

Presseinformation

München, den 22. Mai 2008

SPERRFRIST: Do, 22. Mai 18.00 Uhr MESZ

Wissenschaftler der TUM entdecken Erkennungs-Mechanismus beim Protein-Abbau **Kontrolliertes Recycling in der Zelle**

Ständig werden in lebenden Zellen Eiweiße auf- und wieder abgebaut. Das zentrale Werkzeug zum Abbau nicht mehr benötigter Proteine ist das so genannte Proteasom. Wissenschaftler der Technischen Universität München (TUM) identifizierten in Zusammenarbeit mit Kollegen aus den Universitäten Minnesota (USA) und Frankfurt sowie der Harvard Medical School (USA) einen lang gesuchten Rezeptor am Proteasom, der zum Abbau vorgesehene Eiweiß-Moleküle erkennt. Erstmals konnte die dreidimensionale Struktur der Bausteine und der Mechanismus der Erkennung aufgeklärt werden. Die Untersuchung der Abbaumechanismen soll Strategien liefern, mit denen Erkrankungen wie Krebs, Alzheimer oder auch Mucoviszidose bekämpft werden können. Die Forschungsarbeit wird heute in der aktuellen Ausgabe von „Nature“ veröffentlicht.

Eiweiße oder Proteine sind die zentralen Bausteine lebender Zellen. Bei Bedarf werden sie aufgebaut und nach getaner Arbeit müssen sie zügig wieder abgebaut werden. Hierfür verfügt die Zelle über ein ausgeklügeltes Recycling-System: Nicht mehr benötigte Eiweiße werden mit einem kleinen Protein namens Ubiquitin markiert. Solche als „Abfall“ markierten Bausteine werden dann im zentralen „Müllschredder“ der Zelle, dem Proteasom, in kurze Stücke zerhackt.

Das Proteasom ist ein aus 28 Untereinheiten aufgebauter, stabiler Zylinder. Eine Art Deckel verhindert, dass Proteine zufällig hinein geraten und zerstört werden. Ein Schleusensystem im Deckel erkennt als Abfall markierte Bausteine. Es spaltet die Ubiquitin-Markierung ab, faltet die verschlungene Eiweißkette auf und befördert sie in den Schredder. Den TUM-Wissenschaftlern ist es nun erstmals gelungen, die dreidimensionale Struktur von Rpn13 zu bestimmen, einer Schlüsselkomponente des Schleusensystems.

Alles deutet darauf hin, dass die Forscher hierbei einen besonderen Kontrollmechanismus entdeckt haben: Fälschlicherweise markierte Proteine tragen meist nur ein oder zwei Ubiquitin-Markierungen. Eiweiße, die definitiv nicht mehr benötigt werden, tragen eine Kette mit mehreren Ubiquitin-Einheiten. Markierte Proteine docken nun mit dem Ubiquitin-Rest an Rpn13 an. Das Besondere an diesem Rezeptor: Auf einer Seitenkette sitzt ein Enzym, das Ubiquitin-Einheiten abschneidet. Trägt das an den Rezeptor andockende Protein nun nur wenige Ubiquitin-Moleküle, so werden diese abgeschnitten und das Protein kommt wieder frei. Besitzt das Protein eine längere Ubiquitinkette, reicht das Abschneiden der Ubiquitin-Einheiten nicht aus. Es bleibt am Rezeptor hängen und wandert in den Schredder.

Technische Universität München Zentrale Presse & Kommunikation 80290 München www.tum.de

Dr. Ulrich Marsch
Dr. Andreas Battenberg

Sprecher des Präsidenten
PR-Referent

+49.89.289.22778
+49.89.289.12890

marsch@zv.tum.de
battenberg@zv.tum.de

Als die Wissenschaftler Proteasome von Säugetieren und Hefezellen verglichen stellten sie fest, dass die Hefezellen den beschriebenen Mechanismus nicht besitzen. „Dieser Kontroll-Mechanismus scheint sich im Laufe der Evolution erst bei höheren Lebensformen heraus gebildet zu haben,“ sagt Michael Groll, Professor für Biochemie an der TU München. Überraschender Weise zeigten Hefezellen, denen Rpn13 fehlte, keine nennenswerten Unterschiede zu gesunden Zellen, die über die Rpn13-Einheit verfügt. Die Forscher schließen daraus, dass es neben dem beschriebenen noch weitere Ubiquitin-Erkennungssysteme geben muss, die die Funktion von Rpn13 ausgleichen können. Denn für einen Organismus wäre es fatal, wenn er nur einen Ubiquitin-Rezeptor besäße. Krankheitserreger könnten diesen umgehen, und der Organismus wäre dann hilflos ausgeliefert.

