

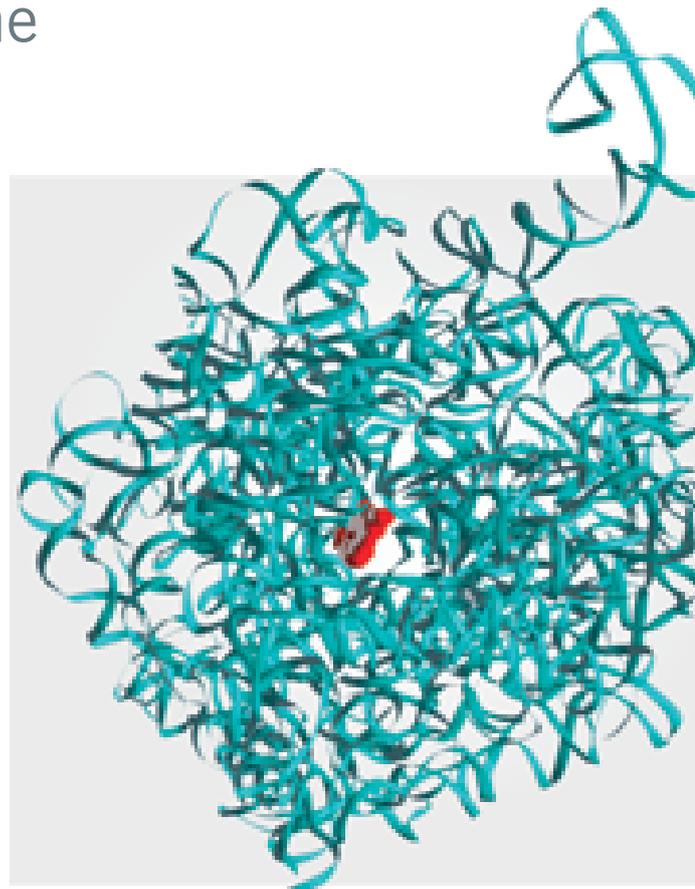
# Ribosomen in Nahaufnahme

Ada Yonath und Harry Noller erhalten Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2007

Ribosomen stehen seit Jahren im Mittelpunkt zahlreicher biochemischer, biophysikalischer und genetischer Forschungsbestrebungen, denn sie sind für das Leben von essenzieller Bedeutung: An diesen Zellorganellen findet die Proteinbiosynthese statt. Wie eine Fabrik empfangen die Ribosomen genetisch kodierte Produktionspläne in Form von Ribonukleinsäure (Boten-RNS) aus dem Zellkern, nach denen sie Aminosäure um Aminosäure so zusammenfügen, dass funktionsfähige Proteine entstehen. Wird die Arbeit der Ribosomen gehemmt, stirbt die Zelle. Daher ist das Verständnis der Proteinbiosynthese zentral für die Entschlüsselung des Lebens, aber auch für das Verständnis von Krankheiten. Entscheidend hierzu beigetragen haben Prof. Dr. Ada Yonath, Direktorin des Helen und Milton A. Kimmelman Zentrums für Biomolekulare Struktur und Komplexe am Weizmann Institut der Wissenschaften, Rehovot, Israel, und Prof. Dr. Harry Noller, Direktor des Zentrums für molekulare Biologie der RNA, Universität von Kalifornien in Santa Cruz, USA. Für ihre herausragenden Beiträge zur Aufklärung der

dreidimensionalen Struktur von Ribosomen sind die 67-jährige Chemikerin und der gleichaltrige Biochemiker soeben mit dem mit 100 000 Euro dotierten Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2007 ausgezeichnet worden.

Ribosomen sind komplexe Riesenorganellen, die aus zwei Untereinheiten – einer großen und einer kleinen – zusammengesetzt sind. Diese bestehen aus verschiedenen RNA-Komponenten sowie insgesamt rund 50 Proteinen und bilden gemeinsam einen RNS-Protein-Komplex, in dessen Inneren die Proteinsynthese stattfindet. Dieser Prozess ist außerordentlich kompliziert: Die Struktur des Ribosoms stellt sicher, dass entsprechend der gerade »in Arbeit« befindlichen Boten-RNS Aminosäure für Aminosäure in der richtigen Reihenfolge aneinandergeliefert wird, bis das neu zu synthetisierende Protein fertig gestellt ist. Dann trennen sich die große und die kleine ribosomale Untereinheit voneinander und »entlassen« das Protein und seine Matrize, die die Bauanleitung enthaltene Boten-RNS, ins Zellplasma. Während das Protein in der Zelle seine ihm zugedachte Aufgabe



