

■ Für ein Leben unter Druck

Röntgenstreuung zeigt, wie bestimmte organische Verbindungen Meerestieren helfen, in einer unwirtlichen Umgebung zu überleben.

Alle Meerestiere müssen mit einer lebensfeindlichen Umgebung zurechtkommen – angefangen mit den rund 3,5 Gewichtsprozent Salz im Meerwasser (hauptsächlich Natriumchlorid). Daher müssen die Zellen in Meerestieren den resultierenden osmotischen Druck in ihrem Inneren kompensieren, um das Zellvolumen aufrechtzuerhalten [1]. Die Zellen können dabei aber nicht einfach auf das Natriumchlorid aus dem Meerwasser zurückgreifen. Die hohe Konzentration geladener Teilchen würde verschiedene Zellfunktionen wie die Aufrechterhaltung von Membranpotentialen stören. Deshalb bedienen sich Meerestiere organischer Verbindungen, die im Metabolismus den Zellen zugänglich sind. Es handelt sich hier um so genannte Cosolute wie Harnstoff oder Trimethylamin-N-oxid (TMAO, Abb. 1a).

Damit Proteine und andere Biopolymere in der Zelle in Anwesenheit von Cosolutes ihre biologische Funktion erfüllen können, dürfen sie deren Konformationsgleichgewicht nicht stören. Cosolute können entweder den nativen Zustand oder den entfalteten Zustand eines Proteins stabilisieren bzw. destabilisieren. Unerwünschte Proteinentfaltung führt zum Verlust der biologischen Funktion, zu starke Stabilisierung des marginal stabilen



NOAA Office of Ocean Exploration and Research

Wer wie diese Seekröte in der Tiefsee überleben will, muss nicht nur dem Salzgehalt des Meerwassers, sondern auch dem hohen Druck standhalten.

gefalteten Zustands ist allerdings ebenfalls schädlich. Aus diesem Grund findet man in Meerestieren oft eine Mischung stabilisierender und destabilisierender Cosolute. Die molekularen Grundlagen dieser beiden Wirkungen wurden in den letzten Jahren ausführlich untersucht. Aus thermodynamischen Argumenten folgt, dass Cosolute, die bevorzugt an Proteine binden, Entfaltung fördern: Harnstoff geht sowohl mit den Peptidgruppen der Proteinkette als auch mit den meisten Seitenketten vorteilhafte Wechselwirkungen ein. Dagegen stabilisieren Cosolute, die bevorzugt von der Oberfläche der

Proteine abgestoßen werden, den nativen Zustand.

Physikalisch ist das weniger leicht erklärbar. An Molekülen wie TMAO fällt auf, dass sie ein sehr hohes Dipolmoment haben und dass der positiv geladene Teil von relativ großen unpolaren Gruppen umgeben ist. Computersimulationen haben gezeigt, dass in typischen Wechselwirkungen von TMAO mit Peptiden nicht gleichzeitig eine Dipol-Dipol-Attraktion und eine hydrophobe Attraktion stattfinden kann. Das ist ein möglicher Mechanismus für die präferentielle Abstoßung von TMAO und der damit verbundenen Stabilisierung des nativen Zustands [2].

Tiefseefische müssen nicht nur mit dem Salzgehalt leben, sondern auch einen wachsenden hydrostatischen Druck aushalten, der in 10 000 Metern Tiefe ein Kilobar erreicht. Die Stabilität der nativen Faltung von Proteinen nimmt unter Hochdruck ab. Um dies zu kompensieren, steigt in Tiefseefischen der TMAO-Gehalt mit zunehmender Tiefe, in der sie leben [3]. Dieser Anstieg tritt erstaunlicherweise nur bei TMAO auf. Daher stellt sich die Frage, ob sich das Molekül grundlegend von anderen stabilisierenden Cosolutes unterscheidet. Neben dem Einfluss auf die Faltung von

