

Martin Scheffner: Biochemiker auf den Spuren eines vielfältigen Proteins

Ob Proteinabbau, Signaltransduktion oder Zellzykluskontrolle – Ubiquitin spielt fast überall eine Rolle. Es wird in der Zelle an andere Proteine gebunden und beeinflusst damit deren Eigenschaften, beispielsweise Halbwertszeit, Funktion oder Lokalisation. Diesem vielseitigen Protein und seiner Erforschung hat sich Prof. Dr. Martin Scheffner verschrieben. Der Konstanzener Wissenschaftler untersucht die Enzyme des Ubiquitin-Systems und deren Rolle bei menschlichen Erkrankungen. Darüber hinaus engagiert er sich unter anderem als Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Sektion für die Entwicklung der Universität und ihrer Forschung.



Martin Scheffner, Professor für Zelluläre Biochemie an der Universität Konstanz, widmet sich in seiner Forschung den Enzymen des Ubiquitin-Systems.
© privat

Das kleine Protein Ubiquitin ist, wie der lateinische Ursprung des Namens vermuten lässt (ubique = „überall“), in allen eukaryotischen Zellen zu finden. Die wohl bekannteste Rolle des Ubiquitins ist die Markierung falsch gefalteter oder anderweitig fehlerhafter Proteine für den Abbau im Proteasom, die der Proteinqualitätssicherung dient. Doch damit sind die Aufgaben des Ubiquitin noch lange nicht erschöpft. „Das Ubiquitin-System ist eines der wichtigsten regulatorischen Systeme in eukaryotischen Zellen und an nahezu allen zellulären Prozessen bei Eukaryoten beteiligt“, erklärt Martin Scheffner, Professor für Zelluläre Biochemie an der Universität Konstanz.

Die Vielfalt des Ubiquitin-Systems macht einen wesentlichen Teil der Faszination für Martin Scheffner aus und ist mit ein Grund, warum er sich für die Forschung in diesem Bereich entschieden hat. „Die Zahl und Funktionsweise der beteiligten Enzyme und Substrate, die Formen der Modifikation und die Regulationsmöglichkeiten sind scheinbar grenzenlos“, schildert Scheffner begeistert. Zu Beginn seiner wissenschaftlichen Laufbahn ahnte er aber noch nicht, dass ihn sein Weg zum Ubiquitin führen würde. „Entdeckungen sind in der Regel eben nicht planbar“, urteilt er. So entstand während seiner Doktorandenzeit zuerst sein Interesse an den molekularen Mechanismen, die der Krebsentstehung zugrunde liegen.

Nach der Promotion entschied er sich zu einem Postdoc am National Cancer Institute in den USA (Bethesda, MD), wo er die krebsauslösenden Eigenschaften von humanen Papillomaviren (HPV) untersuchte. HPV sind ursächlich an der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs beteiligt. In dieser Zeit kam er dann erstmals mit

dem Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) in Kontakt, als er zeigen konnte, dass ein krebsauslösendes Protein der HPV das Ubiquitin-System nutzt, um das Tumorsuppressorprotein p53 abzubauen und somit zu inaktivieren. „Damals war über das UPS und die beteiligten Enzyme nur wenig bekannt, so dass ich begann, an dem System zu arbeiten“, erläutert Scheffner.

