

Frauke Melchior und der SUMO-Ringkampf von Proteinen

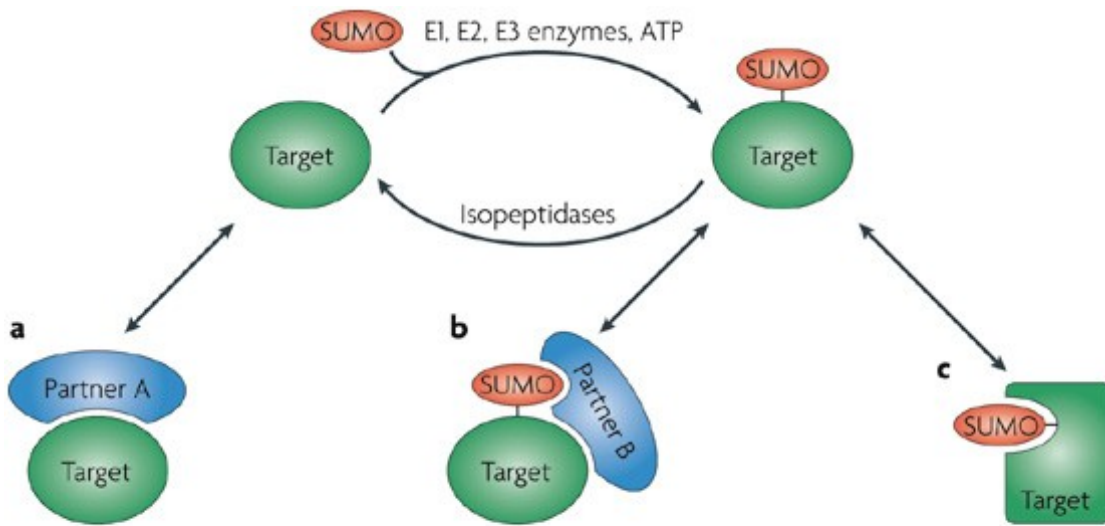
Die Molekularbiologin Frauke Melchior entdeckte einen neuen Mechanismus der post-translationalen Proteinmodifikation, durch den eine Vielzahl von Prozessen in eukaryotischen Zellen gesteuert wird. Dabei wird ein kleines, als SUMO bezeichnetes Protein von spezifischen Enzymen kovalent an die Zielproteine gebunden und durch andere Enzyme wieder gespalten. Die Entdeckung prägte Melchiors wissenschaftliche Laufbahn.



Professor Dr. Frauke Melchior
© ZMBH

„SUMOylation Coming of Age“ (etwa: SUMOylierung kommt in die Jahre) lautet der Titel eines Übersichtsartikels, den die Molekularbiologin Prof. Dr. Frauke Melchior vom Zentrum für Molekulare Biologie (ZMBH) der Universität Heidelberg und ihre Mitarbeiterin Dr. Annette Flotho für die renommierte Wissenschaftsreihe „Annual Review of Biochemistry“ geschrieben haben. Er wird voraussichtlich im Juni 2013 erscheinen. Es ist jetzt über fünfzehn Jahre her, dass Melchior die Entdeckung gemacht hatte, die ihre wissenschaftliche Laufbahn seither prägte. Sie fand einen neuen Mechanismus der post-translationalen Proteinmodifikation: die reversible kovalente Bindung eines kleinen, SUMO genannten Proteins an andere Proteine, wodurch sich deren Funktion in vielfältiger Weise verändern kann.

SUMOs Entdeckung



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Prozesse der Konjugation und Dekonjugation von SUMO
 © Nature Reviews Molecular Cell Biology

Frauke Melchior hatte Chemie studiert und wurde 1990 an der Universität Marburg im Fachbereich Chemie promoviert. Anschließend arbeitete sie zwei Jahre als Postdoc am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen bei Volker Gerke (jetzt Universität Münster), der ihr den Zugang zur molekularen Zellbiologie eröffnete. Besonders interessierte sie der Transport von Makromolekülen durch den Porenkomplex der Kernmembran. Dieses Interesse führte sie ins Labor von Larry Gerace am Scripps Research Institute in La Jolla, California, der einen neuen In-vitro-Assay für den Kern-Zytoplasma-Transport entwickelt hatte und ihre eigenen Forschungen großzügig unterstützte. Es war nach ihren eigenen Worten die beste Entscheidung, die sie hatte treffen können. Im Labor von Gerace identifizierte Melchior in Säugetierzellen das Enzym „GTPase Ran“ als eine wichtige Komponente für den Transport durch den Kernporenkomplex. Das Enzym wird durch ein besonderes Protein, das „RanGAP“, aktiviert. Durch Western Blotting (gelelektrophoretische Auftrennung der Proteine mit anschließender Markierung durch eigens entwickelte spezifische Antikörper gegen RanGAP) fand Melchior neben einer Proteinbande für RanGAP bei einem Molekulargewicht von 70 kDa eine weitere Bande bei etwa 90 kDa. Die Sequenzanalyse zeigte, dass diese Form aus RanGAP mit einem kovalent gebundenen Peptidschwanz aus 101 Aminosäuren bestand. Dieses angehängte Peptid hatte in der Sequenz eine entfernte Ähnlichkeit mit Ubiquitin.

