

Mutationen auf verschiedenen Ebenen der Zelle verstehen

Forscher um den emeritierten ETH-Professor Ruedi Aebersold zeigten exemplarisch, wie sich Mutationen in einem [Gen](#) auf die Struktur, Funktion und das Interaktions-Netzwerk eines Proteinkomplexes auswirken. Die Arbeit bildet eine wichtige Grundlage für die Personalisierte Medizin.

In den 1990er Jahren riefen Wissenschaftler das Genomzeitalter aus. In der Folge wurde das Erbgut, die [DNA](#), von vielen Organismen Baustein für Baustein bestimmt. Man denke beispielsweise an das Human Genome Project. 2003 nahmen die daran beteiligten Forscher für sich in Anspruch, das gesamte Genom – also die gesamte Bausteinabfolge – eines Menschen entschlüsselt zu haben.

Bei dieser emsigen Tätigkeit wurden allerdings auch sehr viele Mutationen entdeckt, also Veränderungen in einzelnen Genen. Mittlerweile gibt es riesige Datenbanken, die diese Mutationen auflisten. Doch verstanden sind diese nach wie vor nur unvollständig – oder gar nicht.

«[DNA](#) beinhaltet die Bauanleitung für Proteine», sagt Martin Mehnert, ehemaliger Postdoktorand bei Systembiologie-Professor Ruedi Aebersold. «Ist die Bauanleitung fehlerhaft, so kann sich dies auf Proteine, ihre Funktionen und Aktivitäten sowie auf ihre Wechselwirkungen mit anderen Molekülen auswirken.» Wie sich solche Bauanleitungsfehler tatsächlich im Detail auswirken, sei weitgehend unbekannt.

Hier setzten die ETH-Forschenden denn auch an. In einer Studie, die in Nature Communications erschienen ist, zeigen sie auf, wie sich Mutationen in einem [Gen](#) des Enzyms Dyrk2 auf das [Protein](#) selbst, dessen Struktur, Funktion und Interaktionsnetzwerk auswirkt.

Das Enzym Dyrk2, eine Kinase, ist Teil eines Proteinkomplexes, der ein weiteres Enzym und eine Andockstelle für verschiedene andere Proteine enthält, welche von den Enzymen bearbeitet werden.

Dyrk2 ist zuständig für die Phosphorylierung. Dabei knüpft das Enzym ein Phosphatmolekül an bestimmte Stellen anderer Proteine. Das zweite Enzym des Komplexes, eine Ligase, setzt daraufhin den phosphorylierten Proteinen mehrere Ubiquitin-Moleküle auf. Das sorgt dafür, dass das entsprechend markierte [Protein](#) einem molekularen Schredder zugeführt wird.

Die Auswirkungen von Mutationen messen

Für ihre Studie wählten die ETH-Forscher sechs bekannte Mutationen des Dyrk2-Gens aus einer Datenbank aus. Für jede [Mutation](#) hatten Bioinformatiker im Voraus das mögliche Ausmass der Schäden berechnet, den «Damage Probability [Score](#)».

Um nun die effektiven Folgen der Mutationen im Dyrk2-Gen auf Zellebene zu erfassen, vermassen die Forschenden mithilfe verschiedener massenspektrometrischer Methoden sämtliche Proteine sowie ihre Phosphorylierungen, die in der [Zelle](#) vorlagen – das sogenannte Proteom. «Das Besondere an dieser Arbeit ist, dass wir mithilfe der Proteomik den Fussabdruck von Mutationen auf verschiedene zelluläre Systeme gleichzeitig messen können», sagt Martin Mehnert, der als EMBO-Stipendiat fünf Jahre an diesem Projekt gearbeitet hat. Ruedi Aebersold finanzierte die Studie mit seinem zweiten ERC Advanced Grant.

