

„Geschüttelt nicht gerührt - die Unfolded Protein Response wird aktiv!“

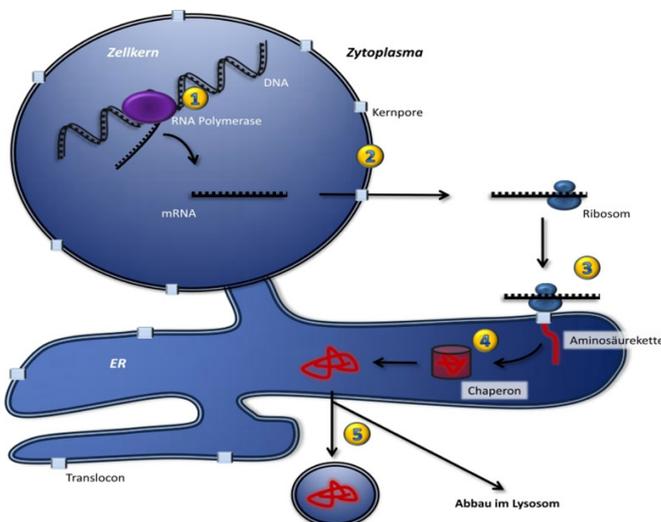
Emily Holmes, Johanna Mirsch

Wir alle kennen die Szene im Agententhiller, wenn James Bond einen Drink bestellt. „Wodka Martini, geschüttelt nicht gerührt“. Doch auch fern vom Agentenleben wird gerne mal ein Gläschen getrunken. Ein Sektempfang, eine Party, ein Geschäftsessen oder beim Grillfest im Kindergarten, Alkohol ist bereits zu einer Art gesellschaftlichen Konvention geworden. Ungefähr 90 % der Bevölkerung in Deutschland trinken Alkohol. Im weltweiten Vergleich belegt Deutschland den fünften Platz im Alkoholkonsum [1].

Der aufgenommene Alkohol wird über das Blut im Körper verteilt und wirkt sich auf den gesamten Stoffwechsel aus, mit den bekannten Wirkungen. Bei übermäßigem Konsum kann Alkohol sogar zu lebensbedrohlichen akuten oder chronischen Vergiftungssymptomen führen. Rund 12 % der Deutschen konsumieren Alkohol auf riskante Weise [1].

Der im Blut zirkulierende Alkohol wird in der Leber abgebaut. Sie ist das zentrale Organ für den Abbau und die Ausscheidung von Stoffwechselprodukten, Medikamenten und Giftstoffen. Gleichzeitig speichern Leberzellen Nährstoffe und stellen überlebenswichtige Proteine für den Körper her. Diese werden dann, ebenso wie die vom Körper benötigte Nährstoffe, in die Blutzirkulation abgegeben. Der Export von Stoffen aus der Zelle erfolgt in der Regel durch eine geordnete Freisetzung über ein zelluläres Organell, das Endoplasmatische Retikulum (ER) [2].

Das Endoplasmatische Retikulum und die Proteinfaltung



Das ER ist eine Art Netzwerk aus membranumschlossenen Kanälen, das sich, vom Zellkern ausgehend, durch die ganze Zelle zieht. Eine wichtige Aufgabe des ERs ist die Faltung von Proteinen, die aus der Zelle exportiert werden oder für Membranen bestimmt sind.

Proteine erfüllen die überlebenswichtigen Funktionen innerhalb der Zelle. Wobei ihre Funktionsfähigkeit sehr eng mit ihrer Raumgestalt und Faltung verbunden ist. Ähnlich wie bei Origami-Figuren erfordert die Herstellung und Faltung von Proteinen mehrere Schritte (Abb. 1). Der Bauplan für die

Proteinherstellung befindet sich in der genetischen Information, der Desoxyribonukleinsäure (DNA), innerhalb des Zellkerns. Zunächst wird eine Kopie des Bauplans, die Boten-RNA (mRNA) für das benötigte Protein erstellt (1). Die mRNA verlässt den Zellkern durch die Kernporen (2) und wird im Zytoplasma von einem Ribosom gebunden (3). Die Proteinsynthesemaschine des Ribosoms übersetzt den mRNA-Bauplan in eine lineare Kette aus Protein-Einzelbausteinen, sogenannte Aminosäuren. Diese gelangen, sofern sie für den Export bestimmt sind, direkt in das Translocon, einen Kanal

