



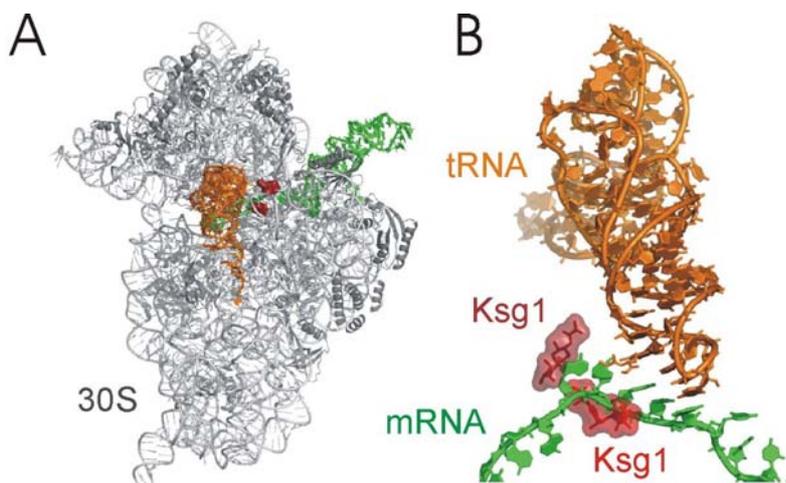
Pressemitteilung

24. September 2006

Struktur eines Ribosom-Antibiotikum-Komplexes aufgeklärt

Wissenschaftlerteam aus Berlin und Japan beschreibt Wirkmechanismus des Antibiotikums Kasugamycin durch Blockade der kleinen ribosomalen Untereinheit

Einem Team von Wissenschaftlern des Berliner Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik und des RIKEN Instituts in Japan ist es gelungen, die Struktur der kleinen ribosomalen Untereinheit des Bakteriums *Thermus thermophilus* mit dem daran gebundenen Antibiotikum Kasugamycin aufzuklären. In der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift *Nature Structural and Molecular Biology* beschreiben die Forscher, wie jeweils zwei Kasugamycin-Moleküle die mRNA-Bindungsstelle des Ribosoms blockieren und dadurch die Initiation der Proteinbiosynthese verhindern. Die Erkenntnisse der Wissenschaftler geben Aufschluß über grundlegende Wirkmechanismen von Medikamenten. Darüber hinaus hoffen die Forscher, dass ihre Arbeit große Auswirkung auf die Entwicklung wirkungsvollerer Antibiotika für Medizin und Landwirtschaft hat [Nat Struct Mol Biol. 2006 Sep 24].



A: Überblick über die Bindung des Kasugamycins (Ksg, rot) an die kleine 30S-Untereinheit des Ribosoms (grau) von *T. thermophilus*. Die mRNA ist grün dargestellt, die Initiator-tRNA orange.

B: Detaildarstellung der Überlappung des Kasugamycins mit der mRNA an der Bindungsstelle des Ribosoms. Die nicht korrekt ans Ribosom gebundene mRNA kann nicht mehr mit der tRNA wechselwirken. Dadurch wird auch die Bindung der tRNA an die 30S-Untereinheit des Ribosoms verhindert.

Ribosomen sind in allen Zellen für die Bildung der Proteine verantwortlich. Sie setzen sich aus zwei Untereinheiten zusammen, einer kleinen Untereinheit (30S), die für die mRNA-Erkennung und damit für die Übersetzung des genetischen Codes verantwortlich ist, und einer großen Untereinheit (50S), welche die Aminosäuren zu einer Kette verknüpft. Die Bildung von Proteinen ist von vitaler Bedeutung für das Überleben aller Organismen, es bestehen jedoch eine Reihe von Unterschieden zwischen den Ribosomen von Bakterien, Pilzen, Pflanzen und Tieren. Eine genaue Kenntnis des Ablaufs der Proteinsynthese sowie



der Struktur der jeweils beteiligten Elemente ist daher unerlässlich für die Entwicklung wirksamer Antibiotika, die beispielsweise nur auf bestimmte Zellarten wie Bakterien oder Pilze einwirken können, ohne die befallenen Wirte (Pflanzen oder Tiere) zu schädigen.