Hier kamen der Forscherin ihre soliden Biochemiekenntnisse zugute. Ubiquitin ist ein 1977 entdecktes Polypeptid, das ubiquitär (daher der Name) in allen eukaryotischen Organismen nahezu unverändert vorkommt. Es dient dazu, Proteine zu markieren, die von der Zelle abgebaut werden sollen. Die Markierung, das heißt die kovalente Verknüpfung von Ubiquitin an das Zielprotein, erfordert Energie in Form von ATP. In Analogie zu diesem bereits bekannten Protein-modifizierenden Mechanismus (für den Ciechanover, Herskho und Rose 2004 den Nobelpreis für Chemie erhielten) machte Frauke Melchior das, wie sie es selbst beschrieb, „glücklichste Experiment ihres Lebens.“

Sie nahm rekombinant hergestelltes 70 kDa-RanGAP, mischte es mit dem Zellextrakt und gab ATP dazu. Ihre Spekulation erwies sich als richtig: Das 70 kDa-Protein hatte sich in die 90 kDa-Form umgewandelt. Eine neue Form der Proteinmodifikation war entdeckt, und Frauke Melchior hatte ihr wichtigstes Forschungsobjekt gefunden, das sie auch beibehielt, als sie nach Deutschland zurückkehrte - zunächst als Arbeitsgruppenleiterin ans Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried und danach als Professorin für Biochemie an der Universität Göttingen. 2008 folgte sie



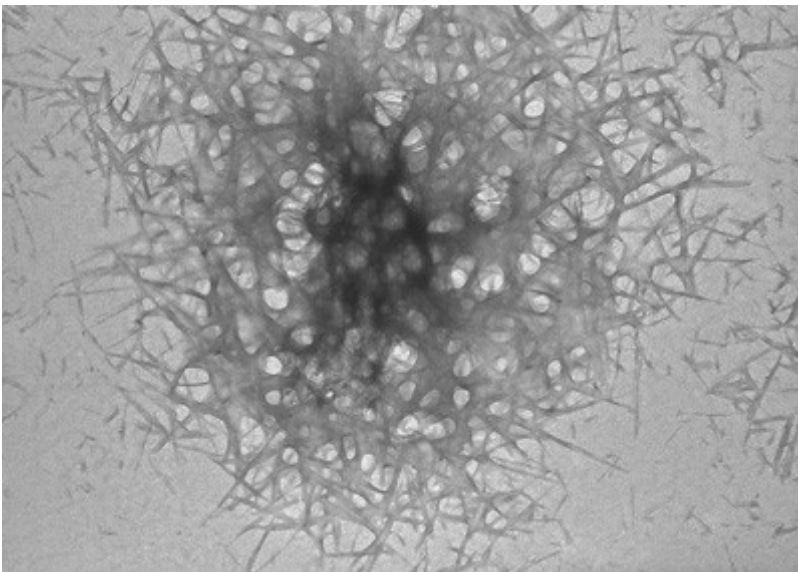
SUMO-Ringer
© JapanFestivalBerlin 2013

schließlich einem Ruf nach Heidelberg auf eine Professur für Molekularbiologie am ZMBH. Im gleichen Jahr wurde sie Mitglied in der European Molecular Biology Organization (EMBO).

Ein Mechanismus für zahllose Prozesse

Melchior nannte das neue Peptid „small ubiquitin-related modifier“, abgekürzt SUMO. Diese Abkürzung erwies sich nachträglich als hervorragendes Marketing, da jeder, der über die Entdeckung berichtete, das einprägsame Bild der dicken japanischen Sumo-Ringer – wie beispielsweise „SUMO ringt mit Proteinen“ - bemüht. Ein Glücksfall war es gewesen, dass Melchior das RanGAP-System untersucht hatte, denn hier erwies sich die SUMOylierung als recht stabil und konnte deswegen erkannt und untersucht werden. Bei den meisten anderen Proteinen wird die Bindung von SUMO sehr schnell durch Enzyme (Isopeptidasen) in den Zellen wieder abgespalten und kann nur gefunden werden, wenn man spezielle Inhibitoren zusetzt.