Stille und verheerende Mutationen gefunden

Die Proteom-Analysen zeigten, dass bereits nur ein veränderter Baustein des Dyrk2-Gens die [Zelle](#) auf unterschiedlichen Ebenen beeinflussen kann: Das betrifft die räumliche Anordnung des Enzyms, dessen Interaktionen mit anderen Proteinen bis hin zum Phosphoproteom, also der Gesamtheit aller mit Phosphaten bestückten Proteine.

Einige der untersuchten Mutationen beeinträchtigten die Funktion und Aktivität des Komplexes so massiv, dass die beiden [Enzyme](#) des Komplexes nicht mehr miteinander wechselwirken können. Das führt zu Fehlfunktionen und letztlich zum Zerfall des Komplexes, was sich wiederum auf andere zelluläre Systeme auswirken kann.

Doch nicht alle der Mutationen gehen mit Schäden einher. Einige der untersuchten Genveränderungen waren eher «still», demnach folgenlos für die Funktion, Struktur und Interaktionsnetzwerk des Enzymkomplexes.

Ausmass überraschte Forschende

«Von den sehr unterschiedlichen Folgen der Mutationen waren wir allerdings überrascht, weil der berechnete 'Damage Probability [Score](#)' für diese Veränderungen sehr ähnlich war. Wir hatten zudem nicht erwartet, dass einzelne Punktmutationen einen solch starken Effekt auf Interaktionen zwischen Proteinen haben können», sagt Mehnert.

Die Versuche zeigten denn auch, dass die mit Algorithmen berechneten Vorhersagen nicht immer stimmen. «Um Krankheiten zu verstehen, müsse man deshalb über Genomuntersuchungen hinausgehen und das Zusammenspiel auf der Ebene der Proteine und deren Netzwerke experimentell überprüfen», erklärt der Systembiologe.

Auf dem Weg zur Personalisierten Medizin

Moderne Massenspektrometrische Methoden erlauben es zusehends, tausende Proteine gleichzeitig qualitativ und quantitativ zu erfassen. Zwar zeigen die Forschenden um Aebersold das Potenzial ihres Vorgehens vorerst nur an einem einzelnen Proteinkomplex auf. Künftig könnten durch Automatisierung sowie durch neue schnellere Analysegeräte und Messmethoden Dutzende solcher Komplexe innerhalb kurzer Zeit betrachtet werden.

Die Erkenntnisse sind ein Grundstein für die Personalisierte Medizin der Zukunft. Bisher wurden in der Klinik oft nur einzelne Proteine als Marker für bestimmte Tumore verwendet, so zum Beispiel ob viel oder wenig des Markers in Zellen vorhanden ist. «Das sagt jedoch nicht viel über den Mechanismus oder Signalwege aus, oder ob eine [Mutation](#) krankheitsrelevant ist oder nicht», erklärt Mehnert. Anhand von Proteomik-Analysen könne man wesentlich besser verstehen, was Mutationen im Körper bewirken und welche Behandlung tatsächlich helfen könnte.

Mutationen des in dieser Studie verwendeten Enzym-Komplexes stehen im Zusammenhang mit Brustkrebs. Dyrk2 scheint aber auch bei anderen Krebsarten verändert zu sein. Einige Forschende weisen darauf hin, dass dieses Enzym in der Krebsentwicklung deshalb eine Rolle spielen könnte, weil es den Tumorsuppressor P53 phosphoryliert und damit dessen Stabilität beeinflusst. Dyrk2 spielt zudem eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Schäden.

Trotz seiner wichtigen Rolle im Zellzyklus wurde dieses Enzym bis anhin von der Forschung eher vernachlässigt. Das war mit ein Grund dafür, dass Mehnert und Kollegen dieses genauer analysieren wollten.

«Natürlich sind die vorliegenden Resultate nur der erste Schritt. Es wäre aber sinnvoll dieses Konzept hier weiterzuführen und auf mehrere Proteinkomplexe in Zukunft anzuwenden», betont der Systembiologe.

Mehner M, Ciuffa R, Frommelt F et al.: Multi-layered proteomic analyses decode compositional and functional effects of cancer mutations on kinase complexes. Nat Commun 11, 16. Juli 2020, doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17387-y>