

SCHALTER AN, SCHALTER AUS

SCHALTER AN, SCHALTER AUS

DIE PROZESSE DES LEBENS STEUERN

MICHAEL BRUNNER & WALTER NICKEL

Eine Art Kippschalter, der auf „Ein“ oder „Aus“ gestellt werden kann – das Prinzip, nach dem molekulare Schalter arbeiten und lebenswichtige biologische Abläufe zeitlich und räumlich koordinieren, scheint einfach. Aber nur auf den ersten Blick. Eine detaillierte Kenntnis der raffinierten Steuerung lässt nicht nur die Funktionen des Lebens besser verstehen, sondern auch auf neue Medikamente hoffen, beispielsweise gegen Krebs.

M

Molekulare Schalter koordinieren in Lebewesen komplexe biologische Prozesse. Sie regulieren beispielsweise die innere Uhr, sie steuern die Freisetzung von Wachstumsfaktoren durch die Zellen oder kontrollieren den sogenannten programmierten Zelltod. Sie funktionieren dabei wie Kippschalter, die auf „Ein“ oder „Aus“ gestellt werden können. Was einen aktiven beziehungsweise inaktiven biologischen Schalter charakterisiert, ist in den meisten Fällen bis zum Atom genau bekannt. Nicht bekannt aber ist, wie es einem vergleichsweise kleinen Repertoire an Schaltern gelingt, derart viele hochkomplexe biologische Ab-

läufe zu organisieren. Diese Frage interessiert die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft 2016 in Heidelberg und Berlin eingerichteten Sonderforschungsbereichs „TRR 186“ (siehe Infokasten). Das Ziel der Forschung ist es, die biologischen Steuerprozesse in Raum und Zeit detailliert nachzuvollziehen. Das ist nicht nur von grundlegender Bedeutung für das Verständnis des Lebens. Die Kenntnisse sind auch wichtig, um innovative Ansätze für die Therapie schwerer Erkrankungen des Menschen zu finden, beispielsweise neue Medikamente gegen Krebs.

An- und ausschalten

Bei den molekularen Schaltern handelt es sich typischerweise um Proteine, an die verschiedene Moleküle (Liganden) gebunden sind. Als Liganden dienen beispielsweise die Moleküle „Guanosintriphosphat“ (GTP) und „Guanosindiphosphat“ (GDP). Bindet Guanosintriphosphat an ein Protein, verändert das Protein seine Struktur; bindet Guanosindiphosphat, ändert sich die

räumliche Konformation des Proteins ebenfalls, allerdings in anderer Weise: Mit GTP ist der Schalter an-, mit GDP ist er ausgeschaltet. Die Zellen können die Schalterfunktion steuern, etwa indem sie Guanosintriphosphat in Guanosindiphosphat umwandeln und den Schalter auf diese Weise inaktivieren.

Ein weiteres wichtiges Beispiel für die Methoden, die Zellen nutzen, um molekulare Schalter an- oder auszuschalten, ist die „Phosphorylierung“, eine chemische Reaktion, bei der Phosphatgruppen vom energiereichen „Adenosintriphosphat“ (ATP) auf Proteine oder Fette (Lipide) übertragen werden. Auch auf diese Weise entstehen aktive molekulare Schalter, die auf zelluläre Prozesse räumlich und zeitlich Einfluss nehmen.

Betrachtet man das einzelne Schaltermolekül, scheint der aktive Zustand klar definiert. Betrachtet man aber ein Ensemble von Molekülen und Schaltern, wird folgendes Szenario denkbar: Ein zellulärer Prozess kann nur dann angeschaltet werden, wenn sich ein bestimmter Anteil des Ensembles mit einem gegebenen molekularen Schalter im aktiven Modus befindet. Hieraus ergeben sich sehr viel komplexere Modelle zur Aktivierung und Funktionsweise molekularer Schalter. Wir untersuchen sie in unserem Sonderforschungsbereich mit theoretischen Modellierungsansätzen. Um die Funktion biologischer Schalter besser zu verstehen, nutzen wir auch moderne molekulare Werkzeuge, etwa durch Licht aktivierbare (photoaktivierbare) Moleküle. Was nach der Photoaktivierung des Schalters in der Zelle geschieht, können wir sodann mit hochauflösender Mikroskopie in räumlicher wie zeitlicher Dimension nachvollziehen.

