



Pressemitteilung, 12. Juli 2019

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

pr@biochem.mpg.de

www.biochem.mpg.de/news

 @MPI_Biochem

Das Kernkörperchen – bekanntes Organell mit neuen Aufgaben

Der Nukleolus, das Kernkörperchen, ist eine altbekannte Zellstruktur, die unter dem Lichtmikroskop gut sichtbar ist. Die Struktur im Zellkern ist als Ort der Ribosomenproduktion bekannt. Forscher am Max-Planck-Institut für Biochemie zeigen in einer aktuellen Studie, dass der Nukleolus auch ein Ort der Qualitätskontrolle für Proteine ist. Werden Zellen gestresst, neigen Proteine zur Fehlfaltung und Zusammenlagerung. Damit es nicht zur Verklumpung bestimmter Proteine im Zellkern kommt, werden diese vorübergehend in den Nukleolus transportiert. Die dortigen speziellen Bedingungen verhindern gefährliche Proteinzusammenlagerungen. Die Ergebnisse wurden jetzt im Fachmagazin *Science* veröffentlicht.

Gern möchte man glauben, dass die grundlegenden zellulären Prozesse schon entschlüsselt sind und sich die Forschung nur noch den Details zu widmen braucht. Doch auch heute werden aufgrund der Kombination moderner Methoden neue, grundlegende Prinzipien entdeckt. Der Nukleolus wurde in den 1830er Jahren das erste Mal beschrieben und in den 1960er Jahren wurde erkannt, dass hier die Ribosomen, die Proteinfabriken hergestellt werden. Seit längerem wissen Forscher, dass Proteinfaltungshelfer, sogenannte Chaperone, sich unter bestimmten Umständen in den Nukleolus bewegen. Es wurde vermutet, dass dies im Zusammenhang mit der Proteinherstellung steht. Jetzt zeigen Forscher vom Max-Planck-Institut (MPI) für Biochemie, dass in den Nukleolus geleitete Chaperone an Stress-sensitive Proteine gebunden sind.

Als Pionier der Chaperonforschung hat F.-Ulrich Hartl mit seinem Team entdeckt, dass Chaperone entscheidend für die korrekte Proteinfaltung sind und eine zentrale Aufgabe in der Qualitätskontrolle von Proteinen übernehmen. Wenn diese Prozesse nicht gut funktionieren, können sich fehlgefaltete Proteine zusammenlagern und verklumpen. Solche Ablagerungen werden oft in neurodegenerativen Krankheiten, wie Alzheimer, Parkinson oder Huntington, beobachtet.

Mark Hipp, Leiter der Studie und Mitarbeiter in der Abteilung von F.-Ulrich Hartl: „Seit vielen Jahren nutzen wir Luciferase als Modellprotein um Mechanismen der Proteinfaltung zu untersuchen.“





Gebunden an ein fluoreszierendes Protein können die Wissenschaftler unter dem Mikroskop sehen, ob das Protein korrekt gefaltet ist, oder ob fehlgefaltete Proteine zusammengelagert vorliegen. „Wir konnten zeigen, dass in gestressten Zellen, verursacht durch Erhitzen auf 43°C, das Luciferaseprotein zusammen mit Chaperonen in den Nukleolus transportiert wird.“

