

Biochemie

## **Wie Proteininteraktionen den programmierten Zelltod steuern**

**Mit einem vereinfachten Modell des Proteinnetzwerks klärt ein Forscherteam Schritte zur Regulierung des programmierten Zelltods auf. Fehlfunktionen in diesem Schutzmechanismus des Körpers stehen im Zusammenhang mit Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen.**

Ein Forscherteam hat neue Einblicke in ein Proteinnetzwerk erlangt, das den programmierten Zelltod, auch Apoptose genannt, steuert. Die sogenannten Bcl-2-Proteine sind schwer zu untersuchen, da sie sich zwischen der wässrigen Zellflüssigkeit und der ölähnlichen Membran hin- und her bewegen. Nur wenige Methoden sind geeignet, um Proteininteraktionen in beiden Umgebungen zu analysieren. Mit einer besonderen Form der Spektroskopie entschlüsselte das Team das komplexe Zusammenspiel von drei Komponenten des Netzwerks. In der Zeitschrift „Nature Communications“ berichten die Autorinnen und Autoren der Universität Tübingen, der Ruhr-Universität Bochum, des Max-Planck-Instituts für Intelligente Systeme in Stuttgart, des Deutschen Krebsforschungszentrums und der Universität Konstanz über ihre Ergebnisse.

### **Selbstmordprogramm in Zellen**

„Unsere Gesundheit ist davon abhängig, dass Zellteilung und Zelltod streng reguliert werden“, sagt Dr. Stephanie Bleicken, die kürzlich von der Universität Tübingen in die Bochumer Arbeitsgruppe für Elektronenspinresonanz-Spektroskopie und zum Exzellenzcluster Resolv wechselte. Funktionieren diese Mechanismen nicht, können neurodegenerative Krankheiten oder Krebs entstehen. „Die Apoptose, eine Art Selbstmordprogramm der Zellen, ist ein wichtiger Schutzmechanismus des Körpers, um beschädigte, überalterte oder nicht mehr benötigte Zellen zu entsorgen“, so Bleicken weiter.

Die Bcl-2-Proteinfamilie bestimmt, wann die Apoptose eingeleitet wird. Manche Mitglieder lösen Prozesse in der Zelle aus, die zum Zelltod führen, zum Beispiel indem sie Poren in der Membran der Mitochondrien, also den Kraftwerken der Zelle, öffnen. Durch diese Poren können bestimmte Stoffe die Mitochondrien verlassen; dann ist die Apoptose nicht mehr aufzuhalten. Andere verhindern dies und wirken damit dem Zelltod entgegen. Das Zusammenspiel innerhalb der Bcl-2-Familie ist daher entscheidend, um die Apoptose zu verstehen.

### **Ausschnitt aus dem Netzwerk betrachtet**

In der neuen Studie beleuchteten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mithilfe der Fluoreszenz-Kreuzkorrelations-Spektroskopie einen Ausschnitt aus dem Bcl-2-Netzwerk. Für ihr vereinfachtes Labormodell stellten sie drei Hauptkomponenten des Proteinnetzwerks her und untersuchten sie in einer Umgebung, die die Zelle in groben Zügen nachbildet.

„Lebende Zellen bestehen aus Tausenden von unterschiedlichen Molekülen, die unzählige Interaktionen eingehen und zahllose Reaktionen auslösen können“, sagt Professorin Ana García-Sáez von der Universität Tübingen. „Um einzelne Komponenten in diesem komplexen Netzwerk zu verstehen, hilft es, sie zunächst in stark vereinfachten Umgebungen zu betrachten, zu der dann immer neue Komponenten hinzugegeben werden können.“ Genau das taten die Forscher. Sie

analysierten die Proteine in Umgebungen, die die Zellflüssigkeit oder die Mitochondrienmembran nachbildeten.

### **Unterschiedliche Interaktionen in Membran und Zellflüssigkeit**

Das Zusammenspiel der drei Proteine hing stark von ihrer Umgebung ab. In Membranen waren andere Interaktionen möglich als in der Zellflüssigkeit. „Das war eine wichtige Erkenntnis, weil die Interaktionen in der Membran im Wesentlichen darüber entscheiden, ob der Zelltod eingeleitet wird“, erklärt García-Sáez. „Diese Umgebung ist technisch aber viel schwieriger zu erforschen als die Zellflüssigkeit.“

Da die Wissenschaftler Proteine in beiden Umgebungen vergleichen konnten, konnten sie auch frühere Befunde, die zunächst als widersprüchliche Ergebnisse interpretiert worden waren, in Einklang bringen. „Die Bcl-2-Proteine regulieren die Apoptose, die wiederum eng mit Krankheiten wie etwa Krebs verbunden ist. Wenn wir die Funktion der Proteine genauer verstehen, bilden sie günstige Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Medikamente“, sagen die Forscherinnen.

### **Förderung**

Die Forschung wurde unterstützt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (0312040), dem Europäischen Forschungsrat (ERC-2012-StG 309966) sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen der Forschergruppe 2036 und des Exzellenzclusters Resolv (ECX1069).

### **Originalveröffentlichung**

Stephanie Bleicken, Annika Hantusch, Kushal Kumar Das, Tancred Frickey, Ana J. Garcia-Saez: Quantitative interactome of a membrane Bcl-2 network identifies a hierarchy of complexes for apoptosis regulation, in: Nature Communications, 2017, DOI: 10.1038/s41467-017-00086-6

### **Pressekontakt**

Dr. Stephanie Bleicken  
Arbeitsgruppe für Elektronenspinresonanz-Spektroskopie und Zemos  
Fakultät für Chemie und Biochemie  
Ruhr-Universität Bochum  
Tel.: 0234 32 21891  
E-Mail: [stephanie.bleicken@rub.de](mailto:stephanie.bleicken@rub.de)

Prof. Dr. Ana J. García-Sáez  
Interfakultäres Institut für Biochemie  
Universität Tübingen  
Tel.: 07071 29 73318  
E-Mail: [ana.garcia@uni-tuebingen.de](mailto:ana.garcia@uni-tuebingen.de)