



Pressemitteilung, 12. Februar, 2020

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

menzfeld@biochem.mpg.de

www.biochem.mpg.de/news

 @MPI_Biochem

Zur richtigen Zeit am richtigen Ort

Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) entschlüsseln die Aktivierungskette des Proteinabbaus

Proteine sind molekulare Arbeitspferde der Zelle, die bestimmte Aufgaben erfüllen. Dabei ist es wichtig, dass der Zeitpunkt der Proteinaktivitäten genauestens kontrolliert wird. Wenn die Proteine ihre Aufgaben erfüllt haben, können Prozesse beendet werden, die unnötig oder schädlich sind. Um den Zeitpunkt zu steuern, wird eine Markierung - "Ubiquitin" genannt - an unerwünschte Proteine angebracht um es abzubauen. Obwohl man wusste, dass komplexe molekulare Maschinen Ubiquitin anbringen können, war unklar, wie die Markierung erfolgt. Forscher am MPIB haben in Zusammenarbeit mit der Universität von Nevada, Las Vegas diese Mechanismen aufgedeckt und in der Zeitschrift *Nature* veröffentlicht.

Zahlreiche zelluläre Vorgänge wie Immunantworten oder die Zellteilung werden von verschiedenen Proteinen in einer bestimmten Reihenfolge gesteuert. Damit die Zelle richtig funktioniert, müssen die Proteine bei Bedarf nach getaner Arbeit abgebaut werden. Wenn krankheitsverursachende Veränderungen den rechtzeitigen Proteinabbau blockieren, könnten Proteine zur falschen Zeit arbeiten, was zu Krankheiten wie Krebs, Herzkrankheiten und Entwicklungsstörungen führen kann.

Proteinabbau kontrollieren

Zellen „wissen“, wie man Proteine abbaut, indem man unerwünschte Proteine zum Abbau mit einem anderen Protein namens "Ubiquitin" markiert. Der als „Ubiquitinierung“ bekannte Markierungsprozess wird von molekularen Maschinen, den sogenannten E3-Ligasen, durchgeführt. Dabei ist es wichtig, dass die E3-Ligasen selbst an der richtigen Stelle und zur richtigen Zeit in den Zellen ein- und ausgeschaltet werden. Der „Einschalter“ für etwa ein Drittel aller E3-Ligasen ist ein kleines Protein, das wie Ubiquitin aussieht und NEDD8 genannt wird.





NEDD8 am Steuer der Proteinabschaltung

Obwohl die einzelnen Komponenten dieser Proteinabbaumaschine bekannt waren, war unklar wie NEDD8 die E3-Ligasen einschaltet und die Markierung Zielproteins mit Ubiquitin ermöglicht.

"Dies ist besonders wichtig, weil es Medikamente in klinischen Studien gegen Krebs gibt, die NEDD8 blockieren, und einige infektiöse Bakterien NEDD8 manipulieren, um zelluläre Prozesse zu stören", sagt Brenda Schulman, Leiterin der Abteilung "Molekulare Maschinen und Signalwege" am MPIB. Schulman und ihr Team haben nun die molekularen Mechanismen dieser Ubiquitinierung entschlüsselt. "Wir untersuchten die Wirkungsweise eines durch NEDD8 angeschalteten E3-Ligase. Dabei fanden wir heraus, wie NEDD8 eine E3-Molekularmaschine dazu bringt, die Ubiquitin Markierung an sein Zielprotein zu übertragen. Das ist der Schlüssel, um Proteine zum richtigen Zeitpunkt auszuschalten, wenn sie in einer Zelle nicht mehr benötigt werden", so Schulman.

Mit Hilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie ist es den Wissenschaftlern gelungen, eine wichtige E3-Ligase sichtbar zu machen, die durch NEDD8 eingeschaltet wurde und sich im Prozess der Ubiquitin-Markierung eines Zielproteins befand. "Dazu haben wir jeden Schritt des Markierungsprozesses genau unter die Lupe genommen. Der natürliche Prozess läuft innerhalb von Sekundenbruchteilen ab, danach fällt die molekulare Markierungsmaschine auseinander. Die Erfassung dieses normalerweise kurzlebigen Zustands war besonders schwierig", erklärt Kheewoong Baek, der Erstautor der Studie.