Die Proteinforscher kooperierten mit den ebenfalls am MPI für Biochemie angesiedelten Forschungsgruppen von Ralf Jungmann, Entwickler von hochauflösenden Fluoreszenzmethoden, und Jürgen Cox, Entwickler von bioinformatischen Analysemethoden, um die mechanistischen Details aufzuklären. Zusammen konnten sie zeigen, dass das Luciferaseprotein sich im Nukleolus anders verhielt als im Rest der Zelle. „Im Nukleolus konnte das zur Verklumpung neigende Protein in einer Art flüssigen Zustand gehalten werden“, erklärt Frédéric Frottin, Erstautor der Studie. Dies ist aufgrund der speziellen Umgebungsbedingungen möglich, die für den Nukleolus bekannt sind. „Zur Verklumpung neigende Proteine werden anscheinend in der Zeit, in der die Zelle gestresst ist, in einer weniger gefährlichen Form zwischengelagert. So wird die Zelle nicht geschädigt. Sobald die Zelle Zeit hat sich zu erholen, werden die gefährdeten Proteine wieder aus dem Nukleolus entlassen“, so Frottin weiter. Die Zelle hat jetzt wieder die Kapazitäten, weitere Mechanismen zu aktivieren, die eine Reparatur des Proteins oder seinen Abbau ermöglichen. Die Forscher konnten auch zeigen, dass der Schutzmechanismus versagt, wenn der Zellstress zu lange andauert. „Es ist ein neuer Mechanismus um die Unversehrtheit der Zelle zu ermöglichen“ fasst Mark Hipp zusammen. Diese Unversehrtheit ist letztendlich unentbehrlich um Alterungsprozesse und das Entstehen von Krankheiten zu verhindern.

Originalpublikation

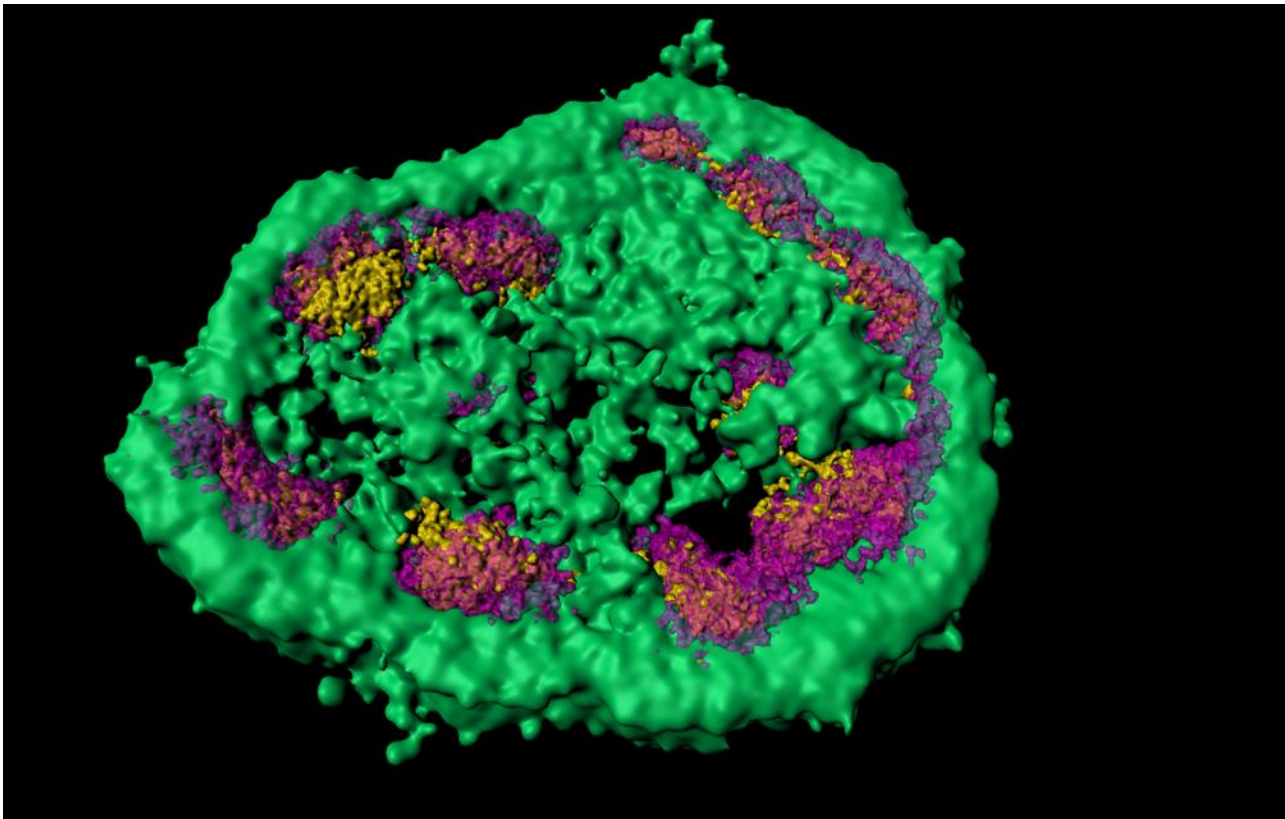
F. Frottin, F. Schueder, S. Tiwary, R. Gupta, R. Körner, T. Schlichthaerle, J. Cox, R. Jungmann, F.U. Hartl, M.S. Hipp: The nucleolus functions as a phase-separated protein quality control compartment. *Science*. Juli 2019

DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaw9157>

Finanzierung:

Die Forschung wurde von der Max-Planck-Förderstiftung, den ERC-Grants FP7 GA ERC-2012-SyG_318987-ToPAG und MolMap 680241, sowie dem Munich Cluster for Systems Neurology finanziell unterstützt.



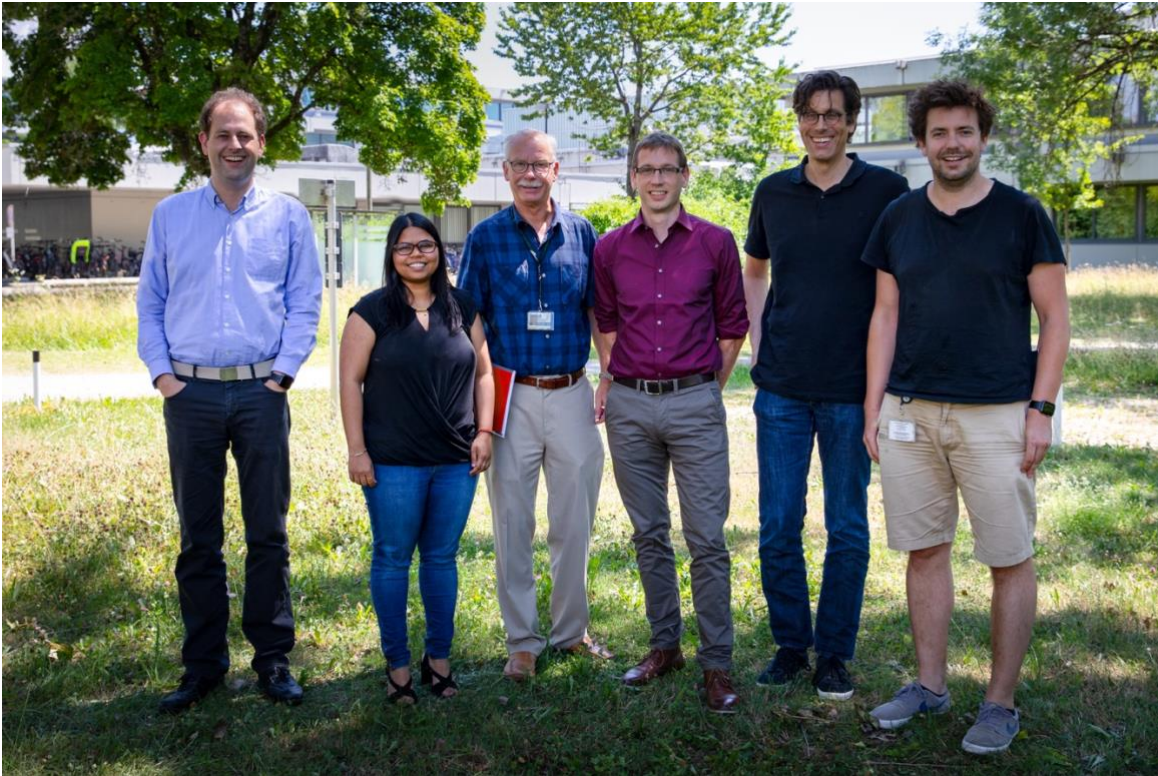


Bildunterschrift:

Superauflösende Lichtmikroskopie zeigt, dass der Nukleolus nicht durch eine Membran vom Rest der Zelle abgetrennt ist und, dass er aus verschiedenen Zonen besteht (hier Grün, Magenta, und Gelb markiert), die sich wiederum ohne Membranen voneinander abtrennen. Die nun veröffentlichte Arbeit zeigt, dass fehlgefaltete Proteine vorübergehend in dem grün gefärbten Bereich gelagert werden können.