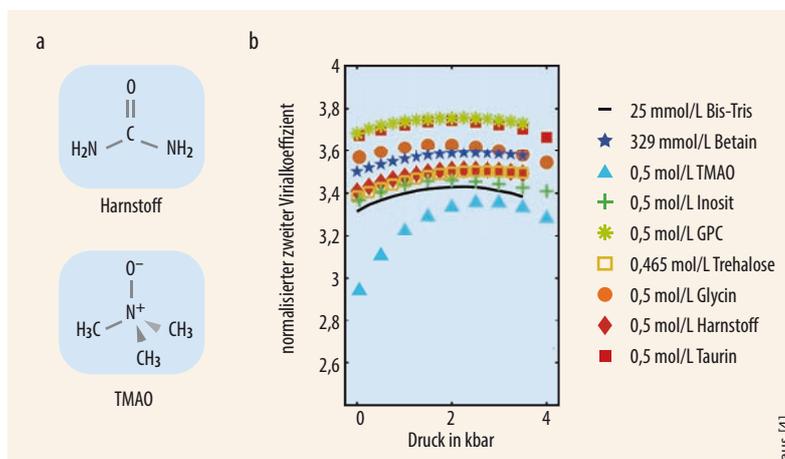


Abb. 1 Die Cosolute Harnstoff und TMAO unterscheiden sich deutlich in ihrem Aufbau (a). In Abhängigkeit vom Druck

zeigt der zweite Virialkoeffizient b_2 , dass sich TMAO anders verhält als alle anderen untersuchten Cosolute (b).

Proteinen spielt der Einfluss von Cosoluten auf Protein-Protein-Wechselwirkungen *in vivo* eine wichtige Rolle. In Zellen liegen Proteine und andere Biopolymere relativ eng gepackt vor, der mittlere Protein-Protein-Abstand entspricht wenigen Lagen Wasser, und man spricht von „Crowding“. Unter diesen Bedingungen muss auch die Wechselwirkung zwischen Proteinen kontrolliert werden, im schlimmsten Fall droht sonst Proteinaggregation und unweigerlich der Zelltod.

In einer aktuellen Studie untersuchten die Gruppen von Metin Tolan und Roland Winter an der TU Dortmund solche Wechselwirkungen [4]. Sie haben nun am Beispiel des Proteins Lysozym den Einfluss einer Reihe von Cosoluten auf die Protein-Protein-Wechselwirkung in konzentrierten Proteinlösungen für verschiedene Drücke und Konzentrationen der Cosolute beobachtet. Für die Experimente verwendeten sie Kleinwinkel-Röntgenstreuung (SAXS) mit einer speziell entwickelten Hochdruckzelle an den Synchrotronbeschleunigern DLS in England sowie SOLEIL und ESRF in Frankreich. Das in Hühnereiweiß vorkommende Protein Lysozym ist für diese Experimente gut geeignet, weil es unter allen untersuchten Bedingungen nicht entfaltet. Somit ließ sich der effektive Protein-Protein-Strukturfaktor

$S_{\text{eff}(q)}$, der mit dem Protein-Protein-Wechselwirkungspotential zusammenhängt, präzise bestimmen.

Um die Protein-Protein-Wechselwirkungen zu beschreiben, diente ein Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek-Modell (DLVO): Hier werden die Proteine durch ihre Ladung stabilisiert, die eine repulsive Wechselwirkung zur Folge hat. Während diese Repulsion bei großen Abständen vorherrscht, dominiert bei kurzen Abständen die Van-der-Waals-Anziehung, bis sich die beiden Proteine berühren und sterische Abstoßung eintritt, die durch die räumliche Ausdehnung der Moleküle verursacht wird.

Mit Hilfe von Integralgleichungen lässt sich das Wechselwirkungspotential $V(r)$ an die Strukturdaten angleichen und daraus der auf harte Kugeln normierte zweite Virialkoeffizient b_2 bestimmen, der ein Maß für die Protein-Protein-Wechselwirkung ist. Je positiver b_2 , umso repulsiver ist die Protein-Protein-Wechselwirkung. Wie sich zeigte, verhält sich TMAO eklatant anders als alle anderen untersuchten Cosolute (Abb. 1b). Nur in Anwesenheit von TMAO wird die Protein-Protein-Wechselwirkung attraktiver, alle anderen Cosolute führen zu verstärkter Repulsion.

