



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

PRESSESTELLE

PRESSEMITTEILUNG

16. April 2007

Nr. 55a/2007

Neue Wege in der Bekämpfung von Mukoviszidose und Parkinson – Erforscher des Eiweißabbaus in Zellen geehrt

**Der Eiweißabbau in Zellen ist ein hochkomplexer Vorgang.
Störungen des Eiweißabbaus können zu schweren Erkrankungen
wie Entzündungen und Krebs oder Leiden wie Parkinson, BSE oder
Alzheimer führen**

In der Zellbiologie herrschte lange Zeit die Meinung vor, dass einmal produzierte Eiweiße, die Proteine, von der Zelle später nicht eliminiert werden. Dies konnte das Team von Dieter H. Wolf 1991 am Beispiel der Bäckerhefe widerlegen: So gelang dem Wolf'schen Team der Nachweis, dass die Zelle schadhafte Eiweißmoleküle durch das Zusammenwirken des Markierungsproteins Ubiquitin und einer spezifischen Eiweißabbaumaschine, dem sogenannten Proteasom, zerstört. Ein weiterer Coup gelang 1996, als die Forschergruppe bis dahin unbekannte Wege der Entsorgung zellulären Proteinmülls aufdeckte. Derzeit präzisiert Dieter Wolf die gewonnenen Erkenntnisse und erforscht weitere neue Wege des Proteinabbaus.

Der Bäckerhefe ist der Stuttgarter Biochemiker Dieter H. Wolf sein ganzes Forscherleben treu geblieben. Der kugelige Einzeller, der die Fachbezeichnung *Saccharomyces cerevisiae* trägt, eignet sich wegen seines ähnlichen strukturellen Aufbaus wie Tier- und Pflanzenzellen dazu, Rückschlüsse auf Zellfunktionen bei höheren Lebewesen zu ziehen. „Schon mein Doktorvater sagte, die Hefe ist eine kleine Ratte“, so der 65-Jährige.

Die Liebe zur Bäckerhefe

Am Beispiel der Bäckerhefe kam Dieter H. Wolf kurz nach seiner Berufung an das Institut für Biochemie 1991 einem entscheidenden biochemischen Mechanismus in der Zelle auf die Spur. Diese Entdeckung sollte sein weiteres Forscherleben maßgeblich prägen und die Zellbiologie revolutionieren: die Funktion der Eiweißabbaumaschine, des sogenannten Proteasoms. So konnte das Forscherteam erstmals in lebenden Zellen beweisen, dass zuvor mit dem Molekül Ubiquitin markierte Proteinketten vom Proteasom abgebaut, das heißt, wie in einem Fleischwolf mit Nanodimension in Stücke zerlegt werden. Dieses Phänomen brachte die damalige Fachwelt zum Staunen.

„Wie Zellen Proteine produzieren, wurde überall hinterfragt, nicht jedoch, wie nicht mehr benötigte Proteine von der Zelle abgebaut werden“, erinnerte sich der spätere Nobelpreisträger Aaron Ciechanover bei dem internationalen Geburtstagssymposium für Dieter H. Wolf im vergangenen Jahr an die Lehrmeinung der 70er-Jahre. So gingen Zellbiologen lange Zeit davon aus, dass die Zelle eine stabile Einheit sei und niemals die zuvor unter Verbrauch von viel Energie hergestellten Eiweiße wieder zerstören würde.

Eiweißmolekülketten im Fleischwolf

Damit Eiweißketten in der Abbaumaschine zerstört werden können, werden die zum Abbau bestimmten schadhafte zellulären Eiweiße mit Ubiquitin markiert. Ubiquitin ist ein kleines, aus 76 Aminosäuren bestehendes Molekül, das in allen höheren Zellen vorkommt. Anschließend werden die markierten Eiweiße in einem mehrstufigen Prozess in der Abbaumaschine „zerstückelt“. Die Ubiquitin-Einheiten selbst werden nicht abgebaut und stehen der Zelle erneut als Markierungsbausteine zur Verfügung.

1996 gelang eine weitere, die Fachwelt überraschende Entdeckung. Das Stuttgarter Team erforschte bis dato unbekannt Wege der Entsorgung zellulären

Eiweißmülls. Danach werden falsch gefaltete Eiweiße im endoplasmatischen Retikulum als fehlerhaft erkannt und über Membranbarrieren wieder an den „Sitz“ der Eiweißabbaumaschine in das Zytoplasma zurücktransportiert, wo sie abgebaut werden.

Mit der Entschlüsselung der Funktionen der Eiweißabbaumaschine war es dem Stuttgarter Team geglückt, wesentliche Prozesse der höher entwickelten Zelle zu identifizieren. Deren Kenntnis ist für eine mögliche Therapie schwerer Erkrankungen von großer Bedeutung.