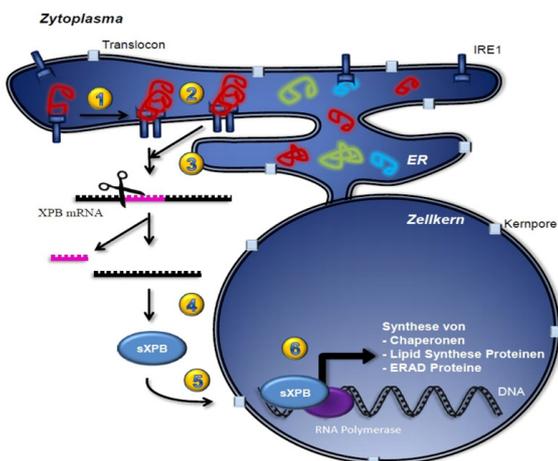
des ER. Im ER erfolgt die Faltung des Proteins mit Unterstützung von Faltungshelfern, den Chaperonen (4). So werden Proteinansammlungen und das Zusammenkleben von Proteinen vermieden. Abschließend wird ein korrekt gefaltetes Protein in Vesikeln verpackt zu seinem Zielort innerhalb der Zelle transportiert oder nach außen abgegeben (5). Wurde die korrekte Faltung nicht erreicht, wird das Protein im Lysosom abgebaut (5) [3-5].

Beim Eingangsbeispiel des Alkoholkonsums werden nicht nur Leberschäden verursacht. Auch Zellen anderer Organe sowie des Immunsystems werden geschädigt. Bei extensivem Alkoholkonsum ist die chronische Erkrankung der Leber, die Leberzirrhose, am besten untersucht. Bei einer Leberzirrhose werden die Leberzellen in zunehmenden Maß zerstört [1, 2]. Betrachtet man den Zerstörungsprozess genauer, führen der Alkohol und dessen Abbauprodukte in den Zellen zu ER-Stress. Als ER Stress wird eine Situation bezeichnet, bei der sich un- oder falsch-gefaltete Proteine im ER ansammeln [2].

Beim oxidativen Abbau des Alkohols in der Leber entstehen unter anderem Acetaldehyd und freie Radikale. Durch eine Reaktion des Acetaldehyds mit bestimmten Aminosäureseitenketten der Proteine werden diese stabil verknüpft. Als Konsequenz entstehen Proteine mit einer veränderten Raumstruktur, die ihre Funktion nicht mehr ausführen können. Freie Radikale schädigen Proteine durch die Oxidation von Aminosäureseitenketten. Dies kann zu veränderten Eigenschaften der Membran sowie Inaktivierung der katalytischen Zentren von Enzymen führen. In beiden Fällen werden überlebenswichtige zelluläre Funktionen und Prozesse eingeschränkt oder unterbunden. Daher müssen neue Proteine hergestellt werden. Doch der Faltungsort der Export- oder Membranproteine, das ER ist noch mit falschgefalteten und modifizierten Proteinen gefüllt, und der Abbauprozess ist überlastet [2].

Notfallplan: Unfolded protein response

Die ungefalteten oder funktionslosen Proteine aktivieren den Notfallplan der Zelle, die „unfolded protein response“ (UPR). Über komplexe Signaltransduktionswege wird der aktuelle Zustand der Zelle übermittelt und eine zelluläre Antwort ausgelöst. Dabei handelt es sich um eine Entscheidung über Leben und Tod der Zelle [4, 5]!



Innerhalb der ER-umhüllenden Membran befinden sich drei verschiedene Typen von UPR-Sensor-Proteinen. Diese arbeiten parallel zueinander, haben jedoch verschiedene Mechanismen, um auf den ER-Stress zu antworten. Im folgenden Abschnitt wird exemplarisch der von IRE1 (inositol-requiring protein-1) aktivierte Signalweg herausgegriffen (Abb. 2) [4, 5].

