Hsp60, *Escherichia coli chaperonin 60*) ist eine ATPase und fungiert im Komplex mit seinem Cochaperonin GroES (*Escherichia coli chaperonin 10*). GroEL (Hsp60) besteht aus 14 Untereinheiten und ist aus zwei siebengliedrigen Ringen aufgebaut. Das elektronenmikroskopische Bild (Chen *et al.*,

1994) und die Kristallstruktur (Braig *et al.*, 1994) zeigen das Molekül als ‚Tonne‘, deren Abmessungen vom Status des ATP-Zyklus variieren. Eine Untereinheit hat ein Molekulargewicht von 60 kDa und besteht aus einer apikalen, intermediären und äquatorialen Domäne. Die generelle Funktionalität der Aminosäurereste von GroEL ist durch systematische Mutagenese aufgeklärt worden (Fenton *et al.*, 1994). Die apikale Domäne vermittelt die Substraterkennung durch hydrophobe Wechselwirkungen mit der entfalteten Polypeptidkette eines Proteinsubstrates (Motojima *et al.*, 2004). Die äquatoriale Domäne ist für die ATPase-Aktivität und den Kontakt mit der äquatorialen Domäne der entsprechenden Untereinheit des zweiten Ringes verantwortlich. Beide Domänen werden durch die intermediäre Domäne über zwei *hinge*-Regionen verbunden. Der ATP-abhängige Zyklus ist im mechanistischen Detail durch experimentelle Datensätze sowohl enzymatischer (Fersht, 1999; Ranson & Clarke, 1999; Todd *et al.*, 1994), als auch struktureller Methoden (Elektronenmikroskopie) (Burston & Saibil, 1999; Schmidt *et al.*, 1994) dokumentiert worden.