Ein Nobelpreis für den Eiweißabbau

Mit der Entdeckung der Funktion der Eiweißabbaumaschine war der letzte fehlende Puzzlestein im System des Ubiquitin-vermittelten Eiweißabbaus gefunden. Hier konnte das Wolf'sche Team direkt an die bahnbrechenden Forschungen israelischer und amerikanischer Wissenschaftler anknüpfen: So hatten Aaron Ciechanover, Avram Hershko und Irwin Rose die grundlegende Funktion des Ubiquitins in den 80er-Jahren erforscht. Wegen der großen Bedeutung für neue therapeutische Chancen erhielten die drei Forscher 2004 für die Entdeckung des Ubiquitin-Proteasom-Systems den Nobelpreis für Chemie.

Neue Hoffnung für schwere Erkrankungen

„Fehler bei dem Eiweißabbau können zu schweren, bislang oft kaum beherrschbaren Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer oder Krebs führen“, erläutert Dieter H. Wolf. Gerade bei Krebs gilt die Eiweißabbaumaschine aufgrund ihrer unterschiedlichen Funktionen im Zellzyklus als Angriffsziel für die Therapie. Vor kurzem wurde mit einem Proteasomenhemmer (Velcade™) ein hochwirksames Molekül zur Therapie bestimmter Krebsarten eingeführt.

Auch im Gehirn von Alzheimer-Patienten lassen sich aufgrund eines gestörten Eiweißabbaus typische Eiweißablagerungen nachweisen. Aufgrund dieser krankhaften Eiweißablagerungen zwischen den Nervenzellen kommt es zu einem fortschreitenden Verlust der Hirnfunktionen: Patienten werden zunehmend vergesslicher. Die Zusammenlagerung falsch gefalteter Eiweiße ist auch für das Entstehen anderer Erkrankungen wie Parkinson, der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder BSE bei Rindern, aber auch der Stoffwechsel-Erbkrankheit Mukoviszidose verantwortlich.

Derzeit vertieft Dieter Wolf gemeinsam mit seinem Team Studien zum Abbau des Proteinmülls. Er untersucht ferner, wie es die Zelle schafft, bei der Proteinsynthese immer wieder in größeren Mengen anfallende abnormale Eiweißmoleküle zu erkennen und zu vernichten. Schlägt dieser Mechanismus fehl, wird die Zelle durch die schadhafte Eiweißmoleküle nachhaltig geschädigt, mit der Folge, dass schwere Erkrankungen entstehen. Interessanterweise passiert bei der Mukoviszidose gerade das Gegenteil: Ein zwar mutiertes, aber voll funktionsfähiges Eiweißmolekül wird fälschlicherweise als schadhaft erkannt und eliminiert. „Allerdings ist es noch ein langer Weg, bis die von uns erforschten Grundlagen für ein heilendes Medikament sorgen“, erläutert Wolf.

Um die Erforschung des Ubiquitin-Proteasom-Systems auf europäischer Ebene weiter voranzutreiben, haben sich 21 führende Institutionen 2006 im Exzellenznetzwerk RUBICON zusammengeschlossen. Mitgründer des Netzwerks, zu dem auch der Nobelpreisträger Aaron Ciechanover zählt, ist Dieter Wolf, der mit dem israelischen Mediziner seit Jahrzehnten eng zusammenarbeitet. RUBICON ist ein Exzellenznetzwerk der besten europäischen Labors. Diese arbeiten mit dem Ziel, den wissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern und wissenschaftliche Erkenntnisse in Produkte umzusetzen – durch die Zusammenarbeit mit kleineren Industriefirmen.

„Ich meine, ich hätte erst gestern angefangen, und habe gar nicht gemerkt, dass ich schon 65 Jahre alt bin.“ So verwundert es nicht, dass der Familienvater noch lange nicht ans Aufhören denkt. Der Stuttgarter Universität auf dem Campus in Vaihingen bleibt er bis mindestens 2009 als Professor erhalten. Gleichzeitig möchte sich Wolf neben der weiteren Forschung vor allem auch einem seiner Lieblingsprojekte widmen – ein von ihm initiiertes Studenten-Austauschprogramm mit biochemischen Labors, unter anderem in Yale, Harvard, Berkeley und am Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge, USA. Seit mehreren Jahren vermittelt der engagierte Professor seine begabtesten Studenten an seine Forschungskollegen in aller Welt. „Die wissenschaftlichen Möglichkeiten, das Erlernen der fachspezifischen englischen Sprache und die neuen Einblicke im Ausland motivieren meine Studenten: Sie kommen begeistert von ihrem Forschungsaufenthalt zurück.“

Vita Prof. Dr. Dieter H. Wolf

Dieter Wolf wurde 1941 in Frankfurt am Main geboren, studierte zunächst Maschinenbau, bis er sich der Chemie zuwandte. Nach dem Vordiplom an der Technischen Universität Karlsruhe setzte er sein Studium in München fort, wo er 1968 diplomierte. Er promovierte 1972 im Fach Biochemie an der Universität Freiburg, wo er, nach einem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanzierten Auslandsaufenthalt an der Cornell University, in Ithaca, New York, USA, 1978 auch habilitierte. Seit 1989 ist Dieter Wolf Professor und Ordinarius für Biochemie an der Universität Stuttgart und leitet das dortige Institut. Von 1994 bis 1995 war Wolf Dekan der Fakultät für Chemie.

