

Die Qualitätskontrolle von Transmembranproteinen beginnt am Ribosom

12.8.2026 - Débora Broch Trentini Schmidt, Anna Euteneuer | Universität zu Köln

Ribosomen, die Proteinfabriken unserer Zellen, haben Schwierigkeiten beim Zusammenbau großer Proteine in der Zellmembran / Veröffentlichung in „The EMBO Journal.“

Forschende des Center for Molecular Medicine Cologne und des Exzellenzclusters für Alternsforschung CECAD haben in einer biomedizinischen Untersuchung gezeigt, dass Ribosomen beim Aufbau großer, membranüberspannender Proteine vor einer ungewöhnlich großen Herausforderung stehen. Wenn die Proteinsynthese fehlschlägt, rekrutieren Ribosomen Faktoren der Qualitätskontrolle, um die dabei entstehenden defekten Proteine zu beseitigen. Diese Erkenntnisse werfen ein neues Licht auf die physiologischen Funktionen der Proteinqualitätskontrolle am Ribosom. Die Studie ist unter dem Titel 'Principles of ribosome-associated protein quality control during the synthesis of CFTR' in der Fachzeitschrift *The EMBO Journal* erschienen.

Proteine sind molekulare Maschinen, die nahezu alle zellulären Prozesse steuern und ausführen. Eine typische menschliche Zelle synthetisiert über 10.000 verschiedene Proteine; etwa ein Viertel davon sind Transmembranproteine, welche entscheidende zelluläre Prozesse ausführen, darunter Signaltransduktion, Zelladhäsion und den Transport verschiedener Moleküle in die Zelle und aus ihr heraus. Zellen setzen Tausende von Faktoren zur Qualitätskontrolle von Proteinen ein, um Proteine in der richtigen Form aufzubauen und zu erhalten sowie defekte Proteinvarianten zu eliminieren, da letztere dazu neigen, potenziell toxische Aggregate zu bilden – ein Merkmal vieler neurodegenerativer Erkrankungen.

Die sogenannte ribosomenassoziierte Proteinqualitätskontrolle (ribosome-associated quality control – RQC) spielt eine entscheidende Rolle dabei, Proteine gesund zu halten und ihre Funktionen zu gewährleisten. RQC wird aktiviert, wenn Ribosomen während der Übersetzung von Boten-RNA (mRNA) in Aminosäureketten ins Stocken geraten. Die dann entstehenden verkürzten Proteine sind oft dysfunktional. Sie hat daher die Aufgabe, die unvollständigen Proteine zu markieren und aus dem Kreislauf zu entfernen. Versagt diese wichtige Qualitätskontrolle, können sich potentiell toxische Proteine ansammeln. „Eine Störung der RQC führt zu Neurodegeneration und trägt zum systemischen Gesundheitsverfall im Alter bei. Obwohl die Funktionsweise des Signalwegs recht klar ist, fehlt uns noch ein umfassendes Verständnis der Ursachen für das ‚Festfahren‘ der Ribosomen, das die RQC auslöst“, sagt Projektleiterin Dr. Débora Trentini.

Die Zellmembran, die das Innere der Zelle von der Umgebung trennt, besteht aus fettartigen Lipiden. Transmembranproteine weisen bestimmte chemische Eigenschaften auf, die es ihnen ermöglichen, sich in dieser Lipidumgebung statt im wässrigen Zellinneren anzusiedeln. „Unsere Forschungsgruppe hat nun gezeigt, dass Transmembranproteine, die sich durch besondere biochemische Eigenschaften auszeichnen, von Natur aus schwer zu synthetisieren sind: Einige der Ribosomen, die stark hydrophobe Proteinsegmente generierentranslatieren, bleiben stecken und schließen den begonnenen Vorgang nie ab. Der RQC-Signalweg markiert diese unvollständig übersetzten Proteine bereits vor dem Verlassen des Ribosoms zur Entsorgung und begrenzt somit

ihre toxischen Auswirkungen.“ Die neuen Erkenntnisse decken ein inhärentes Risiko dieses essenziellen Prozesses auf und werfen ein neues Licht auf die physiologischen Funktionen der Proteinqualitätskontrolle am Ribosom.

Das Ergebnis birgt auch Potential für die Behandlung genetischer Krankheiten, da viele von ihnen auf Mutationen in Transmembranproteinen zurückzuführen sind. Darunter ist etwa die Mukoviszidose, eine Erbkrankheit, die zu Fehlfunktionen in mehreren Organen führt. Sie wird durch eine Funktionsstörung des Chloridtransporters CFTR verursacht. Dieser Vorgang trägt dazu bei, den Salzhaushalt, den Wasserhaushalt und die Schleimfeuchtigkeit in Organen wie der Lunge, der Bauchspeicheldrüse und dem Darm zu regulieren. “Wir wollten untersuchen, ob der Translationsvorgang von CFTR ebenfalls zum Stillstand neigt und, wenn ja, ob krankheitsassoziierte Mutationen und medikamentöse Therapien gegen Mukoviszidose diesen Prozess beeinflussen“, sagt Dr. Tom Oldfield, Erstautor der Studie.

Um zu messen, wie viele Ribosomen die CFTR-Translation erfolgreich abschließen, entwickelte das Team eine künstliche CFTR-mRNA, die ein grünes und ein rotes Fluoreszenzprotein enthält, die jeweils vor und hinter der CFTR-Kodierungssequenz positioniert sind. Dieser ‘Reporter’ wurde anschließend in kultivierte menschliche Zellen eingebracht. Wenn ein Ribosom die gesamte Botschaft ohne Unterbrechung zusammenbaut, erzeugt die Zelle gleiche Mengen an grüner und roter Fluoreszenz. Geraten Ribosomen jedoch während der CFTR-Translation ins Stocken, wird nur das grüne Protein gebildet, was im Verhältnis zu einem stärkeren grünen Signal führt. Mit dieser Methode beobachtete das Team, dass ein kleiner Teil der CFTR-Translationsvorgänge während der Translation zum Stillstand kommt, unabhängig vom Vorhandensein krankheitsassoziiierter Mutationen oder von Medikamenten gegen Mukoviszidose. Dies deutet darauf hin, dass Translationsstillstand und die Aktivierung der RQC im Kontext der Krankheit grundsätzlich die Konzentration der CFTR-Chloridkanäle begrenzen könnten. Die Studie ebnet den Weg für zukünftige Forschungen zu Interventionen, die Ribosomen dabei helfen könnten, die Herausforderung membranüberspannender Proteinsegmente zu bewältigen.

Die Arbeit wurde von der Fritz-Thyssen-Stiftung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Sonderforschungsbereichs SFB 1678 “Systemische Konsequenzen von Fidelitätsänderungen in der mRNA- und Proteinbiosynthese“, dem CMMC und dem Köln Fortune Programm unterstützt.

Inhaltlicher Kontakt:

Dr. Débora Broch Trentini Schmidt

d.trentini(at)uni-koeln(dot)de

Presse und Kommunikation:

Dr. Anna Euteneuer

+49 221 470 1700

a.euteneuer@verw.uni-koeln.de

Veröffentlichung:

<https://link.springer.com/article/10.1038/s44318-026-00883-0>

<https://uni-koeln.de/universitaet/aktuell/meldungen/meldungen-detail/die-qualitaetskontrolle-von-transmembranproteinen-beginnt-am-ribosom>