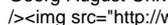




Fahrticket für Reisen innerhalb von Zellen gefunden

Fahrticket für Reisen innerhalb von Zellen gefunden Start und Stopp - klare Ansagen wie diese galten bisher als eine Art Qualitäts-sicherung bei der Herstellung von Eiweißstoffen (Proteinen) in Körperzellen. Forscher an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) haben jetzt herausgefunden: Das Überlesen des Stopp-Signals kann biologisch wichtig sein und sogar weiter führen. Ein Team von Molekularmedizinern unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. Sven Thoms, Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen (UMG), hat jetzt einen neuen Mechanismus entdeckt, wie Proteine an bestimmte Orte innerhalb der Zelle gelangen können. Das Ergebnis der Forschungen: Durch das Überlesen eines Stopp-Codons entsteht ein Fahrticket zu Reisezielen innerhalb der Zelle. Die Forschungsergebnisse wurden veröffentlicht in der Internet-Zeitschrift "eLife". Originalveröffentlichung: Schueren et al. (2014) Peroxisomal lactate dehydrogenase is generated by translational readthrough in mammals. eLife 2014;3:e03640, DOI: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.03640> Jede Körperzelle kann Proteine (Eiweißstoffe) durch Verkettung von Aminosäuren herstellen. In der Regel beginnt die Proteinproduktion an Ribosomen mit einem Start-Codon und endet mit einem Stopp-Codon. Dabei kommt es immer wieder mal vor, dass bei der Proteinherstellung das Stopp-Codon überlesen wird. Die Produktion geht dann weiter, bis ein anderes Stopp-Codon das Wachsen der Proteinkette stoppt. Durch das Überlesen des Stopp-Codons wird das Protein um ein Anhängsel verlängert. Da kein biologischer Vorgang in Körperzellen mit 100-prozentiger Genauigkeit abläuft, kann das im Prinzip bei jedem Protein passieren. Die Zelle versucht aber mit vielen Mitteln, diese Fehlinterpretation von Stopp-Codons zu verhindern. Bisher dachte man, dass das gelegentliche Überlesen von Stopp-Codons ein unvermeidlicher Vorgang ist und von den Zellen einfach in Kauf genommen wird. Die Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. Sven Thoms in der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde (Direktorin: Prof. Dr. Jutta Gärtner) an der Universitätsmedizin Göttingen hat in Zusammenarbeit mit Thomas Lingner, Institut für Bioinformatik der UMG, herausgefunden, dass das Überlesen eines Stopp-Codons nicht unbedingt eine unerwünschte Nebenerscheinung der Proteinherstellung ist. FORSCHUNGSERGEBNISSE IM DETAIL Die Göttinger Forscher entdeckten, dass ungefähr zwei Prozent eines altbekannten Enzyms sich durch das Überlesen des Stopp-Codons verlängert: Es handelt sich um die Laktatdehydrogenase (LDH). Das Enzym spielt eine wichtige Rolle bei der Energiegewinnung in jedem Organismus. Dr. Thoms und Mitarbeiter konnten zeigen: Das Anhängsel, das durch das Überlesen des Stopp-Codons entsteht, trägt eine wichtige Information. Erst diese angehängte Information bewirkt, dass das Enzym LDH nicht im Zytoplasma der Zelle bleibt, sondern zu Zellorganellen, den Peroxisomen, transportiert wird. Die Göttinger Molekularmediziner haben damit einen neuen Mechanismus entdeckt, wie beim Menschen Proteine an bestimmte Orte in der Zelle gelangen können. LDH hat in Peroxisomen eine wichtige Aufgabe. Das von der LDH gebildete Laktat (Milchsäure) dient dazu, die Stoffwechselfunktion von Peroxisomen in Schwung zu halten. Wenn durch einen genetischen Defekt der Stoffwechsel von Peroxisomen eingeschränkt ist, kann das schwerwiegende angeborene Erkrankungen zu Folge haben. Die Göttinger Forscher entdeckten die neue Form der LDH, indem sie das gesamte menschliche Genom mit einem speziellen mathematischen Algorithmus abgesucht haben. Dieser kann vorhersagen, wie wahrscheinlich ein Stopp-Codon überlesen wird. In Zukunft wollen die Biowissenschaftler diesen Ansatz dazu verwenden, um weitere Zellproteine zu finden, die diesen neuen und ungewöhnlichen Mechanismus des Überlesens von Stopp-Codons für ihre Funktion nutzen. Sie wollen ihre Entdeckung zudem in der therapeutischen Forschung zu genetischen Krankheiten einsetzen, die durch vorzeitige Stopp-Codons verursacht werden. eLife ist eine neue Internet-Zeitschrift, die von dem Nobelpreisträger Randy Schekman begründet wurde, und die von der Max-Planck-Gesellschaft (Deutschland), dem Howard Hughes Medical Institute (USA) und vom Wellcome Trust (England) gefördert wird. Die Zeitschrift ist open access: die Artikel sind für jeden frei zugänglich. Abb.1: Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein altbekanntes Enzym, das aus vier Untereinheiten besteht, die hier in grün, rot, beige und orange dargestellt sind. Forscher an der UMG haben herausgefunden, dass diese Untereinheiten an den gelb markierten Enden Anhängsel bekommen können, mit deren Hilfe LDH ins Peroxisom transportiert wird. Diese Anhängsel mit der Adressierung für Peroxisomen entstehen, indem bei einem Teil der LDH das Stopp-Codon überlesen wird. Abbildung: aus Schueren et al. eLife 2014;3:e03640. Abb. 2: Auf der Boten-RNA (mRNA) ist die Information für alle Proteine kodiert. Bei der Proteinherstellung (Translation) werden die Information der mRNA in jeder Körperzelle in Protein übersetzt. Ein Stopp-Codon auf der mRNA signalisiert normalerweise das Ende der Translation. Thoms und Kollegen erkannten, dass bei ca. 2% aller Laktatdehydrogenase (LDH)-Moleküle das Stopp-Codon überlesen wird (readthrough). Dadurch bekommt die LDH ein kleines Anhängsel, das die Adressierung für ein Zellorganell enthält, das sich in jeder Körperzelle befindet: das Peroxisom. So kann die Zelle sicherstellen, dass immer ein bestimmter Anteil der LDH in das Peroxisom gelangt und dort aktiv sein kann. Schema: umg/Thoms WEITERE INFORMATIONEN: Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Priv.-Doz. Dr. Sven Thoms sven.thoms@med.uni-goettingen.de 

Pressekontakt

Universitätsmedizin Göttingen

37075 Göttingen

Firmenkontakt

Universitätsmedizin Göttingen

37075 Göttingen

Weitere Informationen finden sich auf unserer Homepage