Der Mensch besteht aus rund 100 Billionen Zellen ( $10^{14}$ ); eine jede davon enthält zirka eine Milliarde Proteine, die ihre verschiedenen Funktionen innerhalb der Zelle wahrnehmen. Ein Ribosom – eine Zelle enthält hunderttausende dieser Organellen – benötigt für die Synthese eines Proteins ungefähr eine Sekunde. In der Zeit, die für das Lesen dieses Artikels benötigt wird, haben unsere Ribosomen rund zehn Millionen Billionen ( $10^{19}$ ) Proteine hergestellt. Das Bild zeigt die große Untereinheit eines Ribosoms des Bakteriums *Deinococcus radiodurans* (hellblau), an die das Antibiotikum Erythromycin bindet.

wahrnimmt, stehen die soeben »arbeitslos« gewordenen ribosomalen Untereinheiten sofort wieder für die Proteinsynthese zur Verfügung. Fehler bei der Proteinsynthese können verheerende Konsequenzen für den Organismus haben, da falsch eingebaute Aminosäuren zu funktionell gestörten Proteinen führen können.

## Die Röntgenkristallografie eröffnet Proteinwelten

Die Struktur eines Proteins ist für Proteinforscher weitaus aussagekräftiger, als vielleicht auf den ersten Blick zu ahnen ist, denn sie lässt Rückschlüsse nicht nur auf die Proteinfunktion, sondern auch auf die dabei aktiven Stellen zu. Dies gelingt mit der Röntgenkristallografie. Seit Max Perutz und John Kendrew für die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur des Muskelproteins Myoglobin 1962 mit dem Nobelpreis



Für ihre herausragenden Beiträge zur Aufklärung der dreidimensionalen Struktur von Ribosomen wurden Prof. Dr. Ada Yonath (rechts), Rehovot, Israel, und Prof. Dr. Harry Noller, Santa Cruz, USA, mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2007 ausgezeichnet. Der Preis gehört zu den international renommiertesten Auszeichnungen, die in der Bundesrepublik Deutschland auf dem Gebiet der Medizin vergeben werden.

Weltberühmt wurde Prof. Dr. Ada Yonath mit ihren röntgenkristallografischen Untersuchungen an Ribosomen. Die Wissenschaftlerin wurde am 22. Juni 1939 in Jerusalem geboren, studierte Chemie und Biochemie an der dortigen Hebräischen Universität und promovierte 1968 am Weizmann Institut der Wissenschaften in Rehovot, Israel. Nach mehreren Aufenthalten in den USA kehrte sie 1970 an das Weizmann Institut der Wissenschaften zurück und baute dort das erste Laboratorium für Proteinkristallografie in Israel auf. Bis 2004 war sie zusätzlich zu ihrer Tätigkeit am Weizmann Institut der Wissenschaften auch Leiterin der Forschungsgruppe für Molekularbiologie des Max-Planck-Instituts am DESY (Deutsches Elektronen Synchrotron) in Hamburg. Für ihre Arbeiten erhielt sie zahlreiche Auszeichnungen. Sie ist Mitglied mehrerer wissenschaftlicher Fachgesellschaften und Mitherausgeberin verschiedener wissenschaftlicher Zeitschriften, darunter des EMBO Journal.



für Chemie ausgezeichnet wurden, sind die Strukturen zahlreicher Proteine bestimmt worden. Insbesondere lösliche Proteine können im Unterschied zu Membran-gebundenen Proteinen vergleichsweise leicht gereinigt und kristallisiert werden. Ihre röntgenkristallografische Vermessung lässt dann auf die dreidimensionale Struktur schließen.

