

Ubiquitin-Vorläufer fördert Stressresistenz und Langlebigkeit

Als Reaktion auf Stress aktivieren Zellen das Protein CxUb, um geschädigte Proteine zu identifizieren und so die Zellgesundheit zu erhalten. Diese Entdeckung eröffnet neue Perspektiven für eine verbesserte Behandlungen von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen / Veröffentlichung in „Molecular Cell“

Forscherinnen und Forscher der Universität zu Köln und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf haben eine neue Form des Proteins Ubiquitin identifiziert, die für die Proteostase, also das Proteingleichgewicht, und gesundes Altern verantwortlich ist. Die Studie zeigt, dass Ubiquitin, das am Ende verlängert ist (CxUb) zur Stressresistenz von Zellen beiträgt. Diese Entdeckung eröffnet potenziell neue Perspektiven für die Behandlung von Krebs und altersbedingten Krankheiten. Die Studie wurde unter dem Titel „Ubiquitin Precursor with C-terminal Extension promotes Proteostasis and Longevity“ unter der Leitung von Dr. Mafalda Escobar-Henriques (Institut für Genetik und Exzellenzcluster für Alternforschung CECAD, Universität zu Köln) und Professor Dr. Andreas Reichert (Institut für Biochemie und Molekularbiologie I, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) in der Fachzeitschrift Molecular Cell veröffentlicht.

Ubiquitin ist ein kleines Protein mit vielen wichtigen biologischen Funktionen. Insbesondere überwacht es andere Proteine, um festzustellen, ob sie beschädigt oder nicht korrekt zusammengesetzt sind. Wenn das der Fall ist, sorgt es dafür, dass die beschädigten Proteine abgebaut werden. Dieser Prozess ist wesentlich für die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Proteostase (Proteinhomöostase) bei Krankheit sowie für den genauen Ablauf der Zellteilung in gesunden Zellen. Medikamente, die entweder auf Ubiquitin selbst oder auf die zelluläre Abbaumaschinerie abzielen, können bei der Behandlung von Krebs sehr wirksam sein. Sie haben aber auch erhebliche Nebenwirkungen und können etwa Magen-Darm-Probleme, Nervenschäden, Müdigkeit oder Herz-Kreislauf-Probleme verursachen.

Forschungsgruppen der beiden Universitäten entdeckten, dass die Zellen der Backhefe *Saccharomyces cerevisiae* und des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* als Reaktion auf Stress eine einzigartige Ubiquitin-Vorläuferform einsetzen, die für das Überleben beider Organismen wesentlich ist. Dieser Ubiquitin-Vorläufer, CxUb, ist in allen eukaryontischen Organismen vorhanden, wurde aber bisher meist übersehen und für inaktiv gehalten.

Im Vergleich mit gewöhnlichem Ubiquitin fanden die Wissenschaftler*innen heraus, dass nur CxUb in der Lage ist, die Ubiquitin-Markierung anderer defekter Proteine zu verstärken, was deren Abbau beschleunigt. Unter Stress verwandelt sich CxUb von einer Vorstufe in ein aktives Molekül, das in defekte Proteine eingebaut wird, aber das „Tagesgeschäft“ von Ubiquitin in gesunden Zellen nicht beeinträchtigt. Dadurch kann es die gesunde Regeneration des Organismus unterstützen.

„Diese sehr einfache und schnelle Abwehrstrategie ermöglicht es den Zellen, schädliche Proteinaggregate oder geschädigte Mitochondrien gezielt zu bekämpfen. Indem CxUb auf die Ursachen von zellulärem Stress abzielt, stattet es die untersuchten Organismen mit Werkzeugen aus, die ein gesundes Altern gewährleisten“, sagt Senior- und co-korrespondierender Autor Andreas Reichert. Da CxUb in allen komplexen Organismen vorkommt, geht das Forschungsteam davon aus, dass der Mechanismus beim Menschen ähnlich funktioniert. „Diese Entdeckung könnte neue und vielversprechende Ansätze im Bereich des Alterns und altersbedingter Krankheiten ermöglichen. Denn der gezielte Einsatz von CxUb hat das Potenzial, die derzeitigen Therapien gegen Krebs und

neurodegenerative Krankheiten durch die Verringerung ihrer Nebenwirkungen erheblich zu verbessern“, fügt Studienleiterin Mafalda Escobar-Henriques hinzu. Da CxUb jede Form von Stress beseitigen konnte, dem die Hefezellen im Labor ausgesetzt waren, nehmen die Wissenschaftler*innen an, dass dies auch bei altersbedingten Krankheiten wie Krebs und anderen neurodegenerativen Krankheiten zutreffen könnte, die mit Defekten der Proteostase einhergehen. Weitere Untersuchungen sind in Planung.

Für ihre Studie nutzten die Wissenschaftler*innen modernste Proteomik-, Mikroskopie- und Biochemietechniken, die insbesondere durch die Infrastruktur des Exzellenzclusters für Alternsforschung CECAD und die Unterstützung des Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC) ermöglicht wurden. Diese neuartige Entdeckung ist das Ergebnis der engen Zusammenarbeit mehrerer Labore beider Universitäten. Die Arbeit wurde insbesondere von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) mit den Sonderforschungsbereichen SFB 1208, SFB 1218, SFB 1310 und SFB 1535 gefördert. Dr. Escobar-Henriques ist dankbar für die Förderung im Rahmen des Plus 3-Programms der Boehringer Ingelheim Stiftung.

Originalpublikation:

<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2025.08.032>