



Pressemitteilung

Mit einer neuen Methode entschlüsseln Forscher die Signalwirkung von linearen Ubiquitin-Ketten an Zellproteinen

Unter Beteiligung der Universität Tübingen werden detaillierte Analysen möglich, die zur Klärung von Krankheitsursachen beitragen könnten

Dr. Karl Guido Rijkhoek
Leiter

Antje Karbe
Pressereferentin

Telefon +49 7071 29-76788
+49 7071 29-76789

Telefax +49 7071 29-5566
karl.rijkhoek[at]uni-tuebingen.de
antje.karbe[at]uni-tuebingen.de

www.uni-tuebingen.de/aktuell

Frankfurt/Tübingen, den 22.03.2017

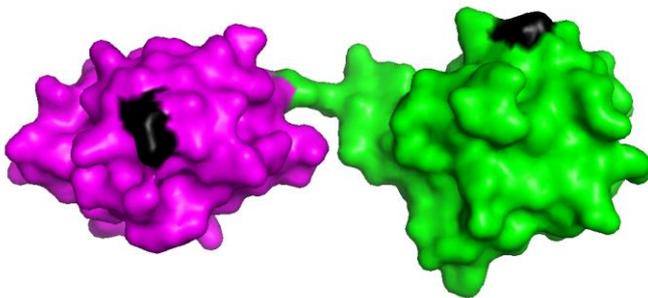
Ubiquitin ist ein kleines Molekül, das in Körperzellen an andere Proteine angehängt wird und so deren Funktion kontrollieren und verändern kann. Die Ubiquitin-Moleküle werden entweder einzeln oder zu mehreren in verzweigten Ketten angeheftet. Dadurch entstehen sehr unterschiedliche Strukturen, die wiederum vielerlei Effekte in Zellen erzielen können. Fehler im Ubiquitin-System werden mit zahlreichen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht, so zum Beispiel mit der Entstehung von Krebs, mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson, aber auch mit dem Verlauf von Infektionen und Entzündungen. Um den Signalkode der Ubiquitin-Ketten zu entschlüsseln, haben Forscher der Goethe-Universität Frankfurt unter der Leitung von Dr. Koraljka Husnjak in Zusammenarbeit mit Professor Boris Macek vom Proteom Centrum der Universität Tübingen (PCT), der Queen Mary Universität und dem Francis Crick Institut in London eine neue Methode entwickelt.

Erst vor wenigen Jahren entdeckten Forscher, dass Ubiquitin nicht nur verzweigte, sondern auch lineare Ketten bilden kann, bei denen jeweils der Anfang eines Ubiquitin-Moleküls an das Ende eines anderen geknüpft wird. Bislang sind erst zwei Enzyme bekannt, die den Auf- und Abbau solcher linearer Ubiquitin-Ketten regulieren. Beide werden im Institut für Biochemie II der Goethe-Universität intensiv erforscht. Welche Zielproteine mit linearen Ubiquitin-Ketten modifiziert werden und warum, blieb jedoch weitgehend unklar. Die von dem Forscherteam um Dr. Koraljka Husnjak von der Goethe-Universität Frankfurt neu entwickelte Methode ermöglicht nun die systematische Analyse dieses speziellen Kettentyps.

„Bisher gab es keine geeigneten Methoden, um mit linearen Ubiquitin-Ketten modifizierte Proteine spezifisch im Massenspektrometer zu erfassen“, erklärt die gebürtige Kroatin Husnjak. Ihr Team hat das Problem

gelöst, indem es das Ubiquitin-Molekül intern so veränderte, dass es einerseits innerhalb der Zelle funktionstüchtig bleibt, andererseits aber bei einer Analyse von Proteingemischen im Massenspektrometer erkannt werden kann. Künftig lässt sich also genau nachweisen, welche Zielproteine durch lineares Ubiquitin verändert werden und danach auch, an welcher Position des Proteins die entsprechende Modifikation sitzt. Die Wissenschaftler bewerten diesen neuen Ansatz als einen wichtigen Durchbruch, um die Funktion der linearen Ubiquitinierung und ihre Rolle bei Erkrankungen besser zu verstehen.

Husnjak konnte so in Zusammenarbeit mit dem Proteom Centrum Tübingen (PCT) bereits mehrere Proteine identifizieren, von denen bislang nicht bekannt war, dass sie linear ubiquitiniert werden. „Obwohl eine massenspektrometrische Analyse von angereicherten Zielproteinen gut etabliert ist, mussten wir in diesem Projekt unsere Protokolle optimieren und die neuste Technologie verwenden, weil die modifizierten Proteine nur in geringen Mengen vorhanden waren“, sagt der Leiter des PCT, Professor Boris Macek. Unter anderem entdeckten die Forscher essentielle Komponenten innerhalb eines Signalweges, der bei Entzündungen zentral ist. „Die durch lineare Ubiquitin-Ketten übertragenen Signale spielen zum Beispiel eine wichtige Rolle bei der Regulation von Immunantworten, der Abwehr von Infektionen und bei immunologischen Erkrankungen. Bislang wissen wir nur ansatzweise, wie aus kleinen Fehlern in diesem System schwere Krankheiten entstehen und wie man gezielt therapeutisch eingreifen kann“, sagt Husnjak. Die neue Methode habe ein großes Potenzial, das Wissen über diese Zusammenhänge zu erweitern.



Schematische Darstellung von zwei linear verknüpften Ubiquitin-Molekülen. Die interne Markierungsstelle ist schwarz gekennzeichnet. Grafik: Koraljka Husnjak, erstellt mit PyMOL Software

Publikation:

Katarzyna Kliza, Christoph Taumer, Irene Pinzuti, Mirita Franz-Wachtel, Simone Kunzelmann, Benjamin Stieglitz, Boris Macek & Koraljka Husnjak. Internally tagged ubiquitin: a tool to identify linear polyubiquitin-modified proteins by mass spectrometry. *Nature Methods* 2017, doi:10.1038/nmeth.4228

Kontakt:

Prof. Dr. Boris Macek
Universität Tübingen
Interfakultäres Institut für Zellbiologie
Proteom Centrum Tübingen (PCT)
Telefon +49 7071 29-70556
boris.macek[at]uni-tuebingen.de

Dr. Koraljka Husnjak
Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Fakultät
Institut für Biochemie II
Ubiquitin Signaling Group
Telefon +49 69 6301 5820
K.Husnjak[at]biochem2.uni-frankfurt.de