„Trotz weltweitem Interesse ist über die verschiedenen Kontrollmechanismen des Proteasoms bisher nur wenig bekannt. Und dies, obwohl das Protein-Recycling einer der wichtigsten zellulären Prozesse überhaupt ist,“ erläutert Michael Groll. So spielt die unwiederbringliche Zerstörung beim Wachstum benötigter Proteine wahrscheinlich eine zentrale Rolle für die Entwicklung von der embryonalen Stammzelle zur Herzmuskel- oder Nervenzelle. Bei Krankheiten wie Alzheimer oder bei Prionen-Infektionen entstehen Protein-Verklumpungen. Auch hier könnte die gezielte Beeinflussung der Abbaumechanismen völlig neue Strategien gegen die Krankheiten ermöglichen. Ein vom Proteasom gesteuerter Prozess wird bereits bei der Krebstherapie genutzt: Krebszellen sind darauf angewiesen, schneller zu wachsen als die sie umgebenden normalen Zellen. Bremst man die Aktivität des Proteasoms mit einem Medikament, so werden alle Zellprozesse verlangsamt. Bestrahlt man nun die Zellen, so werden die auf schnelles Wachstum angewiesenen Krebszellen stärker geschädigt als die gesunden daneben.

Die in der aktuellen Ausgabe der Zeitschrift „Nature“ veröffentlichte Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 740 und Exzellenzcluster 115 „Macromolecular Complexes“) und die National Institutes of Health (USA) gefördert.

Veröffentlichung:

Ubiquitin docking at the proteasome through a novel pleckstrin-homology domain interaction, Patrick Schreiner, Xiang Chen, Koraljka Husnjak, Naixia Zhang, Suzanne Elsasser, Daniel Finley, Ivan Dikic, Kylie j. Walters and Michael Groll, Nature, Vol. 453, S. 548-552, 22. Mai 2008: <http://www.nature.com/nature/journal/v453/n7194/#t>

Links:

Nature News and Views: <http://www.nature.com/nature/journal/v453/n7194/#nv>
Editor's Summary: <http://www.nature.com/nature/journal/v453/n7194/edsumm/e080522-07.html>
Nature Podcast: <http://www.nature.com/nature/podcast/index.html>

Bildmaterial:

Rpn13-Rezeptor mit angelagertem Ubiquitin: Nicht mehr benötigte Proteine werden in der Zelle durch Ketten eines kleinen Eiweiß-Moleküls (Ubiquitin, blaues Oberflächenmodell) gekennzeichnet und damit zur Entsorgung frei gegeben. Im Eingangsbereich des zellulären „Müllschredders“, dem Proteasom, wacht der Rezeptor Rpn13 (rotes Bändermodell) darüber, dass nur Eiweiße geschreddert werden, die tatsächlich nicht mehr gebraucht werden.

Kontakt:

Prof. Dr. Michael Groll
Lichtenbergstraße 4
D-85748 Garching
Tel.: 089 289 13360
Fax: 089 289 13363
E-Mail: Michael.Groll@ch.tum.de

Die **Technische Universität München (TUM)** ist mit rund 420 Professorinnen und Professoren, 6.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern (einschließlich Klinikum rechts der Isar) und 22.000 Studierenden eine der führenden Universitäten Deutschlands. Ihre Schwerpunktfelder sind die Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften, Lebenswissenschaften, Medizin und Wirtschaftswissenschaften. Nach zahlreichen Auszeichnungen wurde sie 2006 vom Wissenschaftsrat und der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Exzellenzuniversität gewählt. Das weltweite Netzwerk der TUM umfasst auch eine Dependence in Singapur. Die TUM ist dem Leitbild einer unternehmerischen Universität verpflichtet.

Technische Universität München Presse & Kommunikation 80290 München www.tum.de

Name	Position	Telefon	Email
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49.89.289.22779	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent	+49.89.289.12890	battenberg@zv.tum.de