Die Konjugation und Dekonjugation von SUMO an das Zielprotein erfolgt nach einem ähnlichen Mechanismus wie bei Ubiquitin. Zwischen einem Glycin am C-terminalen Ende von SUMO und der ϵ -Aminogruppe einer Lysin-Seitenkette des Zielproteins wird über eine durch viele Enzyme regulierte Reaktionskaskade eine Isopeptid-Bindung aufgebaut. Die für die Bindung benötigte Energie wird durch ein ATP-spaltendes aktivierendes Enzym (E1) geliefert und über ein konjugierendes Enzym (E2) im letzten Reaktionsschritt auf eine E3-Ligase übertragen. Anders als Ubiquitin dient SUMO nicht zur Markierung von Proteinen, die zur Degradation bestimmt sind. Es hat sich vielmehr gezeigt, dass Modifikationen durch SUMO bei Hunderten von Proteinen und bei einer verwirrend großen Zahl von Stoffwechselwegen als regulatorisches Signal eukaryotischer Zellen eine Rolle spielen. Dazu gehören die Organisation des Chromatins, Transkription und DNA-Reparatur, die Bildung von Multiproteinkomplexen, Transportvorgänge in Zellen und Signaltransduktion. Wie Melchior betont, ist es ausgesprochen schwer vorherzusagen, was für eine Wirkung die SUMO-Modifikation auf ein gegebenes Protein hat. Man muss jede Möglichkeit in Betracht ziehen.



Verklumpte Synuclein-Fibrillen bei Parkinson-Krankheit
© Universität Graz

Auch Krankheiten sind inzwischen ins Blickfeld der SUMO-Forschung geraten. So wird α -Synuclein, ein für die Verklumpung der Fibrillen in den Nervenzellen bei der Parkinson-Krankheit verantwortliches Protein, bei Überexpression sumoyliert. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Jochen Weishaupt und seinem Team vom Universitätsklinikum Göttingen fand Melchior, dass das nicht-modifizierte α -Synuclein Fibrillen bildet, während das sumoylierte Protein löslich bleibt, und dass bereits zehn Prozent dieser Modifikation ausreichen, um die Verklumpung aufzuhalten. Vielleicht zeigt dieser Befund neue therapeutische Möglichkeiten bei der Parkinson-Krankheit auf. Ein weiterer medizinischer Aspekt wird mit Prof. Dr. Stefan Herzig vom Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg untersucht: die SUMOylierung wichtiger Kontrollproteine bei Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes.

Im Senat der DFG

Seit 2008 ist Frauke Melchior im Senatsausschuss der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für Graduiertenkollegs engagiert. Im Juli 2012 wurde sie nun auch in den Senat der DFG selbst gewählt und setzt dort in der Forschungsplanung für den Bereich Zell- und Entwicklungsbiologie ihre Akzente. An der Universität Heidelberg ist sie als Forschungs-Prodekan in der Biowissenschaftlichen Fakultät tätig. Ihre Schwerpunktaktivität bleibt aber die Grundlagenforschung. Im Rahmen des Heidelberger Exzellenzclusters CellNetworks untersucht ihr Team das Protein RanBP2, das als E3-Ligase jenes vor über fünfzehn Jahren entdeckte sumoylierte RanGAP bindet. RanBP2 ist eine Komponente des Kernporenkomplexes, die eine entscheidende Rolle beim Kerntransport und bei der Mitose spielt. Sicher gibt es auch noch weitere, bisher unbekannte E3-Ligasen und Isopeptidasen, die durch die Bindung beziehungsweise Abspaltung von SUMO die Stoffwechselwege beeinflussen. Ein Aspekt, der Frauke Melchior besonders interessiert, ist die Regulation der SUMOylierung durch reaktive Sauerstoffmoleküle. Oxidativer Stress, Hitzeschock und andere Formen von Stress führen zu einem insgesamt veränderten Muster der SUMOylierung. Das könnte auf SUMO-regulierende Enzyme zurückzuführen sein, die als Antwort auf den Stress die SUMOylierung vieler unterschiedlicher Prozesse zugleich koordinieren.

Publikationen:

Flotho A., Melchior F.: SUMOylation Coming of Age. Annual Review of Biochemistry, Vol. 82 (2013)

Melchior F.: How SUMO wrestles other proteins. J. Cell Biol. 187 (5), 586-587 (2009)

Fachbeitrag

25.02.2013

EJ – 18.02.2013

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

