

28.05.2008, F.A.Z., NATUR UND WISSENSCHAFT (Natur und Wissenschaft), Seite N2 - aus D1, D2, D3, R - 491 Wörter

Ausgeklügeltes Recycling in der Zelle

Schredder für Eiweißmüll: Zwei Ubiquitin-Bindungsstellen als Eingangskontrolle

Die Zelle entsorgt nicht mehr benötigte oder falsch gefaltete Proteine über einen molekularen Schredder, das sogenannte Proteasom. Diese zylinderförmige Struktur zerlegt die Eiweiße in kurze Aminosäureketten, die dem Stoffwechsel wieder zugeführt werden. Zu erkennen sind die ausgedienten Proteine an einer speziellen Markierung, dem Ubiquitin, das in Form unterschiedlich langer Ketten angehängt werden kann. Bisher war wenig darüber bekannt, wie das Proteasom den Proteinmüll einfängt. Der bereits bekannte Ubiquitin-Rezeptor am Proteasom kann abgeschaltet werden, ohne dass die molekulare Maschine dadurch zum Stillstand kommt. Es muss also noch mindestens eine weitere, wichtigere Andockstelle am Proteasom geben. Dieser Rezeptor ist jetzt von einer internationalen Forschergruppe gefunden worden. Er trägt den Namen Rpn13 und ist Teil des Schleusensystems, über das der Schredder befüllt wird. Er bildet dort eine Art Plattform, an der sich das Ubiquitin verfängt.

Der jetzt identifizierte Rezeptor kommt bei allen Lebewesen mit echtem Zellkern vor, allerdings hat er im Laufe der Evolution eine weitere Funktion hinzugewonnen. Bei der Hefe, dem primitivsten Lebewesen mit Zellkern, verbindet er sich lediglich mit der Ubiquitin-Kette und sorgt dafür, dass das Protein in den Schredder kommt. Bei den höheren Lebewesen hingegen kann er außerdem über eine Seitenkette ein Enzym heranholen, mit dem die Ubiquitin-Kette wieder abgespalten wird, falls das Protein zu Unrecht markiert worden ist. Das könnte ein Kontrollmechanismus sein, mit dem sich die Zellen vor Fehlern bei der Entsorgung ihres Proteinmülls schützen.

Entdeckt und charakterisiert wurde der neue Ubiquitin-Rezeptor von vier Arbeitsgruppen in Deutschland und den Vereinigten Staaten. Von deutscher Seite waren Forscher um Ivan Dikic von der Universität Frankfurt am Main und Michael Groll von der Technischen Universität München beteiligt. Die Aminosäuresequenz lieferte zunächst keinen Hinweis auf die Gestalt des neuen Rezeptors. Die von Groll ermittelte Kristallstruktur zeigte dann, dass das Protein über mehrere parallele und antiparallele Schleifen sowie eine rechtshändig gedrehte Spirale verfügt. Dikic und seine Kollegen konnten durch gezielte Eingriffe in die Primärsequenz des Rezeptors nachweisen, dass das Ubiquitin an drei der Schleifen bindet. Deren Neigung, die Markierung zu erkennen, ist weitaus höher als die des bereits bekannten Rezeptors. Rpn13 fängt zudem auch Proteine mit nur einem oder zwei Ubiquitin-Molekülen ein, was der andere Rezeptor nicht kann. Proteine mit kurzen Ubiquitin-Ketten könnten die irrtümlich markierten Eiweiße sein, die über das Heranziehen des Enzyms wieder freigesetzt werden. Proteine mit langen Ubiquitin-Ketten wandern dagegen in den Schredder.

Die Entdeckung des neuen Rezeptors, über den die Zeitschrift "Nature" in ihrer aktuellen Ausgabe berichtet (Bd. 453, S. 481 u. 548), ist nicht nur für die Grundlagenforschung interessant, sondern auch für die Medizin. Das korrekte Entsorgen von Proteinmüll entscheidet nämlich über die Lebensfähigkeit einer Zelle. Regulatorproteine müssen entsorgt werden, nachdem sie ihre Arbeit getan haben, sonst gerät der Stoffwechsel aus den Fugen. Außerdem benötigt die Zelle die Bruchstücke für neue Proteine. Weil das Proteasom durch das Abschalten beider Ubiquitin-Rezeptoren nahezu lahmgelegt wird, könnten diese Strukturen zum Angriffspunkt für neue Therapien gegen Krebs werden.

HILDEGARD KAULEN

© Alle Rechte vorbehalten. Frankfurter Allgemeine Zeitung GmbH, Frankfurt.
Nur zur F.A.Z.-internen Verwendung!

Autor/en: Kaulen, Hildegard