



**Oliver Daumke,**

geb. am 18. 9. 1974 in Freiburg im Breigau, bekommt für seine Arbeiten im Rahmen seiner Promotion mit dem Titel "Structural and functional analysis of the GTPase Activating Protein of the small guanine nucleotide binding protein Rap1" den diesjährigen Klaus Liebrecht Preis 2004 verliehen. Herr Daumke hat an der Universität Freiburg und Köln studiert und promoviert am Max Planck Institut für molekulare Physiologie in Dortmund unter der Betreuung von Herrn Professor Dr. H. Klein, Institut für Biochemie der Universität zu Köln.

Er hat sich in seiner Dissertation mit der strukturellen und biochemischen Analyse des Rap1 Katalysemechanismus beschäftigt. Das Rap1-Protein gehört zu der großen Familie der Guanin-Nukleotid-bindenden Proteine (G-Proteine). G-Proteine sind molekulare Schalter, die an einer Vielzahl regulatorischer Prozesse in der Zelle beteiligt sind, wie z.B. Proteinsynthese, vesikulärer Transport oder Zellproliferation und Differenzierung. Sie können zwei Zustände einnehmen: einen aktiven in der GTP-gebundenen Konformation oder einen inaktiven in der GDP-gebundenen Konformation, die durch Hydrolyse von GTP entsteht. Die Geschwindigkeit der Hydrolyse ist für das Überleben der Zelle essentiell und genau vorgegeben. An der Einstellung der Hydrolyse-Geschwindigkeit sind die so genannten GTPase-Aktivierenden Proteine (GAPs) beteiligt. Der biochemische und strukturelle Mechanismus kleiner G-Proteine ist aus den Untersuchungen des Ras-Proteins detailliert bekannt.

Für die Katalyse benötigt Ras, wie auch andere Mitglieder der Ras-Familie, im Katalysezentrum einen Glutaminrest, über den das zur Hydrolyse benötigte Wassermolekül gebunden ist. Zusätzlich muss ein Argininrest von GAP bereitgestellt werden. Dieser Argininrest ragt wie ein Finger in das aktive Zentrum von Ras, wenn Ras mit dem zugehörigen GAP einen Komplex bildet. Der Glutaminrest ist für Ras so essentiell, dass jeder Aminosäureaustausch in dieser Position Ras zu einem Onkogen macht.

Der von Herrn Daumke aufgeklärte Katalysemechanismus des Ras-verwandten Proteins Rap1 hat zu überraschenden Ergebnissen geführt. Nicht nur, dass Rap1 den katalytisch essentiellen Glutaminrest nicht besitzt, sondern dem zugehörigen GAP (Rap1GAP) fehlt auch der „Arginin-Finger“. Offensichtlich hat dieses G-Protein einen anderen Mechanismus der GTP-Hydrolyse entwickelt. Dieser konnte durch das beispielhafte Zusammenführen von Strukturaufklärung mit biochemischer und molekularbiologischer Analyse aufgeklärt werden. An die Stelle des im Rap1 fehlenden, essentiellen Glutaminrestes tritt ein Asparaginrest, der aber von Rap1GAP zur Verfügung gestellt wird. Das Zusammenspiel der beiden Proteine bei der Katalyse von GTP könnte einen Lösungsweg aufzeigen, wie gegen onkogene Ras-Mutanten neuartige Antikrebsmittel entwickelt werden könnten.