„Molekulare Schalter sind zumeist Proteine oder Lipide, die durch Modifikationen oder die Bindung von Liganden in ihrer Aktivität gesteuert werden können.“

Biologische Uhren

Wie molekulare Schalter biologische Prozesse steuern, lässt sich am Beispiel der „zirkadianen Uhr“ im Innern der Zellen aufzeigen. Lebewesen messen mit dieser inneren Uhr die Zeit. Das ist wichtig, damit sie Umwelteinflüsse, die mit dem 24-Stunden-Rhythmus der Erdrotation einhergehen, rechtzeitig voraussagen und sich entsprechend anpassen können. Zu Änderungen, die mit der regelmäßigen Wiederkehr von Tag und Nacht einhergehen, zählen beispielsweise tageszeitliche Schwankungen der Temperatur, aber auch täglich wiederkehrende Gefahren oder Nahrung, die regelmäßig zu einer bestimmten Tageszeit verfügbar ist.

Alle zirkadianen Uhren, seien es die von Einzellern oder von Menschen, sind genetisch festgelegt und haben wesentliche Eigenschaften gemeinsam:

1. Unter konstanten Bedingungen – etwa bei konstanter Dunkelheit oder stets gleichbleibender Temperatur im Laborversuch –

bleiben zirkadiane Rhythmen über sehr lange Zeit unverändert bestehen. Unter solchen Bedingungen misst die innere biologische Uhr jedoch nicht mehr die äußere Zeit – sie misst eine genetisch determinierte innere Zeit, die je nach Spezies oder Individuum von den üblichen 24 Stunden etwas abweichen kann (daher der Name zirkadian = „etwa ein Tag“). Frühaufsteher und Langschläfer etwa sind Menschen, deren innere Uhr schneller beziehungsweise langsamer als 24 Stunden läuft.

2. Zirkadiane Uhren sind temperaturkompensiert, das heißt, die Dauer eines zirkadianen Tages ändert sich innerhalb eines physiologischen Temperaturbereichs nicht wesentlich. Das ist eine erstaunliche Eigenschaft der zirkadianen Uhr, da die Geschwindigkeit biochemischer Reaktionen prinzipiell sehr stark von der Temperatur abhängig ist.

3. Trotz dieser Temperaturkompensation und trotz einer endogenen Zeit, die von

24 Stunden abweichen kann, lassen sich zirkadiane Uhren von rhythmisch wiederkehrenden Umweltreizen wie hell und dunkel, wechselnden Temperaturen oder der rhythmischen Verfügbarkeit von Nahrung einstellen und mit dem tatsächlichen 24-Stunden-Tag-Nacht-Zyklus synchronisieren.

Diese drei Eigenschaften zirkadianer Systeme ermöglichen eine robuste Oszillation von biologischen Prozessen und von Verhaltensweisen, die in Beziehung zum geophysikalischen Tag-Nacht-Zyklus stehen.

Wie die innere Uhr funktioniert

Das Messen der Zeit mit zirkadianen Uhren beruht auf einer negativen Rückkopplungsschleife, an der mehrere Moleküle beteiligt sind. Im Zentrum steht ein sogenannter Transkriptionsfaktor, ein Protein, das kontrolliert, welche Gene vom Erbmolekül DNA abgelesen werden. Unter den Produkten (Proteinen) dieser Gene befinden sich auch inhibitorische