Wissenschaftlern des Berliner Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik ist es jetzt in Zusammenarbeit mit einer Arbeitsgruppe des RIKEN Instituts in Japan gelungen, die Struktur der kleinen 30S-Untereinheit des Ribosoms des Bakteriums *T. thermophilus* aufzuklären, an welche das Antibiotikum Kasugamycin gebunden ist (Abbildung A). Die Forscher unter der Leitung von Dr. Paola Fucini fanden heraus, dass jeweils zwei Kasugamycin-Moleküle an eine funktionell wichtige Region der 30S-Untereinheit binden. Die Moleküle blockieren dadurch die Bindungsstelle für die mRNA, so dass diese nicht mehr richtig an das Ribosom gebunden werden kann (Abbildung B). In der Folge wird auch die Wechselwirkung des Moleküls mit der mRNA gestört, welches die Aminosäuren für die Zusammensetzung der Proteine an das Ribosom herantransportiert („Initiator-tRNA). Auch die Initiator-tRNA kann somit nicht mehr an das Ribosom binden, die Synthese von Proteinen wird dadurch vollständig verhindert.

Die Erkenntnisse der Wissenschaftler sind von großer Bedeutung insbesondere für die Landwirtschaft. Kasugamycin kann die äußere Zellmembran von Bakterien und Pilzen durchdringen, in die Zellen von Pflanzen und Tieren gelangt es jedoch nicht. Es wird daher seit Jahren zur Bekämpfung der sogenannten Blattbräune (Rice Blast Disease) eingesetzt, einer Pilzerkrankung von Reispflanzen, die jedes Jahr zu erheblichen Verlusten in der Landwirtschaft vor allem im asiatischen Raum führt. Die jetzt veröffentlichte Struktur verdeutlicht die genaue Interaktion des Kasugamycins mit der 30S-Untereinheit und erklärt, warum bereits kleine Veränderungen (Mutationen) an der 30S-Untereinheit des Ribosoms eine Resistenz gegenüber dem Antibiotikum bewirken können. Dies eröffnet den Weg für die Entwicklung wirkungsvollerer Antibiotika, mit denen ein Teil der steigenden mikrobiellen Resistenzen überwunden werden könnte.

Originalveröffentlichung:

Schluenzen F, Takemoto C, Wilson DN, Kaminishi T, Harms JM, Hanawa-Suetsugu K, Szaflarski W, Kawazoe M, Nierhaus KH, Yokoyama S & Fucini P. *The antibiotic kasugamycin mimics mRNA nucleotides to destabilize tRNA binding and inhibit canonical translation initiation*. Nature Structural and Molecular Biology Sept 24, 2006 (advanced online release)

Weitere Informationen:

Dr. Paola Fucini (nur in englischer Sprache)
Max-Planck-Institut für molekulare Genetik
AG Ribosomen
Ihnestrasse 73-75
D-14195 Berlin

Dr. Patricia Béziat
Max-Planck-Institut für molekulare Genetik
Ihnestrasse 73-75
D-14195 Berlin

Tel.: 030 / 8413-1691
Fax: 030 / 8413-1594
Email: fucini@molgen.mpg.de

Tel.: 030 / 8413-1716
Fax: 030 / 8413-1671
Email: beziat@molgen.mpg.de

Beteiligte Arbeitsgruppen:

- Dr Paola Fucini
Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, AG Kristallographie von Ribosomen, Berlin

- Prof. Dr. Knud H. Nierhaus
Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, AG Funktion von Ribosomen, Berlin
- Prof. Shigeyuki Yokoyama
RIKEN Genomic Sciences Center, Yokohama, Japan