Die Kristallisation von Ribosomen galt jahrelang als unmöglich – aufgrund ihrer ungeheuren Größe, Flexibilität, funktionellen Heterogenität und Instabilität. Mit ausgefeil-

ten neuen Methoden, insbesondere der von Ada Yonath etablierten Methode der Cryo-Kristallografie bei Temperaturen von  $-185^{\circ}$  Celsius, gelang es der Wissenschaftlerin und ihren Mitarbeitern erstmals, ribosomale Komplexe in verschiedenen Phasen der Proteinsynthese zu kristallisieren und mit Hilfe von röntgenkristallografischen Methoden die genaue dreidimensionale Struktur und Architektur der kleinen ribosomalen Untereinheit zu bestimmen. So verwendeten Yonath und ihr Team »Schwere Ato-

me« als Markierungen, die aufgrund ihrer hohen Elektronendichte wie Fähnchen aus der ribosomalen Elektronendichtekarte herausstehen. Diese Markierungen erlauben eine exakte Lagebestimmung bestimmter Funktionseinheiten innerhalb des Ribosoms. Das entstehende Bild ermöglicht einen genaueren Einblick in die mikroskopische Welt des Ribosoms, indem es besonders hervorstechende Eigenschaften deutlich macht. Dies ermöglichte neue Erkenntnisse über die Katalyseprozesse und -wege in den Ribo-

### Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis



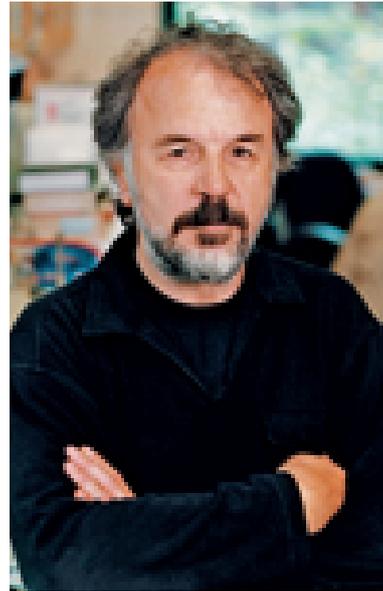
Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis gehört zu den international renommiertesten Auszeichnungen, die in Deutschland auf dem Gebiet der Medizin vergeben werden. Die Preisverleihung findet traditionell am 14. März, dem Geburtstag von Paul Ehrlich (1854 – 1915), in der Paulskirche in

Frankfurt statt. Mit dem Preis werden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gewürdigt, die sich auf dem Forschungsgebiet von Paul Ehrlich besondere Verdienste erworben haben, vor allem der Immunologie, Krebsforschung, Hämatologie, Mikrobiologie und Chemotherapie. Seit 1952 erhielten mehr als 100 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler den Preis; 18 von ihnen wurden auch mit dem Nobelpreis ausgezeichnet, darunter die Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preisträger des Jahres 2006 Prof. Dr. Craig Mello und Prof. Dr. Andrew Fire für ihre Arbeiten zur RNA-Interferenz.

Vergeben wird die Auszeichnung von der 1929 von Hedwig Ehrlich eingerichteten Paul Ehrlich-Stiftung, einer rechtlich unselbstständigen Stiftung der Vereinigung von Freunden und Förderern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Ehrenpräsident ist der Bundespräsident, der auch die gewählten Mitglieder des Stiftungsrates und des Kuratoriums beruft. Der Vorsitzende der Vereinigung von Freunden und Förderern ist gleichzeitig Vorsitzender des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung. Dieses Gremium, dem zwölf national und international renommierte Wissenschaftler aus vier Ländern angehören, entscheidet über die Auswahl der Preisträger. Der Präsident der Johann Wolfgang Goethe-Universität ist qua Amt Mitglied des Kuratoriums der Paul Ehrlich-Stiftung. Finanziert wird der Preis, der seit 1952 vergeben wird, vom Bundesgesundheitsministerium, durch zweckgebundene Spenden von Unternehmen und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Weitere Informationen im Internet:  
[www.paul-ehrlich-stiftung.de](http://www.paul-ehrlich-stiftung.de)

Er entschlüsselte als erster weltweit die vollständige Struktur des Ribosoms von *Thermus thermophilus*: Prof. Dr. Harry Noller leitet seit 1992 das Zentrum für Molekularbiologie der RNA an der Universität von Kalifornien in Santa Cruz, USA. Er wurde am 10. Juni 1939 in Oakland, Kalifornien/USA geboren. Noller studierte Biochemie an der Universität von Kalifornien in Berkeley, USA, und promovierte in Chemie an der Universität von Oregon, USA. Nach Forschungsaufenthalten in England und der Schweiz kehrte er in die USA zurück, wo er seit 1968 an der Universität in Santa Cruz arbeitet. Für seine Arbeiten auf dem Gebiet der RNA- und Ribosomenforschung wurde Noller ebenfalls mehrfach ausgezeichnet, darunter 2004 mit dem Massry-Preis für Ribosomen-Forschung (gemeinsam mit Ada Yonath). Er ist Mitglied verschiedener wissenschaftlicher Fachgesellschaften, darunter seit 1992 der Nationalen Akademie der Wissenschaften, USA.



somen, die zur Bildung funktionsfähiger Proteine führen.

