



Pressemitteilung, 11. Dezember 2017

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

pr@biochem.mpg.de

www.biochem.mpg.de/news

 @MPI_Biochem

Die Wächter des Tores

Damit Proteine aus dem Zytoplasma in den Zellkern gelangen, müssen sie ein Tor passieren, den sogenannten Kernporenkomplex (NPC). Bisher ist jedoch nicht bekannt, ob die Zelle die Proteine überwachen kann, die durch den NPC wandern. Mit Hilfe der *in-situ*-Kryo-Elektronentomographie untersuchten Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Biochemie blitzschnell eingefrorene Zellen im lebensechten Zustand. Sie fanden heraus, dass NPCs mit Proteasomen, molekularen Maschinen, umgeben sind. Proteasomen bauen fehlgefaltete Proteine ab und schützen die Zelle dadurch vor Schäden. Die NPC-gebundenen Proteasomen überwachen den Transport durch den NPC, um sicherzustellen, dass nur korrekt gefaltete Proteine in den Kern oder aus ihm heraus gelangen. Die Studie wurde im Journal *PNAS* veröffentlicht.

Ein Tor zwischen zwei Welten hat sich geöffnet. Eindringlinge des einen Universums stürmen das Tor. Gelangen sie hindurch, wird das zweite Universum ins Chaos gestürzt. Gerade wenn alle Hoffnung verloren scheint, kommen Wächter herbei und bekämpfen die Eindringlinge. Es mag wie eine Szene aus einem Science-Fiction-Film oder einem Comic-Buch klingen, aber es findet tatsächlich in der Zelle, an der Schnittstelle zwischen Zytoplasma und dem Zellkern statt.

Zelluläre Superhelden

Wusstet ihr, dass es Superhelden in der Zelle gibt? Diese Helden werden Proteasomen genannt. Sie sind große Proteinkomplexe, die die Zelle verteidigen, indem sie fehlgefaltete Proteine zerstören. Ohne Proteasomen sind Zellen schutzlos und können gefährliche Proteine nicht beseitigen. Letztendlich sterben die Zellen. Die Bedeutung der Proteasomen für Zellen ist schon lange bekannt. Aber wie stellt eine Zelle sicher, dass genügend Proteasomen zur richtigen Zeit am richtigen Ort sind? Um dieser Frage nachzugehen, nutzten Forscher der Abteilung „Molekulare Strukturbiologie“ die Kryo-Elektronentomographie (Kryo-ET) um Proteasomen in ihrer natürlichen Zellumgebung darzustellen.

Freeze! Schnapsschüsse von Proteinen in Aktion

Bei der Kryo-ET werden Zellen rasch eingefroren und mit einem fokussierten Ionenstrahl ausgedünnt, um transparente „Fenster“ in die Zelle zu schneiden. An einem Transmissionselektronenmikroskop werden Abbildungen der „Fenster“ erstellt. Die resultierenden





dreidimensionalen Bilder, Tomogramme genannt, zeigen das Zellinnere in ihrem ursprünglichen Zustand und mit einer Auflösung, die hoch genug ist, um die feinen Details der Proteinstrukturen zu erkennen. "Es ist eine revolutionäre Technik", erklärt Sahradha Albert, Erstautor der Studie. "Wir tauchen in eine ganz neue Welt ein - eine Welt, die bis jetzt für uns unsichtbar war. Diese Studie enthält die meisten zellulären Tomogramme, die je für ein Projekt kombiniert wurden. Die Abbildung von so vielen Proteasomen ermöglichte uns, die funktionellen Zustände und Bindungswechselwirkungen jedes Proteasoms zu untersuchen."