Proteine, die imstande sind, den Transkriptionsfaktor zu hemmen. Die Inhibitoren unterbinden die Aktivität des Transkriptionsfaktors erst nach einer Zeitverzögerung von mehreren Stunden und schalten dann auch ihre eigene Synthese ab. Die sich bis zu diesem Zeitpunkt in der Zelle anhäufenden Inhibitoren werden im weiteren Tagesverlauf von Enzymen abgebaut. Wenn die Inhibitoren fehlen, kann der Transkriptionsaktivator nicht mehr gehemmt werden, er wird wieder aktiv und treibt den zirkadianen Zyklus der Genaktivierung erneut voran. Die zirkadiane Uhr ist somit nichts anderes als ein komplexer molekularer Schalter mit Zeitverzögerung: Sie kontrolliert in zeitlich sinnvoller Art und Weise die Aktivität von Genen – und damit die meisten zellulären Prozesse.

Das Erstaunliche an zirkadianen Uhren ist, wie präzise sie die Zeit messen – und das über einen für biochemische Prozesse extrem langen Zeitraum von 24 Stunden. Für die präzise Rückkopplung auf dieser langen Zeitachse ist der Verzögerungsmechanismus, der allen molekularen Schaltern eingebaut ist, von großer Bedeutung. Doch wer kontrolliert, wann die zeitverzögerte Inhibition beginnen soll?

Die innere Uhr macht sich dafür zunutze, dass Proteine nach ihrer Herstellung chemisch verändert werden können. Die für die Zeitmessung durch die innere Uhr wichtigste Modifikation ist die Phosphorylierung. Bewerkstelligt wird sie von spezialisierten Enzymen, den sogenannten Kinasen: Sie verändern die zirkadianen Inhibitorproteine langsam und fortschreitend, indem sie ihnen Phosphatgruppen anhängen.

Zeitverzögerte Schalter

Evolutionsgeschichtlich haben sich zirkadiane Uhren unabhängig voneinander in den verschiedenen Reichen des Lebens entwickelt, also in Bakterien, Pilzen, Pflanzen und Tieren. Aus diesem Grund sind die inneren Uhren etwa von Pilzen und Säugetieren nicht miteinander verwandt – dennoch funktionieren sie nach den gleichen molekularen Prinzipien. Bei dem filamentösen Pilz *Neurospora crassa*

etwa ist ein Proteinkomplex namens „White Collar Complex“ (WCC) der zentrale Transkriptionsfaktor der zirkadianen Uhr. Er kontrolliert die Bildung seines Inhibitors „Frequency“. Frequency wiederum verbindet sich mit einem Partnerprotein und einer Kinase, woraufhin WCC phosphoryliert und inaktiviert wird. Der Inhibitor wird von der an ihn gebundenen Kinase ebenfalls phosphoryliert – fortschreitend über den Tag hinweg an über 100 Stellen, was letztendlich zu seiner Inaktivierung und zu seinem Abbau führt. Ohne Frequency kann der Transkriptionsfaktor WCC nicht mehr gehemmt werden, er wird wieder aktiv – ein neuer zirkadianer Tag beginnt.

Beim Menschen und anderen Säugetieren fungieren die beiden Proteine „BMAL1“ und „CLOCK“ als zirkadiane Transkriptionsfaktoren. Sie veranlassen die Produktion der Proteine „Period“ und „Cryptochrome“. Interessanterweise bilden diese beiden Proteine einen repressiven Komplex, indem sie ebenfalls eine Kinase rekrutieren. Auch die Period-Proteine werden im Laufe eines Tages fortschreitend und langsam an vielen Stellen phosphoryliert. Und auch hier führen die Phosphorylierungen zu Konformationsänderungen, die schließlich den Abbau der Proteine einleiten.