Bedeutend an dieser Untersuchung ist, dass sie ein Alleinstellungsmerkmal von TMAO präsentiert. Nur wenn zwei Kom-

pensationseffekte auftreten, ist eine Cosolut-Mischung biologisch kompatibel. Während unterschiedliche Cosolute ein einzelnes Protein stabilisieren und somit den Effekt von Denaturantien wie Harnstoff kompensieren können, kann nur TMAO die durch Harnstoff verminderte Protein-Protein-Attraktion kompensieren. Das könnte die außergewöhnliche Bedeutung von TMAO in Lebewesen der Tiefsee erklären.

Von großem Interesse ist es nun aufzuklären, durch welche Eigenschaften das TMAO seine außergewöhnliche Wirkung auf die Protein-Protein-Wechselwirkung entfaltet. Dabei ist auch die Rolle des Wassers selbst nicht zu vernachlässigen. In der Zelle sind Proteine nur von wenigen Lagen Wasser umgeben. Für TMAO ließ sich zeigen, dass es das Wasserstoffbrückennetzwerk unter Druck stärkt [5]. Zu erwarten ist, dass neben experimentellen Studien auch molekulare Simulationen Schlüsselerkenntnisse liefern werden.

Dominik Horinek

- [1] P. H. Yancey et al. *Science* **217**, 1214 (1982)
- [2] E. Schneck, D. Horinek und R. R. Netz, *J. Phys. Chem. B* **117**, 8310 (2013)
- [3] P. H. Yancey et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111**, 4461 (2014)
- [4] K. Julius et al., *Phys. Rev. Lett.* **121**, 038101 (2018)
- [5] S. Imoto et al., *Angew. Chem.* **128**, 9686 (2016)

Prof. Dr. Dominik Horinek, Institut für Physikalische und Theoretische Chemie, Universität Regensburg, 93040 Regensburg

KURZGEFASST

■ Schnell emittiert

Als Albert Einstein vor mehr als 100 Jahren den photoelektrischen Effekt beschrieben hat, war nicht klar, auf welcher Zeitskala dieser Prozess abläuft. Experimente an der TU München mit Beteiligung von Physikern des Max-Planck-Instituts für Quantenoptik und der TU Wien haben nun gezeigt, dass ein Wolframkristall Photoelektronen nach rund 40 Attosekunden emittiert. Jod-Atome dienten als hochpräzise Stoppuhren. Von der Oberfläche des Kristalls erfolgt die Emission sogar ohne messbare Verzögerung. Mit den nun bekannten Zeitskalen lassen sich Materialien optimieren – für schnelle Photokathoden oder neuartige Solarzellen. M. Ossiander et al., *Nature* **561**, 374 (2018)

■ Deutlich verformt

Die drei neutronenarmen Quecksilberisotope ^{181}Hg , ^{183}Hg und ^{185}Hg sehen aus wie ein Rugbyball, während alle anderen bekannten Hg-Isotope kugelförmig sind. Bisher konnten theoretische Modelle dies nicht erklären – auch weil die Form der Isotope mit Massenzahl $A < 181$ nicht bekannt war. Am CERN zeigte die ISOLDE-Kollaboration kürzlich mittels Laserionisations-, Massen- und Kernspektroskopie, dass auch die Isotope ^{177}Hg bis ^{180}Hg kugelförmig sind. Berechnungen im Schalenmodell ergaben nun, dass alle Hg-Isotope einen verformten Zustand besitzen. Energetisch am günstigsten und Grundzustand ist er aber nur für ^{181}Hg , ^{183}Hg und ^{185}Hg . B. A. Marsh et al., *Nat. Physics* (2018), DOI: 10.1038/s41567-018-0292-8

■ Unordentlich stabilisiert

Wichtige Kenngrößen von Batterien sind Speicherkapazität und Zyklenfestigkeit, also wie oft das Auf- und Entladen ohne Kapazitätsverlust möglich ist. Forscherinnen und Forscher des KIT konnten nun zeigen, wie sich sog. Hochentropie-Oxide (HEO) maßschneidern lassen, um die Kenngrößen für Konversionsbatterien zu optimieren. Dabei führt eine elektrochemische Umwandlung des Materials zum Speichern der Energie. HEO enthalten verschiedene Metallkationen in gleicher Menge in einer einphasigen Kristallstruktur ohne erkennbare Ordnung. Diese Unordnung stabilisiert den Kristall abhängig von den verwendeten Metallkationen. A. Sarkar et al., *Nat. Commun.* **9**, 3400 (2018)