

Ubiquitin und Co. - Mehr als Abbau und Recycling

Für Forscher waren sie lange nur die gelben Post-it-Aufkleber der Zelle, auf denen steht: „Für die Müllabfuhr“. In den letzten zehn Jahren zeigt sich immer deutlicher, dass die Proteine aus der Ubiquitin-Familie, mit denen Zellen defekte oder nicht mehr benötigte Proteine für den Abbau markieren, eine Vielzahl wichtiger zellulärer Prozesse regulieren. Sie können sogar bei Krebs oder neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson eine Rolle spielen. Dr. Andrea Pichler vom Max-Planck-Institut (MPI) für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg untersucht mit ihrer Forschungsgruppe, auf welche Weise eine Markierung mit Ubiquitin und dem verwandten Molekül SUMO in der Zelle reguliert wird, und welche Auswirkung dies auf biologischer Ebene hat.

2004 bekamen Aaron Ciechanover, Avram Hershko und Irwin Rose den Nobelpreis für Chemie für ihre Arbeiten rund um das Protein Ubiquitin. Das Molekül besteht gerade mal aus 76 Aminosäuren, löst in der Zelle aber unter Umständen schicksalhafte Vorgänge aus. Die klassische Funktion: Falsch gefaltete Proteine oder solche, die die Zelle nicht mehr braucht, bekommen ein oder mehrere Ubiquitin-Einheiten angehängt. Das markiert sie für die Maschinerie, die Proteine wieder in ihre Bestandteile zerschneidet, um sie zu recyceln.

Heute wissen Forscher, dass die je nach Organismus etwa zehn bekannten Ubiquitin-Vertreter in den meisten Signalnetzwerken der Zelle eine regulierende Rolle spielen können, vergleichbar mit den Enzymen, die Signalmoleküle phosphorylieren. „Neben dem Protein-Abbau sind Ubiquitin und seine Verwandten wie SUMO zum Beispiel an der DNA-Reparatur, an der Zellteilung, an embryonalen Entwicklungsvorgängen und vielem mehr beteiligt“, sagt Dr. Andrea Pichler vom Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg.



Die Forschungsgruppe von Dr. Andrea Pichler (ganz hinten) vom Max-Planck-Institut (MPI) für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg.

© Dr. Andrea Pichler

Stellschrauben in der Zelle

Unter anderem kommt es darauf an, ob ein Enzym oder ein Signalmolekül mit nur einem Ubiquitin oder gleich mit einer ganzen Perlenkette markiert wird. Deshalb ist es entscheidend, zu verstehen, wie spezifische Zielstrukturen überhaupt mit den Molekülen beladen werden und wie die Zelle in diesen Vorgang regulierend eingreifen kann. Drei Enzyme sind am Mechanismus der Markierung beteiligt. Sie werden mit dem Buchstaben E abgekürzt und durchnummeriert. E1 bindet an ein Ubiquitin, aktiviert es und reicht es an E2 weiter. E2 überträgt das Molekül entweder direkt oder meistens mit Hilfe eines E3s auf das jeweilige Substrat, also auf die Zielstruktur, die markiert werden soll.

Forscher kennen heute Hunderte E3-Enzyme für Ubiquitin und immerhin eine Handvoll für das erst später entdeckte SUMO. Sie alle haben spezifische Zielstrukturen, übertragen Ubiquitin und SUMO also nur an bestimmte Proteine und greifen somit in unterschiedliche zelluläre Prozesse ein. „E3 stellt offenbar eine der Stellschrauben dar, an denen die Zelle drehen kann, um die spezifische Wirkung einer Markierung mit Ubiquitinen zu definieren“, sagt Pichler.

Trotzdem interessieren sich Pichler und ihr Team für die Gruppe der E2-Enzyme, denn sie haben in ihren Experimenten und bei Literaturrecherchen etwas Überraschendes festgestellt. Zum einen haben andere Forschungsgruppen gezeigt, dass eine übernatürlich hohe Menge bestimmter E2-Enzyme in der Zelle mit dem Auftreten von Krebs oder neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung steht. Zum anderen haben Pichler und Co. beobachtet, dass manche E2s selbst mit SUMO markiert werden.