Die Funktion der molekularen Schalter und die Zeitverzögerung, die mit der langsam fortschreitenden Phosphorylierung erreicht wird, lässt sich anhand der Funktionsweise eines japanischen Wasserspiels veranschaulichen. In Analogie zur langsam erfolgenden Phosphorylierung füllt sich beim Wasserspiel ein beweglich aufgehängtes Bambusrohr langsam mit Wasser. Lange Zeit passiert nichts. Wenn aber das Bambusrohr bis zu einem bestimmten Grad gefüllt ist, kippt es um und gießt das Wasser schlagartig aus. Ähnlich ist es, wenn bei einem Inhibitorprotein ein bestimmter Phosphorylierungsgrad erreicht ist und das Protein abgebaut wird. Das leere Bambusrohr – ebenfalls ein zeitverzögert funktionierender Schalter – schlägt im japanischen Wasserspiel wieder in seine Ausgangsstellung zurück und leitet einen neuen Zyklus

Koordination der Signalübermittlung in lebenden Zellen

Der Sonderforschungsbereich/Transregio 186 „Molekulare Schalter in der Raum-Zeit-Kontrolle der zellulären Signaltransmission“ (SFB/TRR 186 Heidelberg/Berlin) verbindet mit Heidelberg und Berlin zwei der stärksten deutschen Forschungsumgebungen in den Lebenswissenschaften. Wissenschaftler*innen an beiden Standorten entwickelten das Konzept des SFB, der nach erfolgreicher Begutachtung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) am 1. Juli 2016 startete. Für die aktuelle zweite Förderperiode seit Juli 2020 erhält er DFG-Mittel in Höhe von rund 13,5 Millionen Euro.

Die Forschung im SFB geht einem breiten Spektrum biologischer Fragestellungen nach: Dieses reicht von der intrazellulären Logistik zum Transport von Proteinen und Lipiden sowie der Sekretion von Signalmolekülen über Signaltransduktionsprozesse an der Plasmamembran und Weiterleitung von Instruktionen in das Zellinnere sowie metabolischen Prozessen unter verschiedenen physiologischen Bedingungen wie oxidativem Stress bis hin zu den daraus resultierenden Veränderungen der Transkriptions- und Expressionsprogramme von Säugetierzellen.

Beteiligt am SFB sind Wissenschaftler*innen von zehn Institutionen: In Heidelberg die Universität, das Universitätsklinikum, das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ), das Europäische Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) und das Max-Planck-Institut für medizinische Forschung (MPIMF); in Berlin die Freie Universität (FU) und die Humboldt-Universität, die Charité, das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) und das Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP). Sprecher sind Prof. Dr. Walter Nickel vom Biochemie-Zentrum der Universität Heidelberg (BZH) und Prof. Dr. Christian Freund von der FU Berlin.

<https://trr186.uni-heidelberg.de>

„Wie molekulare Schalter biologische Prozesse steuern, lässt sich am Beispiel der zirkadianen Uhr im Innern der Zellen aufzeigen.“



PROF. DR. MICHAEL BRUNNER ist seit 2000 Professor für Biochemie an der Universität Heidelberg. Nach Studium und Promotion in Heidelberg forschte er als Postdoktorand an der Princeton University in New Jersey (USA) und dem Sloan-Kettering Institute in New York (USA) und anschließend an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, an der er sich 1998 habilitierte. Von 2010 bis 2013 und von 2019 bis 2020 war er Geschäftsführender Direktor des Biochemie-Zentrums der Universität Heidelberg (BZH). In seiner Forschung beschäftigt sich Michael Brunner vor allem mit den molekularen Grundlagen der inneren Uhr, die die Lebensrhythmen der Organismen mit dem Tag-Nacht-Zyklus von 24 Stunden synchronisiert.

Kontakt: michael.brunner@bzh.uni-heidelberg.de

ein. Und in übertragener Weise leitet die Neusynthese des zunächst noch unphosphorylierten Inhibitors den Beginn eines neuen Tages ein.

