



Pressemitteilung 14.8.2009

Anja Konschak
Öffentlichkeitsarbeit

Tel: +49-(89) 8578-2824
Fax: +49-(89) 8578-2943
konschak@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de

Von der Zellteilung bis zum Altern – Wissenschaftler identifizieren Generalschalter der Zelle

Die Steuerung zellulärer Prozesse läuft häufig über nachträgliche Veränderungen bereits vorhandener Proteine. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Biochemie und der Universität Kopenhagen konnten nun zeigen, dass das reversible Anhängen von Acetylgruppen (Essigsäureresten) praktisch alle Lebensbereiche der menschlichen Zelle beeinflusst und eine viel größere Bedeutung hat als bisher vermutet. Ob Zellteilung, Signalübertragung oder Alterungsprozesse - überall spielen Acetylgruppen als molekulare Schalter eine Rolle. Dies macht die beteiligten Moleküle auch zu einem wichtigen Ziel für die Entwicklung neuer Medikamente gegen Erkrankungen wie Krebs, Alzheimer und Parkinson (Science 14. August 2009).

Proteine werden gesteuert, indem kleine Schaltermoleküle an sie andocken und dadurch bestimmte Funktionen an- oder abschalten. Im Fall der Acetylierung wird eine Acetylgruppe an das Protein angehängt, die durch bestimmte Enzyme – sogenannte Deacetylasen - wieder entfernt werden kann. Dieser Prozess spielt für zahlreiche zelluläre Abläufe eine Schlüsselrolle, wie die Wissenschaftler in der neuen Ausgabe des renommierten Fachblatts „Science“ berichten.

Dank einer eigens entwickelten innovativen Technologie konnten die Wissenschaftler zum ersten Mal im gesamten Proteinbestand der Zelle nach Schaltstellen suchen, an denen Acetylgruppen andocken können. Insgesamt entdeckten die Forscher mehr als 3600 Schaltstellen in fast 1800 Proteinen, damit ist die Acetylierung viel weiter verbreitet als bisher vermutet wurde. „Wir konnten die Zahl der bekannten Acetylierungsstellen um den Faktor sechs erhöhen und erstmals eine umfassende Einsicht in diese Art der Protein-Modifikation gewinnen“, erklärt Professor Matthias Mann, der die Forschungsabteilung „Proteomics und Signaltransduktion“ am Max-Planck-Institut für Biochemie leitet.

Früher gingen Wissenschaftler davon aus, dass die Acetylierung von Proteinen vor allem für die Genregulation im Zellkern eine Rolle spielt. Die neuen Ergebnisse zeigen, dass praktisch jeder zelluläre Prozess davon betroffen ist, z.B. Zellteilung, DNA-Reparatur oder die Übertragung von Signalen – ohne Acetylierung könnte die Zelle nicht funktionieren.

Wie essentiell Acetylierung sein kann, zeigt das Beispiel Cdc28: Dieses Enzym ist notwendig, damit Hefezellen sich teilen können. Funktioniert der Acetyl-Schalter nicht, wird das Enzym komplett abgeschaltet – die Hefezelle stirbt.

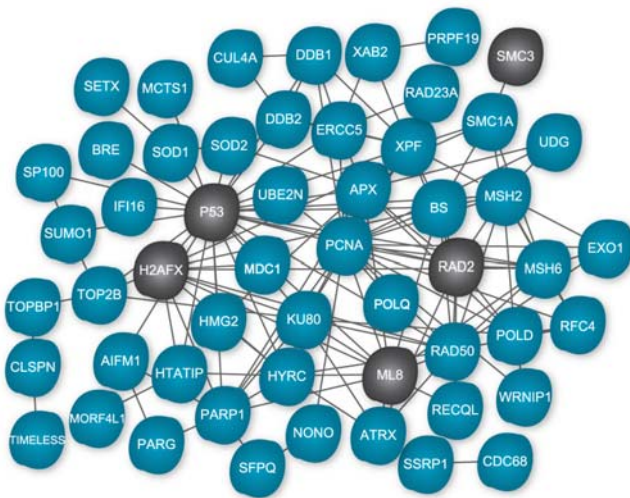
Defekte in der Protein-Regulation tragen zur Entstehung zahlreicher Krankheiten bei, daher ist die Acetylierung ein viel versprechender Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Medikamente. Besonders in der Krebstherapie gibt es hierzu schon erfolgreiche Ansätze, die darauf beruhen,



dass Deacetylasen gehemmt werden. Zwei derartige Wirkstoffe werden bereits für die Therapie bestimmter Formen der Leukämie eingesetzt.

„Ein anderer Prozess, der wesentlich durch die Acetylierung mitbestimmt wird, ist das Altern“, erzählt der Erstautor der Studie Chunaram Choudhary, der jetzt Professor am Novo Nordisk Center für Proteinforschung der Universität Kopenhagen ist. Die Beeinflussung dieses molekularen Schalters ist daher auch für die Behandlung altersbedingter neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson sehr interessant.

Trotz ihrer großen biologischen und klinischen Bedeutung war die Acetylierung in der lebenden Zelle bisher nur schlecht verstanden. Mit Hilfe ihrer neuen Methodik können die Wissenschaftler nun erstmals umfassend untersuchen, wie die Acetyl-Schalter auf Wirkstoffe reagieren - vor allem auch für Medikamentenentwicklung verspricht dies einen erheblichen Fortschritt.



Originalveröffentlichung:

C. Choudhary, C. Kumar, F. Gnad, M.L. Nielsen, M. Rehmann, T. Walther, J.V. Olsen, M.Mann: Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. Science, 14. August 2009.

Kontakt:

Prof. Matthias Mann
Proteomics und Signaltransduktion
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
mmann@biochem.mpg.de

Anja Konschak
Dr. Monika Gödde
Öffentlichkeitsarbeit
Max-Planck-Institut für Biochemie
An Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. ++49/89-8578-2824
Tel. ++49/89-8578-3882
E-mail:
konschak@biochem.mpg.de
goedde@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de