Der Signalweg beginnt mit der Erkennung der un- oder falschgefalteten Proteine innerhalb des ER durch den IRE1 Rezeptor. Jeweils zwei IRE1 Rezeptoren mit gebundenen Liganden lagern sich zusammen (Dimerisierung, 1) und aktivieren sich gegenseitig durch die Übertragung einer Phosphatgruppe (Transautophosphorylierung).

Die Phosphorylierung bewirkt eine Veränderung der Aktivität und der Raumstruktur von IRE1 und ist zugleich ein Signal für die Zelle. Zur Weitergabe des Signals ins Zytoplasma lagern sich mehrere IRE1 Dimere zusammen (2). So wird die Endonuklease-Aktivität des zytoplasmatischen Teils von IRE1 aktiviert. Vergleichbar mit einer Schere schneidet IRE1 einen spezifischen Teil aus der mRNA von XBP1 (X-box binding protein 1) heraus (3). Andere Proteine und Faktoren verknüpfen die verbliebenen mRNA-Abschnitte erneut (Ligation) und der Bauplan der verkürzten mRNA wird in das

entsprechende Protein sXPB1 übersetzt (4). Das gefaltete sXPB1 gelangt in den Zellkern und bewirkt die Genexpression, das Ablesen von DNA-Abschnitten und die Anfertigung von zahlreichen neuen mRNAs (5/6). Es werden hauptsächlich Proteine zur Erweiterung der ER-Membran (Lipidsynthese), Chaperone sowie Proteine der ER-assoziierte Degradation (ERAD) hergestellt. Der ERAD-Prozess fungiert als molekulare Müllabfuhr zur Beseitigung der „nutzlosen“ Proteine im ER [4, 5]. Der gesamte Maßnahmenkatalog führt zur Erweiterung der Faltungskapazität des ERs. Zusätzlich kann auch die Rate der ins ER übergebenen Proteine vermindert werden. Durch die feine Regulation der UPR werden die Proteinherstellung und deren Faltung in Balance gehalten sowie die Vitalität der Zelle gewährleistet. Ist es nicht möglich, das zelluläre Gleichgewicht wieder herzustellen, oder hält der ER-Stress an, stirbt die Zelle durch ein eigens induziertes und kontrolliertes Programm, das als Apoptose bezeichnet wird [4, 5].

Die UPR wird nicht nur als Folge des Alkoholkonsums aktiviert, verschiedene Krankheiten, wie die erbliche Form der Erblindung und Typ 2 Diabetes, gehen auf ein falsch gefaltetes Protein und Apoptose durch dauerhaften ER-Stress zurück. Tumore und Viren missbrauchen die UPR für eine schnelle Proteinherstellung zur Vermehrung [4, 5].

Viele Fragen sind noch offen, aber die Involvierung der UPR in verschiedenen Krankheitsbilder sowie der große Einfluss auf das Schicksal der Zelle verdeutlichen deren zentrale Rolle und stellen einen potentiellen therapeutischen Angriffspunkt da [5].

Kontakt:



Der Artikel wurde im Rahmen des Studienprojektes HighChem des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt verfasst (s. [Woche 2](#)). Die Autorinnen, Emily Holmes und Johanna Mirsch, sind Studierende des Fachs Biomolecular Engineering (Master) an der TU Darmstadt

(E-Mail: emily_eva.holmes@stud.tu-darmstadt.de,
j-mirsch@web.de).



Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. Harald Kolmar (E-Mail: kolmar@biochemie-tud.de).

Schlauer Fuchs

Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:

Wie wird die molekulare Müllabfuhr zur Beseitigung der "nutzlosen" Proteine im Endoplasmatischen Retikulum bezeichnet?

Literatur:

- [1] "Alkohol? Weniger ist besser!". 2011; Available from: <http://www.aktionswoche-alkohol.de/>
- [2] Ji, C., *Mechanisms of alcohol-induced endoplasmic reticulum stress and organ injuries*. *Biochem Res Int*, **2012**. 2012: p. 216450.
- [3] Alberts, B., *Lehrbuch der molekularen Zellbiologie*. 2005: Wiley-VCH.
- [4] Ron, D. and P. Walter, *Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007. **8**(7): p. 519-29.
- [5] Walter, P. and D. Ron, *The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation*. *Science*, 2011. **334**(6059): p. 1081-6.