Der programmierte Zelltod

Ein zweites Beispiel für die grundlegende Bedeutung molekularer Schalter für die zeitliche und räumliche Koordination komplexer zellulärer Prozesse ist die Steuerung des „programmierten Zelltods“ (Apoptose). Dabei handelt es sich um den genetisch festgelegten, natürlicherweise ablaufenden Tod von Zellen in Lebewesen. Das Programm dient dazu, Zellen gezielt zu entfernen, die für die Entwicklung oder den Fortbestand des Organismus unnötig, hinderlich oder gar gefährlich sind, beispielsweise Krebszellen.

Krebszellen aber sind imstande, die Apoptose zu verhindern. Dazu scheiden sie ein Überlebensprotein aus, den „Fibroblast Growth Factor 2“, abgekürzt FGF2. Dieses Protein fordert massiv die „Tumor-induzierte Angiogenese“, die Neubildung von Blutgefäßen, die Krebszellen mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen und sie weiterhin am Leben erhalten und wachsen lassen. FGF2 ist darüber hinaus fähig, das natürliche Apoptoseprogramm zu unterdrücken, das die gefährlich veränderten Zellen eigentlich abtöten soll.

Neue therapeutische Strategien gegen Krebs setzen auf eine Kombination von Medikamenten, die sich gezielt gegen die entarteten Zellen richten, und neuartigen Wirkstoffen, die Tumorzellen daran hindern, FGF2 zu sezernieren, also in den extrazellulären Raum zu transportieren, um so den eigenen Zelltod zu vereiteln. Um derartige neue Wirkstoffe zu finden, ist es zunächst wichtig, detailliert zu verstehen, wie Tumorzellen FGF2 sezernieren. Wie das geschieht, erforschen wir seit vielen Jahren am Biochemie-Zentrum der Universität Heidelberg.

Ausgangspunkt unserer Arbeiten war eine überraschende Beobachtung: FGF2 wird von den Tumorzellen in den extrazellulären Raum ausgeschieden, dem Protein fehlt aber der dafür eigentlich notwendige molekulare „Adressaufkleber“. Diese Kennzeichnung ist notwendig, damit Proteine im Innern der komplex gebauten eukaryontischen Zellen ihren Weg nach draußen finden: von ihrer Produktionsstätte, den Ribosomen, über die diversen intrazellulären Transportwege bis in den extrazellulären Raum. Als wegweisende Adressaufkleber fungieren bestimmte biochemische Signale, die es den Proteinen beispielsweise erlauben, Eingang in das Röhrensystem des Endoplasmatischen Retikulums zu finden – dem Startpunkt des sekretorischen



PROF. DR. WALTER NICKEL forschte seit dem Jahr 2000 am Biochemie-Zentrum der Universität Heidelberg (BZH) und ist seit 2004 Professor für Biochemie an der Universität Heidelberg. Nach Studium und Promotion an der Universität Göttingen forschte er als Postdoktorand am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York City (USA) und an der Universität Heidelberg, an der er sich 2001 habilitierte. Seit 2019 ist er Studiendekan der Bachelor- und Masterprogramme im Fach Biochemie an der Universität Heidelberg. Walter Nickel ist Sprecher des Sonderforschungsbereichs „Molekulare Schalter in der Raum-Zeit-Kontrolle der zellulären Signaltransmission“ (SFB/TRR 186 Heidelberg/Berlin) und seit 2021 Geschäftsführender Direktor des BZH. Schwerpunkte seiner Forschung sind die Erforschung der molekularen Mechanismen zur unkonventionellen Freisetzung von Fibroblast Growth Factor 2 aus Krebszellen, ein Prozess, der eine kritische Rolle bei der Tumor-induzierten Angiogenese spielt. Darüber hinaus entwickelt seine Arbeitsgruppe am BZH neuartige Hemmstoffe der zellulären Freisetzung von FGF2, die der Vermeidung von Chemoresistenzen in der Therapie der akuten Leukämie dienen können.