Eine neue Funktion der Proteasomen: Kernporenkomplex-Kontrolle

Zu ihrer Überraschung entdeckten Albert und Kollegen, dass viele Proteasomen an **Kernporenkomplexen** gebunden waren, die als Gateway für den Transport von Molekülen zwischen Zytoplasma und Zellkern dienen. Spezielle Proteine heften die Proteasomen an zwei Stellen auf der Kernseite des Komplexes an: dem Kernkorb des Komplexes und der Membran, die den Kernporenkomplex umgibt. Die Forscher konnten auch zeigen, dass diese Proteasomen funktionell sind – sie wurden beim Abbau von Proteinen abgelichtet.

Damit größere Proteine den Kernporenkomplex passieren können, müssen sie von einem Protein namens Importin geleitet werden. Aber reicht das aus, um sicherzustellen, dass nur die richtigen Proteine durch das Tor kommen? Membranproteine und kleine lösliche Proteine passieren den Kernporenkomplex ohne Importin. Was passiert, wenn unerwünschte Proteine durch das Tor gelangen? Die Komplex-gebundenen Proteasomen könnten eine Antwort liefern. Durch Umkreisen der Kernporenkomplexe könnten diese Proteasomen Teil eines "Grenzkontroll" – Überwachungsmechanismus sein, in dem unerwünschte Proteine, die durch den Komplex kommen, identifiziert und zerstört werden. "Diese bemerkenswerte Beobachtung bietet eine völlig neue Perspektive auf die Regulierung des Kernporenkomplex-Transports", sagt Benjamin Engel, der korrespondierende Autor der Publikation. "Dennoch werfen unsere Ergebnisse viele Fragen auf. Unsere Studie ist wirklich nur die Spitze des Eisbergs."