Im Jahr 2005 gründete Dieter Wolf gemeinsam mit fünf europäischen Wissenschaftlern das europäische Exzellenznetzwerk RUBICON, mit dem Ziel, das Ubiquitin-Proteasom-System und neu entdeckte Ubiquitin-ähnliche Proteine weiter zu erforschen. Auch über seine Emeritierung hinaus will Dieter Wolf

aufgrund von eingeworbenen EU- und anderen Drittmitteln weiterhin an der Universität Stuttgart forschen.

Prof. Dr. Wolf ist Autor von über 130 wissenschaftlichen Veröffentlichungen und Mitglied in zahlreichen nationalen und internationalen wissenschaftlichen Vereinigungen wie beispielsweise der Gesellschaft Deutscher Chemiker, der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie, der American Society for Biochemistry and Molecular Biology oder der American Society for Cell Biology. Im Jahr 2000 wurde Dieter Wolf in die European Molecular Biology Organization (EMBO) gewählt. Er ist beratendes Mitglied der Herausbergremien der Zeitschriften EMBO Journal, EMBO Reports, Biological Chemistry und Yeast.

Glossar:

Endoplasmatisches Retikulum (ER) kommt bei eukaryontischen Zellen vor und stellt das membranumschlossene, zelluläre „Organ“ dar, in das die zum Export bestimmten Eiweiße eingeschleust und von dort nach erfolgreicher Faltung an ihren Zielort transportiert werden. Fehlerhafte Eiweißmoleküle werden im endoplasmatischen Retikulum erkannt und über die Membranbarriere in das Zytoplasma zurücktransportiert, eine Entdeckung des Wolf'schen Teams im Jahr 1996.

Eukaryontische und prokaryontische Zellen: Es existieren zwei verschiedene Grundtypen von Zellen, die eukaryontischen und die prokaryontischen Zellen. Eukaryontische Zellen oder auch Euzyten besitzen, im Gegensatz zu den prokaryontischen Zellen, einen Zellkern. Sie enthalten außerdem verschiedene Zellorganellen, wie zum Beispiel Mitochondrien, die als Kraftwerke der Zelle fungieren. Es gibt eine Vielzahl eukaryontischer Organismen, von den Pilzen und Pflanzen bis hin zum Menschen.

Proteasom: „Eiweißabbaumaschine“. Erkennt entsprechend Ubiquitin-markierte Proteine (Ubiquitin) und baut diese ab. Der selektive Abbau von Eiweißmolekülen ist für die Zelle lebensnotwendig. Eine Störung des Eiweißabbaus kann schwere Erkrankungen wie neurodegenerative Leiden, Entzündungen oder Krebs nach sich ziehen. Das Proteasom spielt als Schaltstelle der Regulation eine zentrale Rolle innerhalb höherer Zellen. Die Funktion des Proteasoms wurde von Dieter H. Wolf und seiner Forschergruppe 1991 erstmals in der lebenden Zelle nachgewiesen.

Proteolyse: Abbau von Proteinen. Grundsätzlich unterscheidet man die intrazelluläre Proteolyse, die der zellulären Regulation dient, sowie die extrazelluläre Proteolyse, die dem Nachschub von Nahrungsstoffen in Form von Aminosäuren für das zelluläre Wachstum dient. Bei dem Abbau zelleigener Proteine im Proteasom handelt es sich um eine Form der intrazellulären Proteolyse zur Zellregulation.

Protein: Umgangssprachlich für Eiweißmoleküle. Proteine sind aus Aminosäuren aufgebaute Makromoleküle, die die Grundbausteine der Zelle bilden. Um ihre Funktion in Struktur oder Stoffwechsel der Zelle erfüllen zu können, müssen sie häufig gefaltet werden.

Ubiquitin, kleines Eiweißmolekül (Polypeptid), das in allen Eukaryontenzellen vorkommt. Ubiquitin wird auf bestimmte Signale hin in Form einer Kette aus mehreren Ubiquitin-Einheiten an andere Eiweißmoleküle gehängt, die dann im Proteasom abgebaut werden. Die grundlegende Funktion des Ubiquitins wurde von Aaron Ciechanover, Avram Hershko und Irwin Rose in den 80er-Jahren erforscht, die 2004 den Nobelpreis für Chemie erhielten.

Ubiquitin-Proteasom-System: Das Protein Ubiquitin markiert fehlerhafte oder von der Zelle nicht mehr benötigte Proteine, die durch das Proteasom eliminiert werden. Diesen Prozess bezeichnen Wissenschaftler als Ubiquitin-Proteasomen-vermittelte Proteolyse.

Rückfragen für die Redaktion:

Sympra GmbH (GPRA)
Dr. Felicitas v. Aretin/Nicole Steiger
Stafflenbergstraße 32

70184 Stuttgart

Tel. 0711/9 47 67 – 0
Fax 0711/9 47 67 87
E-Mail Nicole.Steiger@sympyra.de