Kontakt: walter.nickel@bzh.uni-heidelberg.de

SWITCH ON – SWITCH OFF

CONTROLLING THE PROCESS OF LIFE

MICHAEL BRUNNER & WALTER NICKEL

Molecular switches coordinate complex biological processes such as the control of the biological clock and the cellular release of growth factors that regulate programmed cell death. In this context, they function like light switches that can have two discrete states – on or off. The molecular characteristics of biological switches in the active or inactive state are in most cases known down to structural aspects at the atomic level. However, the manner in which a relatively small group of different molecular switches can spatially and temporally coordinate numerous complex biological processes is largely unknown. The scientists of the Collaborative Research Centre TRR 186 (Heidelberg/Berlin) are therefore investigating the fundamentals of these processes, which will be of great importance for future therapeutic approaches to a wide range of diseases such as cancer and diabetes. ●

“One example of the fundamental significance of molecular switches for the temporal and spatial coordination of complex cellular processes is their ability to control programmed cell death.”

PROF. DR WALTER NICKEL joined the Heidelberg University Biochemistry Center (BZH) in 2000 and became professor of biochemistry at Heidelberg University in 2004. Following his studies and doctorate at the University of Göttingen, he worked as a postdoc at the Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York City (USA) and at Heidelberg University, where he completed his habilitation in 2001. He has served as Dean of Studies for the bachelor's and master's programmes in biochemistry at Heidelberg University since 2019. Walter Nickel is the spokesperson of the Collaborative Research Centre “Molecular Switches: Spatio-Temporal Control of Cellular Signal Transmission” (CRC/TRR 186 Heidelberg/Berlin) and has headed the BZH as managing director since 2021. His research interests include the molecular mechanisms behind the unconventional secretion of fibroblast growth factor 2 from cancer cells, a process playing a critical role in tumour-induced angiogenesis. In addition, his research group at the BZH is developing novel substances that inhibit the secretion of FGF2 and could help prevent drug resistance in the treatment of acute leukaemia.

Contact: walter.nickel@
bzh.uni-heidelberg.de

PROF. DR MICHAEL BRUNNER is professor of biochemistry at Heidelberg University, a position he has held since 2000. He was educated and completed his doctorate at Heidelberg University, then worked as a postdoctoral researcher at Princeton University in New Jersey (USA), Sloan Kettering Institute in New York (USA) and LMU Munich, where he earned his teaching credentials in 1998. From 2010 to 2013 and from 2019 to 2020, he served as Managing Director of the Heidelberg University Biochemistry Center (BZH). Michael Brunner researches the molecular principles underlying the biological clock that synchronises the biorhythms of organisms with the 24-hour day-night-cycle.

Contact: michael.brunner@
bzh.uni-heidelberg.de

Proteintransportweges. FGF2 aber fehlt dieses Signal. Dennoch gelangt es vom Innern der Zelle nach draußen, um auf der Zelloberfläche die Signalketten zu initiieren, die den programmierten Zelltod blockieren. Wie kann das sein?

Unsere Untersuchungen zur Sekretion von FGF2 haben einen sehr ungewöhnlichen molekularen Mechanismus enthüllt: FGF2 wird direkt in die Peripherie der Zelle transportiert – es muss die begrenzenden Membranen des Endoplasmatischen Retikulums und des Golgi-Apparats nicht passieren. In der Zellperipherie interagiert FGF2 erstmals und direkt mit Proteinen, die sich an der Innenseite der Plasmamembran befinden. Nun kommt es zum entscheidenden Transportschritt: Es entsteht eine Pore, durch die FGF2 durch die Membran der Zelle hindurch in den extrazellulären Raum schlüpft.

