



CECAD, Universität zu Köln

Pressemitteilung

Kölner Wissenschaftler identifizieren Kontrollmechanismen des Proteins Ran über Lysin-Acetylierung.

Kölner Wissenschaftlern um Dr. Michael Lammers vom Exzellenzcluster CECAD an der Universität zu Köln gelang die Identifikation wichtiger Mechanismen, durch die das Protein Ran über Lysin-Acetylierung reguliert wird. Ran gehört zu der Gruppe der Ras-Proteine, die fundamentale Prozesse wie Zelldifferenzierung, Zellteilung und intrazelluläre Transportprozesse regulieren. Mutationen in Ras-verwandten Proteinen sind an der Entstehung verschiedener Tumoren wie Darmkrebs, Lungenkrebs und Lymphomen beteiligt. Mechanismen, welche die Funktionen des Ran-Proteins ausschalten können, sind daher von besonderem therapeutischen Interesse.

Köln, 12. August 2015. Neue Perspektiven in der Therapie von Darm-, Lungenkrebs und Lymphomen durch eine Entdeckung von Kölner Wissenschaftlern: Dem Team um Dr. Michael Lammers vom Exzellenzcluster CECAD an der Universität zu Köln gelang die Identifizierung eines neuen Regulationsmechanismus des Proteins Ran. Die Wissenschaftler konnten nachweisen, dass alle essentiellen Funktionen des kleinen GTP-bindenden Proteins Ran über Lysin-Acetylierung gesteuert werden können. Ran ist an einer Vielzahl wichtiger zellulärer Prozesse, wie zum Beispiel der Zellteilung und dem Proteintransport, beteiligt. Eine Fehlregulation dieser Prozesse hat drastische Konsequenzen für die normale Zellentwicklung. Viele Tumoren weisen eine erhöhte Konzentration von Ran bzw. dessen Interaktionspartnern auf. Das gezielte Ausschalten von Ran über das nun entdeckte Modifikationssystem könnte daher neuartige Therapieansätze liefern.

Das kleine Protein Ran ist ein molekularer Schalter, der je nach dem Nukleotid-Beladungszustand ein- oder ausgeschaltet ist. Eine Fehlregulation dieser Schalterproteine, kann drastische Konsequenzen für essentielle Zellfunktionen haben. Kürzlich konnte mit Hilfe hochauflösender quantitativer Massenspektrometrie gezeigt werden, dass das Ran-Protein an einer Vielzahl seiner Aminosäuren, sogenannten Lysinen, durch Anhängen einer Acetyl-Gruppe modifiziert werden kann. Derartige Modifikationen werden erst nach der erfolgten Proteinbiosynthese an das fertig gefaltete Protein angefügt und können die Funktionen des Proteins grundlegend verändern und steuern. Einige dieser Acetylierungsstellen konnten in funktionell sehr wichtigen Regionen innerhalb des Ran-Proteins gefunden werden.

Dr. Lammers: "Wir konnten mit einem kombinierten synthetisch-biologischen, biochemischen und zellbiologischen Ansatz zeigen, dass nahezu alle essentiellen Ran-Funktionen durch diese Lysin-Acetylierung gesteuert werden. Das war bis dahin vollständig unbekannt. Ein großer Erfolg ist, dass wir zudem für einige der Stellen die spezifischen Enzyme identifizieren konnten, die diese Modifikation an das Protein anbringen und auch wieder entfernen können. Dieses könnte die Entwicklung neuartiger Therapeutika in der Tumor-Therapie ermöglichen".

Krebserkrankungen sind die zweithäufigste Todesursache in den Industrienationen und für etwa 25% aller Todesfälle verantwortlich. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko einer Krebserkrankung – in einer alternden Gesellschaft ist daher die Erforschung der Entstehung und Therapie von Tumoren von hohem volkswirtschaftlichen wie individuellen Interesse. Der Exzellenzcluster CECAD an der Universität erforscht den Alterungsprozess und damit assoziierte Erkrankungen. Die Vision des Clusters ist die Entwicklung neuartiger Therapien für das gesamte Spektrum altersassoziierter Erkrankungen. Vor diesem Hintergrund sind die neuen Forschungserkenntnisse von Dr. Lammers und seinem Team für CECAD von hoher Bedeutung.

Publikation in: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.; am: 29th June 2015 (Epub)

de Boor, S.*, Knyphausen, P.*, Kuhlmann, N., Wroblowski, S., Brenig, J., Nolte, H., Krüger, M., and Lammers, M. (2015). Small GTP-binding protein Ran is regulated by posttranslational lysine-acetylation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.] 12(28):E3679-88. doi: 10.1073/pnas.1505995112. Epub 2015 Jun 29.

*(equal first authors)

Kontakt:

Dr. Michael Lammers

mlammers@uni-koeln.de

Tel. ++49(0) 221-478-84308/84314

Astrid Bergmeister MBA

Head of PR & Marketing, CECAD

University of Cologne

Phone: +49 (0)221 478 84043

Email: astrid.bergmeister@uk-koeln.de