The beauty of a smear: Mit SUMO modifizierte Proteine in einer Zelle bilden auf einem Elektrophorese-Gel eine charakteristisch verschmierte Bande.

© Dr. Andrea Pichler

Welche Funktion hat diese sogenannte E2-Sumoylierung? „Wir nehmen an, dass die Zelle auch auf der Ebene der E2-Enzyme in den Prozess der Markierung von Proteinen mit Ubiquitin-ähnlichen Molekülen eingreifen kann“, sagt Pichler. Im Vergleich zur Regulierung auf der Ebene von E3, wo aufgrund der Vielfalt der E3-Enzyme und ihrer Zielstrukturen eine Feinjustierung des Systems möglich ist, scheint E2 eher eine Art unspezifisches Gas- und Bremspedal zu sein.

Regulierende Rolle in der Fortpflanzung

„Die Regulation der verschiedenen Signalprozesse in der Zelle über E2 scheint eher allgemeiner Natur zu sein“, sagt Pichler. „Verändert man die Menge von E2, dann hat das gleich Konsequenzen für sehr viele verschiedene zelluläre Vorgänge, die stromabwärts liegen.“ Eine Hypothese der Freiburger: Bei einer Krankheit wie Krebs sind Hunderte von molekularen Stellschrauben in der Zelle dereguliert. Es könnte sein, dass dies unter anderem an einer Deregulation von E2 liegt, die sich auf alle nachgeschalteten Ubiquitinierungen und Sumoylierungen in der Zelle auswirkt und damit in sehr viele Signalnetzwerke eingreift.

In ihren Experimenten konzentrieren sich Pichler und ihr Team daher momentan auf die Frage, welche Konsequenzen eine Sumoylierung oder eine Überexpression von E2 für die Zelle haben. Pichler, die aus der Biochemie kommt, geht dieser Frage zunächst auf der Ebene der einzelnen Moleküle und ihrer Interaktionen nach. An welcher Stelle kann E2 ein SUMO angehängt bekommen? Wie aktiv ist es dann noch im Vergleich zu E2-Enzymen, die nicht modifiziert sind? Welche Proteine in der Zelle werden dann nicht mehr oder stärker modifiziert, wenn ein E2-Enzym selbst reguliert wird?

Ein beispielhaftes Ergebnis aus dem Pichler-Labor ist eine aktuelle Arbeit, die gezeigt hat, dass ein mit SUMO modifiziertes E2-Enzym in der Hefe eine entscheidende Rolle bei der Reifeteilung (Meiose) von Zellen spielen kann. „Diese E2-abhängige regulierende Rolle in der geschlechtlichen

Fortpflanzung ist eine extrem wichtige Funktion und bestätigt, wie entscheidend das System der Ubiquitin-ähnlichen Proteine in der Biologie ist“, sagt Pichler. In einem anderen aktuellen Projekt mit dem Freiburger Mausgenetiker Dr. Klaus-Peter Knobeloch aus der Neuropathologie untersuchen Pichler und ihr Team die Rolle von E2 bei Alzheimer.

Nach und nach können die Forscher vielleicht in Zukunft enthüllen, wie die Zelle über das System aus Ubiquitin und verwandten Molekülen entscheidende Prozesse reguliert. Eines Tages wird es damit vielleicht möglich werden, in die Netzwerke einzugreifen, die bei Krebs oder bei neurodegenerativen Erkrankungen aus dem Gleichgewicht geraten sind. Und entgleiste Zellen wieder auf die richtige Bahn zurückzubringen.

Fachbeitrag

05.03.2012

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Andrea Pichler

Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik?

Stübeweg 51?

79108 Freiburg?

Tel.: 0761/ 5108 - 777

E-Mail: [pichler\(at\)immunbio.mpg.de](mailto:pichler(at)immunbio.mpg.de)

- ▶ [Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik](#)