Die molekularen Maschinen der E3-Ligase steuern viele zelluläre Prozesse. "Der entschlüsselte Mechanismus erklärt nicht nur den normalen Prozess in der Zelle, sondern auch was bei einigen Krebsarten, mit Mutationen der E3-Maschine, schief läuft. Zusätzlich kann es auch als Leitfaden für die Entwicklung von Therapien, zur Markierung unerwünschter Proteine mit Ubiquitin, dienen. Wir hoffen, dass dies langfristig helfen könnte, krebsverursachende Proteine abzubauen", fasst Schulman zusammen. [FA]

Originalpublikation:

K. Baek, DT Krist, JR Prabu, S. Hill, M. Klügel, LM Neumaier, S. Gronau, G. Kleiger, BA Schulman:
NEDD8 nucleates a multivalent cullin-RING-UBE2D ubiquitin ligation assembly
Nature, Februar 2020

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2000-y>





Über Brenda Schulman

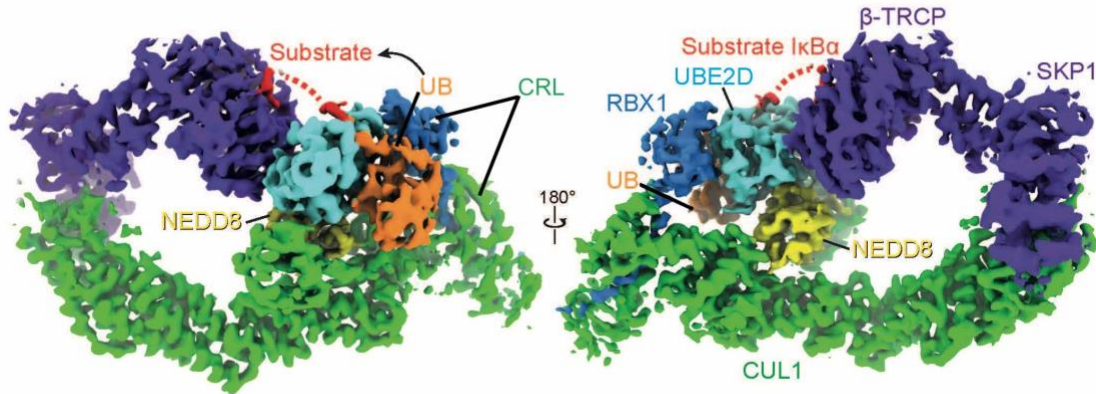
Schulman studierte Biologie an der Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA. Nach ihrer Promotion im Jahr 1996 am M.I.T., Cambridge, MA, USA, arbeitete sie als Postdoc am Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA, USA und am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA. 2001 wechselte Schulman an das St. Jude's Children Research Hospital in Memphis, TN, USA und war hier von 2005 bis 2017 als „Howard Hughes Medical Institute Investigator“ tätig. Seit 2016 leitet Brenda Schulman die Abteilung „Molekulare Maschinen und Signalwege“ am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried bei München. Seit Oktober 2018 ist sie zudem Honorarprofessorin an der TU München. Schulman erhielt zahlreiche Auszeichnungen, darunter den USA Presidential Early Career Award for Scientists and Engineers. Sie ist ein gewähltes Mitglied der American Academy of Arts and Sciences, der National Academy of Sciences in den USA und der Europäischen Organisation für Molekularbiologie.

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://www.biochem.mpg.de>





Bildunterschrift: Zum ersten Mal wurde die Kryo-Elektronenmikroskopie zur strukturellen Darstellung einer Cullin-RING E3-Ligase (CRL) eingesetzt, die ein Zielprotein (hier Substrate) mit Ubiquitin (UB) markiert, das wiederum den Abbau auslöst. NEDD8 konfiguriert die Form der Cullin-RING-Ligase, UBE2D und Ubiquitin, so dass das Ubiquitin an das Zielsubstrat gebunden werden kann (hier IkB α).

Illustration: Kheewoong Baek © MPI für Biochemie

Kontakt:

Prof. Brenda Schulman, PhD
Abteilung Molekulare Maschinen und Signalwege
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried

E-Mail: schulman@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/schulman

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