Die Bildung dieser Pore wird von einem zentralen molekularen Schalter veranlasst, einem mehrfach phosphorylierten Membranlipid. Der Schalter zählt zur Klasse der Phosphoinositide und bewirkt, dass sich die Quartärstruktur von FGF2 durch die Bildung von Oligomeren verändert – Molekülen, die aus mehreren strukturell gleichen oder ähnlichen Einheiten (Monomere) aufgebaut sind. Das Ergebnis sind multimer, also aus mehreren Untereinheiten bestehende FGF2-Intermediate, die die Plasmamembran als Pore durchspannen. Auf der Außenseite der Membran angekommen, wird FGF2 von speziellen Bindungsmolekülen erwartet: Sie lösen die FGF2-Oligomere komplett aus der Membran heraus und wandeln sie zu „FGF2-Dimeren“ um. Diese aus zwei Monomeren bestehenden FGF2-Dimere sind es, die den programmierten Zelltod hemmen, indem sie Signaltransduktionskomplexe auf der gleichen Zelloberfläche (autokrine Signaltransduktion) oder der Oberfläche benachbarter Zellen (parakrine Signaltransduktion) bilden.

Die Poren, die von der Zelle eigens für FGF2 geschaffen werden, haben eine sehr kurze Lebenszeit: Der komplette FGF2-Transport dauert nur etwa 200 Millisekunden, wie wir mit Einzelmolekülstudien

„Ein Beispiel für die grundlegende Bedeutung molekularer Schalter für die zeitliche und räumliche Koordination komplexer zellulärer Prozesse ist die Steuerung des programmierten Zelltods.“

nachweisen konnten. Die sehr hohe Geschwindigkeit, mit der dieser Prozess abläuft, kann auch erklären, warum die Poren keinen messbaren Effekt auf die Lebensfähigkeit der FGF2-sezernierenden Zellen ausüben.

Neue Medikamente gegen Krebs

Der beschriebene Transportweg des von Tumorzellen sezernierten Überlebensproteins FGF2 zeigt Möglichkeiten auf, an denen Hemmstoffe ansetzen können, um diesen Prozess aufzuhalten. Unser Ziel ist es, solche Hemmstoffe zu identifizieren. Eines unserer Projekte ist bereits weit fortgeschritten: Es betrifft die Wechselwirkung, die FGF2 mit einem Enzym an der Innenseite der Plasmamembran eingeht. Dieses Enzym, die sogenannte Tec-Kinase, ist für das Ausschleusen von FGF2 aus der Zelle sehr wichtig: FGF2 wird von der Tec-Kinase phosphoryliert, das steigert die Effizienz des Transportprozesses.

Gemeinsam mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg ist es uns zwischenzeitlich gelungen, Hemmstoffe zu finden, mit denen die folgenschwere Interaktion von FGF2 mit der Tec-Kinase unterbunden und die Sekretion von FGF2 aus Tumorzellen eingeschränkt werden kann. Noch befinden sich unsere Wirkstoffe in einem frühen Entwicklungsstadium. Sie zeigen aber schon jetzt ein großes Potenzial als neuer medikamentöser Ansatz für eine effizientere Behandlung von Krebserkrankungen. Chancen erhoffen wir uns vor allem für künftige Kombinationstherapien der akuten Leukämie. ●

Biochemie-Zentrum der Universität Heidelberg

Das Biochemie-Zentrum der Universität Heidelberg (BZH) wurde 1996 als vierte zentrale wissenschaftliche Einrichtung der Universität gegründet. Es vereint die Aktivitäten in biochemischer Forschung und Lehre der Fakultäten für Biowissenschaften sowie Chemie und Geowissenschaften und der Medizinischen Fakultät Heidelberg. Ziel der Forschung am BZH ist es, ein detailliertes mechanistisches und strukturelles Verständnis molekularer Maschinen zu erhalten. Aktuell sind zwölf Forschungsgruppen am BZH angesiedelt sowie zwei Sonderforschungsbereiche: der SFB/TRR 83 „Molekulare Architektur und zelluläre Funktionen von Lipid/Protein-Komplexen“ und der SFB/TRR 186 „Molekulare Schalter in der Raum-Zeit-Kontrolle der zellulären Signaltransmission“. Geschäftsführender Direktor ist derzeit Prof. Dr. Walter Nickel.

www.bzh.uni-heidelberg.de