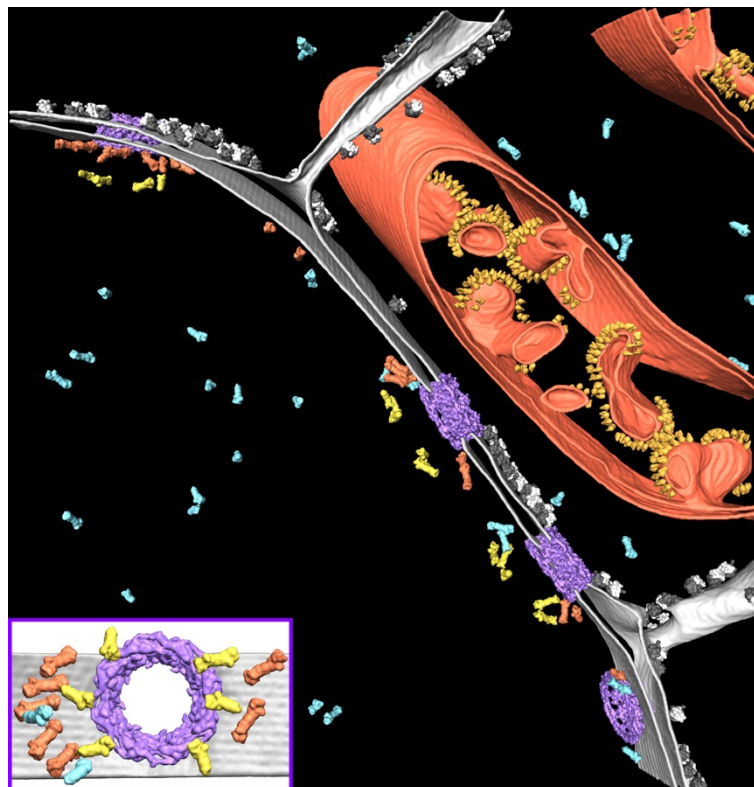
Das Superhelden-Team

Proteasomen verteidigen die Zelle nicht alleine. Wie die meisten Superhelden benötigen sie ein Unterstützer-Team. Während Proteasomen leistungsfähige Abbaumaschinen sind, benötigen sie die Hilfe anderer Proteine, um ihnen zu sagen, wohin sie gehen und was sie zerstören sollen. Die von Albert und Kollegen erzeugten hochauflösenden Strukturen zeigten, dass Anker an die Kernporenkomplex-lokalisieren Proteasomen gebunden sind. Es bleibt jedoch ein Rätsel, welche Proteine diese Ankerpunkte bilden und wie sie Proteasomen zum Komplex lotsen. Proteasomen bauen Proteine ab, die mit Poly-Ubiquitin-Ketten markiert wurden, Modifikationen, die von einer Klasse von Enzymen, die E3-Ligasen genannt werden, hinzugefügt werden. Die Zelle hat Hunderte von verschiedenen Versionen dieses Enzyms und jedes erkennt verschiedene Zielproteine. Dies liefert eine Spezifität für den Proteinabbau, da die E3-Ligasen den Proteasomen selektiv mitteilen, was sie zerstören sollen. Die Frage ist, welche E3-Ligasen am Kernporenkomplex wirken. "Wir wissen, dass die Proteasomen beim Komplex eine wichtige Aufgabe erfüllen, indem sie Proteine





überwachen, die durch das Tor gelangen", sagt Engel. "Der nächste Schritt ist jedoch, die Proteine zu identifizieren, die mit dem Proteasom am Komplex arbeiten. Welche Proteine sind Mitglieder des Teams und wie wirken sie zusammen? Sobald wir das lernen, werden wir verstehen, wie und warum die Proteasomen das Tor zum Kern bewachen."



Bildunterschrift:

Das Kryo-Elektronentomogramm zeigt die native zelluläre Umgebung um den Zellkern. Proteasomen binden an zwei verschiedenen Stellen an Kernporenkomplexe (lila) (orange: membranständige Proteasomen, dunkles gelb: Korb-angelagerte Proteasomen, blau: freie Proteasomen). Die Kernhülle (grau), Ribosomen (schwarz / weiß) und ein Mitochondrion (orange, mit Reihen gelber ATP-Synthase) sind ebenfalls gezeigt. Einschub: Ansicht eines Kernporenkomplexes aus dem Kern heraus.

Benjamin Engel © Max-Planck-Institut für Biochemie





Originalpublikation

Albert S, Schaffer M, Beck F, Mosalaganti S, Asano S, Thomas HF, Plitzko JM, Beck M, Baumeister W, Engel BD. Proteasomes tether to two distinct sites at the nuclear pore complex. *PNAS*, Dezember 2017.

Über Benjamin Engel

Benjamin Engel untersucht die molekulare Architektur von Organellen, darunter das Chloroplast. Mit seinem Team visualisiert er makromolekulare Komplexe in ihrem nativen Zellzusammenhang, die er mittels Kryoelektronentomographie hochauflösend darstellen kann. Engel studierte Molekulare und Zellbiologie an der University of California, Berkeley, in den Vereinigten Staaten. Er promovierte an der University of California, San Francisco. Seit 2011 arbeitet er als PostDoc in der Abteilung „Molekulare Strukturbiologie“ von Wolfgang Baumeister am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried bei München. Er erhielt das Humboldt-Forschungsstipendium für Postdoktoranden und den MPIB Junior Research Award.

Über das Max-Planck-Institut für Biochemie

Das Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München zählt zu den führenden internationalen Forschungseinrichtungen auf den Gebieten der Biochemie, Zell- und Strukturbiologie sowie der biomedizinischen Forschung und ist mit rund 35 wissenschaftlichen Abteilungen und Forschungsgruppen und ungefähr 800 Mitarbeitern eines der größten Institute der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. Das MPIB befindet sich auf dem Life-Science-Campus Martinsried in direkter Nachbarschaft zu dem Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB). <http://biochem.mpg.de>

Kontakt:

Dr. Benjamin Engel
Dept. of Molecular Structural Biology
Max Planck Institute of Biochemistry
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. +49 89 8578-2653
E-Mail: engelben@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de

Dr. Christiane Menzfeld
Öffentlichkeitsarbeit
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. +49 89 8578-2824
E-Mail: pr@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de

