

Bitte Sperrfrist bis 2. Februar 2017, 17 Uhr, beachten!

Funktion der Proteinkinase-B-Regulierung entschlüsselt Utl.: Enzym auch an der Entstehung von Tumoren beteiligt

(Wien, 02-02-2017) Veränderungen, die zur Hyperaktivierung der Proteinkinase B, auch bekannt als Akt, führen, werden bei etwa 50 Prozent aller menschlichen Tumore festgestellt. Ein genaues Verständnis der Mechanismen, die dessen Aktivität regulieren, ist deshalb für die Entwicklung und Verbesserung von Krebstherapien unbedingt notwendig. ForscherInnen der Max F. Perutz Laboratories, einem Joint Venture der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien, haben einen neuen Regulationsmechanismus entdeckt, der die Aktivität dieser wichtigen Kinase auf die zellulären Membranen beschränkt, die die Zelle und seine Organellen im Inneren umschließen. Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeiten sind in der Fachzeitschrift *Molecular Cell* veröffentlicht worden.

Karzinome beim Menschen können sich aufgrund vieler verschiedener Faktoren entwickeln, die entweder von außerhalb des Organismus Einfluss nehmen oder in der Zelle selbst wirken. Ein Protein, das oft von diesen Faktoren beeinflusst wird und an vielen Krebserkrankungen beteiligt ist, wird Akt beziehungsweise Proteinkinase B genannt. Es spielt eine entscheidende Rolle im Zellwachstum, in der Zellteilung und vielen damit einhergehenden Reaktionen auf externe Stimuli.

Die Überaktivierung – oder Hyperaktivierung – von Akt ist eine der am häufigsten auftretenden Veränderungen bei menschlichen Krebserkrankungen und liegt bei etwa 50 Prozent aller Tumore vor. Sie trägt dazu bei, dass Zellen wachsen und sich unkontrolliert teilen. Diese entscheidende Rolle beim Übergang von normalen Zellfunktionen zur Entstehung von Tumoren macht Akt zu einem wichtigen Studiengegenstand, da ein besseres Verständnis der Regulationsmechanismen dieses Proteins ein wichtiger Schritt zur Entwicklung und Verbesserung von Krebstherapien sein kann.

Sobald Akt aktiviert worden ist, verändert es seinerseits die Aktivität seiner Ziel-Proteine (Substrate) in der Zelle, indem es eine Phosphatgruppe anhängt – ein Prozess, der als Phosphorylierung bezeichnet wird. Um eine Hyperaktivierung zu verhindern, die ja in vielen Krebszellen zu beobachten ist, muss die Aktivität von Akt in der Zelle genau überwacht werden und jederzeit mit den Signalen von außen korrespondieren – wie etwa das Gaspedal eines Autos. Dabei muss das Ergebnis (Geschwindigkeit) der Stärke des externen Inputs (also des Drucks, den der Fuß auf das Pedal ausübt) entsprechen.

Die Teams von Thomas Leonard und Ivan Yudushkin haben die Mechanismen untersucht, die dazu führen, dass Akt nicht aus dem Ruder läuft.

„In unserer Studie sind wir zu der Erkenntnis gelangt, dass Akt nur dann aktiv ist, wenn es an ein kleines Molekül auf Zellmembranen, das PIP3 genannt wird, gebunden ist. Die Bindung an PIP3 versetzt Akt in die Lage, seine Substrate zu binden und zu phosphorylieren, und schützt es gleichzeitig davor, von anderen Proteinen der Zellen, den Phosphatasen, deaktiviert zu werden“, erklärt Co-Erstautorin Iva Lučić. „Demzufolge ist Akt inaktiv, wenn es nicht an PIP3 gebunden ist.“

Deshalb ist die PIP3-Konzentration ein entscheidender Einflussfaktor für die Aktivität von Akt, der mit dem Druck auf das Gaspedal in der oben genannten Analogie vergleichbar ist.

Die Aktivität von Akt muss aber nicht nur mit den externen Signalen korrespondieren, sondern auch lokal begrenzt sein, da die Zelle Schaden nehmen würde, wenn aktiviertes Akt seine Substrate wahllos phosphorylieren könnte – so wie ein Wagen, der ohne Fahrer losrast, wahrscheinlich einen Unfall verursachen wird.

Die ForscherInnen konnten zum ersten Mal zeigen, dass aktives Akt auf Zellmembranen beschränkt ist. Wenn es frei in der Zelle „herumschwimmt“, ist es deaktiviert und nicht in der Lage, Substrate zu phosphorylieren. Co-Erstautor Michael Ebner erklärt weiter: „Beim Blick in die Zelle haben wir festgestellt, dass aktives Akt im Wesentlichen ein membrangebundenes Molekül ist. Wir haben überdies herausgefunden, dass Akt, wenn es nicht gerade an PIP3 gebunden ist, auf zweierlei Arten deaktiviert wird. Erstens nimmt es, wenn es sich von PIP3 löst und von der Membran fällt, eine Form an, die es daran hindert, seine Substrate zu binden. Zweitens wird es durch Phosphatasen deaktiviert, die wie ‚Bremsblöcke‘ der Akt-Aktivität wirken. Interessanterweise werden beide Mechanismen durch eine Krebsmutation außer Kraft gesetzt, die Akt aus dem Ruder laufen lässt und dafür sorgt, dass es unabhängig von PIP3 in der ganzen Zelle aktiv wird. Diese ungehinderte Aktivität entkoppelt Wachstums- und Zellteilungsprozesse von den Signalen der Wachstumsfaktoren und kann so zur Entstehung von Tumoren beitragen.“

Diese Ergebnisse wurden durch Experimente in vitro und in lebenden Zellen bekräftigt.

Als nächstes wollen die ForscherInnen einen Schritt weiter gehen und noch mehr Fragestellungen über die Aktivierung von Akt auf der Atomebene untersuchen. Außerdem

werden sie sich der Frage widmen, wie dieser neu entdeckte Regulationsmechanismus Akt dazu befähigt, spezifische Substrate gezielt zu erkennen und zu phosphorylieren.

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
Medizinische Universität Wien
Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160 11 501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Caterina Purini
Max F. Perutz Laboratories
Vienna Biocenter (VBC)
Communications
Tel.: 01/ 4277 240 14
E-Mail: caterina.purini@mfpl.ac.at
Dr. Bohr-Gasse 9/6. 1030 Wien
www.mfpl.ac.at

Max F. Perutz Laboratories (MFPL)

Die Max F. Perutz Laboratories (MFPL) sind ein gemeinsames Forschungs- und Ausbildungszentrum der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien am Vienna Biocenter, einem der größten Life Sciences Cluster in Österreich. An den MFPL sind rund 500 MitarbeiterInnen aus 40 Nationen in durchschnittlich 60 Forschungsgruppen mit Grundlagenforschung und Lehre im Bereich der Molekularbiologie beschäftigt.

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 27 Universitätskliniken und drei klinischen Instituten, 12 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.