Noller und seine Arbeitsgruppe hatten sich der Ribosomenstruktur mehr als zwei Jahrzehnte zuvor zunächst biochemisch genähert. Ihm gelang es, die Struktur der ribosomalen RNS vorherzusagen, die an der Aneinanderreihung der Aminosäuren bei der Proteinsynthese beteiligt ist. Seine Forschungsergebnisse deckten sich mit den Erkenntnissen, die Ada Yonath mit Hilfe der Röntgenkristallografie gewinnen konnte. Noller und sein Team entschlüsselten zudem als erste Forschungsgruppe weltweit die vollständige Struktur eines Ribosoms

des Bakteriums *Thermus thermophilus*. Darauf aufbauende Arbeiten führten Details zutage, wie ein Ribosom die genetische Information in Form von Boten-RNS in die Synthese von Proteinen überführt.

#### Ausblick – Neue Generation von Antibiotika

Ribosomen sind molekulare Maschinen, die die genetische Information in Form von Boten-RNS in Proteine übersetzen. Die mit Hilfe der Röntgenkristallografie gewonnenen Erkenntnisse haben auch dazu beigetragen zu verstehen, wie dies geschieht. So ist es heutzutage möglich, die Ribosomen bestimmter

Bakterien mit Hemmstoffen, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip exakt daran binden, zu blockieren. Dies könnte zukünftig zur Entwicklung einer neuen Generation von Antibiotika führen, die Bakterien bereits auf der Ebene der Proteinsynthese – an den Ribosomen – angreifen. ◆

Die Autorin  
**Dr. Monika Mölders** [siehe Seite 93]

## Aids – ein Unfall der viralen Evolution?

Warum das Immunsystem infizierter Affen nicht zerstört wird –  
Nachwuchspreis für Michael Schindler

Warum das humane Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) im Menschen Aids hervorruft, während nahe verwandte Affen-Immundefizienzviren (SIV »Simian Immunodeficiency Virus«) ihre natürlichen Affenwirte nicht krank machen, war lange Zeit nicht zu erklären. Dr. Michael Schindler (28), Institut für Virologie des Universitätsklinikums Ulm, hat gemeinsam mit einem internationalen Forscherteam eine der Ursachen dafür gefunden. In seiner Doktorarbeit, betreut von Prof. Dr. Frank Kirchhoff, konnte der Biologe zeigen, dass die meisten SI-Viren – im Gegensatz zu HIV-1 – die Aktivierung von infizierten T-Helferzellen blockieren. Diese Eigenschaft ist wahrscheinlich für beide Seiten von Vorteil: Das Virus kann einerseits im Affen lebenslang überdauern (persistieren) und sich vermehren, und der infizierte Affe entwickelt andererseits kein Aids. Für diese interna-

tional beachteten und hochrangig publizierten Arbeiten wurde Michael Schindler mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis 2007 ausgezeichnet. Der Preis ist mit 60 000 Euro dotiert und wurde gemeinsam mit dem renommierten Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis am 14. März 2007, dem Geburtstag von Paul Ehrlich, in der Frankfurter Paulskirche überreicht.

Aids, eine der bedrohlichsten Infektionskrankheiten unserer Zeit, ist das Ergebnis der Übertragung von Affen-Immundefizienzviren auf den Menschen. HIV-1 M, der Haupterreger von Aids 1, stammt ursprünglich aus Schimpansen der Art *Pan troglodytes* 2 und wurde erst in der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts auf den Menschen übertragen. HIV-1 O, das sich weniger effektiv als HIV-1 M in der menschlichen Population ausbreitet hat und ebenfalls Aids ver-



1 Die HIV-1-Infektion führt beim Menschen fast immer zu einer chronischen, starken Aktivierung des Immunsystems.