© MPI für Biochemie





Bildunterschrift:

Einige der an der Studie beteiligten Autoren vom MPI für Biochemie (v.l.n.r.): Ralf Jungmann, Shivani Tiwary, F.-Ulrich Hartl, Frédéric Frottin, Mark Hipp, Florian Schüder

Foto: Susanne Vondenbusch-Teetz © MPI für Biochemie

Über Mark Hipp

Mark Hipp studierte in Tübingen Biochemie, und ist nach Aufhalten in St. Gallen, Konstanz und Stanford seit 2010 Gruppenleiter in der Abteilung von F.-Ulrich Hartl am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Dort arbeitet er in Rahmen des von der EU geförderten Projekts ToPAG an den Mechanismen der Proteinaggregation.

Über F.-Ulrich Hartl

F.-Ulrich Hartl wurde 1957 geboren und studierte Medizin an der Universität Heidelberg, wo er anschließend auch promovierte. Als wissenschaftlicher Assistent und dann Gruppenleiter wechselte er zu Walter Neupert an die Ludwig-Maximilians-Universität München. Ein Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft ermöglichte ihm einen ersten Forschungsaufenthalt an der University of California, Los Angeles. Als Professor und Investigator des Howard Hughes Medical Institute war er am Sloan-Kettering Institute und an der Cornell University in New York tätig. Im Jahr 1997 gelang es der Max-Planck-Gesellschaft den hochrangigen Wissenschaftler wieder nach Deutschland zurückzuholen. Seither leitet er am Max-Planck-Institut für





Biochemie die Abteilung „Zelluläre Biochemie“. In den letzten Jahren wurden ihm eine Vielzahl von Wissenschaftspreisen zuerkannt, unter anderem, 2002 der Gottfried Wilhelm Leibniz Preis, 2011 der Albert-Lasker-Preis für grundlagenmedizinische Forschung, 2012 der Shaw-Preis zusammen mit Arthur L. Horwich und 2016 der Albany Medical Center-Preis zusammen mit Horwich und Susan Lee Lindquist. 2018 wurde Hartl in die Hall of Fame der deutschen Forschung aufgenommen.

Weitere Informationen zur Forschung von F.-Ulrich Hartl

Film: Proteinfaltung: <https://youtu.be/nEHe3Aie9Ek>

Film: Chaperone – Faltungshelfer in der Zelle: <https://youtu.be/ORdYLvVUs0M>

Über Ralf Jungmann

Ralf Jungmann studierte von 2001 bis 2006 Physik an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken. Nach seiner Diplomarbeit an der UC Santa Barbara, USA, promovierte er 2010 an der Technischen Universität München, gefolgt von einem Postdoc Aufenthalt am Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering der Harvard University. Seit 2014 leitet er die unabhängige Forschungsgruppe „Molekulare Bildgebung und Bionanotechnologie“ am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried und der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München. Seit 2016 hat er an der LMU die Professur für experimentelle Physik inne. 2016 wurde Jungmann der ERC Starting Grant des Europäischen Forschungsrates zugesprochen.

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 Strukturbiochemie 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://www.biochem.mpg.de>

Kontakt:

Dr. Mark Hipp
Zelluläre Biochemie
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. +49 89 8578-2295
E-Mail: hipp@biochem.mpg.de
https://www.biochem.mpg.de/en/rd/hartl/mark_hipp

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
Twitter: [@MPI_Biochem](https://twitter.com/MPI_Biochem)