Biochemische Grundlagen der Proteinmarkierung

Durch die zentrale Rolle in vielen zellulären Prozessen führt eine Deregulation von Komponenten des Ubiquitin-Systems, zum Beispiel die Inaktivierung eines Enzyms durch eine Genmutation, natürlich auch zu Störungen zellulärer Prozesse, was in der Folge zur Entstehung von Krankheiten wie Krebs beiträgt. Hier setzt Scheffners Arbeit an. „Unsere Forschung befasst sich mit der Identifizierung der Proteine und zellulären Prozesse, die der Entstehung bestimmter Erkrankungen zugrunde liegen“, schildert er. Die so gewonnenen Erkenntnisse dienen in erster Linie der Grundlagenforschung, doch tragen sie auch dazu bei, neue therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Dabei forscht seine Arbeitsgruppe vereinfacht gesagt in zwei Richtungen. Zum einen wird untersucht, wie die Modifikation von Proteinen mit Ubiquitin und Ubiquitin-ähnlichen Proteinen die biochemischen Eigenschaften eines Proteins verändert. Das hängt nicht nur von der Position der Ubiquitinierung, sondern auch davon ab, ob ein oder mehrere Ubiquitin-Moleküle aneinander an das Zielprotein angehängt werden, es sich also um eine Mono-, Oligo- oder Poly-Ubiquitinierung handelt. „Für diese Untersuchungen kooperieren wir eng mit der Arbeitsgruppe von Professor Andreas Marx (Fachbereich Chemie, Universität Konstanz) und setzen unter anderem sogenannte unnatürliche Aminosäuren ein“, erklärt Scheffner. Mit Hilfe solcher Aminosäuren ist es beispielsweise möglich, gezielt definierte Ubiquitinierungen an Proteine anzubringen und dadurch deren Einfluss auf das Protein biochemisch zu charakterisieren.

Deregulation verursacht Entwicklungsstörung



Mitarbeiter der Arbeitsgruppe untersuchen die Rolle von Ubiquitin-Ligasen bei menschlichen Erkrankungen, beispielsweise Gebärmutterhalskrebs, ausgelöst durch humane Papillomaviren.
© Universität Konstanz

Im anderen Bereich beschäftigen sich die Forscher mit ausgewählten "Ubiquitin-Ligasen" und deren Rolle bei menschlichen Erkrankungen. Diese Enzyme übertragen das Ubiquitin auf das jeweilige Zielprotein, ihre Funktionalität ist also entscheidend für die korrekte Ubiquitinierung. „Zum Beispiel versuchen wir einen Einblick in die zellulären Prozesse zu gewinnen, die der Entstehung des Angelman-Syndroms zugrunde liegen, einer genetisch bedingten, neurologischen Erkrankung“, berichtet Scheffner.

Bekannt ist, dass die Ubiquitin-Ligase E6AP/UBE3A an der Entstehung der Krankheit beteiligt ist, doch nicht wie. In einer kürzlich veröffentlichten Studie ist es dem Forscher gelungen, Hinweise auf eine bisher wenig beachtete Möglichkeit der Beteiligung von E6AP zu finden. „Die Ergebnisse deuten auf einen Effekt auf Transkriptionsebene hin; der genaue Mechanismus muss aber noch geklärt werden“, erklärt Scheffner.

Universität Konstanz - idealer Ort für Spitzenforschung

In Konstanz hatte Martin Scheffner bereits sein Biologiestudium und seine Promotion absolviert. Was sich eher zufällig ergab, erwies sich im Nachhinein als Glücksfall. „Bereits während meines Studiums war die Konstanzer Biologie stark auf molekulare Vorgänge ausgerichtet“, schildert Scheffner. So kehrte er 2004 auch gerne als Professor an die Universität zurück. „Die Universität entspricht ohne Zweifel meinen Vorstellungen einer modernen, forschungsorientierten Einrichtung mit einer großen Offenheit über die Fachgrenzen hinweg“, urteilt er. Neben seiner Arbeit als Professor ist Martin Scheffner an der Universität auch als Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Sektion und als Vize-Koordinator der Graduiertenschule Chemical Biology tätig. „Das gibt mir die Möglichkeit, die Entwicklung unserer Universität im Ganzen und die Forschungsschwerpunkte meiner Sektion im Speziellen mit zu gestalten“, erklärt er sein

Engagement. Vor allem durch die Graduiertenschule erhält er so auch immer wieder Einblicke in die Forschungstätigkeiten seiner Kolleginnen und Kollegen.

So zufrieden wie Martin Scheffner an der Universität ist, wundert es nicht, dass für den Biochemiker eine Karriere in der Industrie nie ernsthaft infrage kam. „In der Industrie muss sich die Forschung an den Marktgegebenheiten orientieren, so dass ich nicht selbst entscheiden könnte, welche Projekte ich durchführe. Das entspricht nicht meinen Vorstellungen von Forschung“, begründet Scheffner seine Entscheidung für die Universität.