

Müllentsorgung in der Zelle: Struktur, Funktion und medizinische Bedeutung des zentralen Eiweißhäckslers

Meine Forschung hat zum Ziel die atomaren Strukturen von Biomolekülen zu bestimmen und daraus Erkenntnisse über deren Funktion und Wirkungsweise abzuleiten. Den Aufbau von Molekülen zu visualisieren und deren biochemisches Zusammenspiel zu verstehen macht wissenschaftliche Ergebnisse für mich direkt greifbar. Zudem fasziniert es mich wie die Natur aus nur 20 verschiedenen Bausteinen, den sogenannten Aminosäuren, eine schier unbegrenzte Anzahl von verschiedenen funktionalen Eiweißen hervorbringt. Ähnlich einer Perlenschnur besteht jede Eiweißkette aus etwa 50-1000 Aminosäuren, die in einer einzigartigen in der DNA gespeicherten Reihenfolge aneinander gereiht werden. Nur die richtige Zusammensetzung führt dazu, dass sich die Eiweißketten in eine bestimmte dreidimensionale Form winden und z. B. als Strukturprotein in der Haut oder als Verdauungsenzym funktionsfähig werden. Um Proteine und ihre drei-dimensionale Struktur jedoch sichtbar machen zu können, nutze ich die Methode der Röntgenkristallographie. Dabei werden die Eiweißketten dazu gebracht sich regelmäßig aneinander zu reihen und so ein kristallines Gitter zu formieren. Dieses kann man mit Hilfe von Röntgenstrahlung untersuchen und so Rückschlüsse auf den molekularen Aufbau der Einzelmoleküle ziehen. Die Strukturanalyse von Eiweißen erfordert eine Vielzahl von molekularbiologischen, biochemischen, physikalischen und computertechnischen Methoden – eine Kombination, die mich aufgrund ihrer Vielseitigkeit von Anfang an begeistert hat.

Seit Beginn meiner Doktorarbeit beschäftige ich mich aber zudem mit der Frage wie die Zelle molekularen Eiweißabfall entsorgt. Proteine erleiden mit der Ausübung ihrer Funktion Verschleißerscheinungen und müssen somit regelmäßig erneuert werden. Da ihre Herstellung viel Energie benötigt, hat sich im Laufe der Evolution ein ausgeklügeltes Entsorgungs- und Recyclingsystem entwickelt.

Das Herzstück dieser Maschinerie ist ein in molekularen Dimensionen gigantischer zylinderförmiger Häcksler, das sogenannte 20S Proteasom. In seinem Inneren besitzt der Schredder drei verschiedene molekulare Messer – ähnlich einem Gemüsehobel mit mehreren Einsätzen. Diese Klingen dienen zum Zerkleinern des molekularen Abfalls. Dabei entstehen kleinere Bruchstücke von 8-10 Aminosäuren. Die Zelle kann

diese Teilstücke wiederum in ihre Einzelkomponenten zerlegen und für den Wiederaufbau von neuen und funktionsfähigen Eiweißketten nutzen. Alternativ können die Bruchstücke aber auch auf der Zelloberfläche an die Umgebung präsentiert werden. Das Immunsystem kann diese so erkennen und den Gesundheitszustand der entsprechenden Zelle überprüfen. Finden sich Fragmente von Krankheitserregern, z. B. Viren, auf der Zelloberfläche, so liegt eine Infektion vor. Um eine Ausbreitung der Krankheit auf benachbartes Gewebe zu verhindern, tötet das Immunsystem in Folge die infizierte Zelle ab.

Das gerade beschriebene zentrale Müllentsorgungs- und Recyclingsystem ist essentiell für das Überleben jeder Körperzelle und besitzt enorme medizinische Bedeutung. So nutzt man die absolute Notwendigkeit des Proteasoms seit mehr als 10 Jahren für die Therapie von bestimmten Blutkrebsarten aus. Blutkrebszellen vermehren sich schnell und häufen dabei große Mengen molekularen Eiweißabfall an. Blockiert man den zentralen Eiweißschredder kann die Krebszelle ihren Abfall nicht recyceln und sie stirbt daran. Wie aber kann man das Mahlwerk lahmlegen?

Für ein gezieltes Ausschalten des Häckslers ist es notwendig seinen atomaren Aufbau zu kennen und zu verstehen. Vor mehr als 20 Jahren führte deshalb Prof. Dr. Robert Huber, Akademie-Mitglied und Nobelpreisträger, mit seinen Mitarbeitern erste Röntgenbeugungsexperimente an Proteasom-Partikeln durch. Diese Arbeiten führten zur Beschreibung der drei-dimensionalen Struktur des zentralen Eiweißschredders und legten den Grundstein für ein gezieltes Abschalten der Müllzerlegungsmechanik. Da man nun die genaue Beschaffenheit des Häckslers und seiner Messer kannte, konnten Chemiker passgenaue Moleküle entwickeln, um ähnlich dem Schlüssel-Schloss-Prinzip das Proteasom und seine Aktivität zu blockieren. 2003 wurde ein erster Hemmstoff der zentralen Eiweiß-Abbaumaschinerie für die klinische Behandlung von Blutkrebs zugelassen und das Medikament entwickelte sich innerhalb kürzester Zeit zum Blockbuster mit einem jährlichen Umsatz von mehr als 1 Mrd US Dollar.

Spätere Studien ergaben, dass das Prinzip der Müllentsorgung in allen Zellen identisch ist – jedoch leichte Variationen aufweist. So besitzen Zellen des Immunsystems z. B. einen etwas abgewandelten Häcksler mit anderen Schneidewerkzeugen, das sogenannte Immunoproteasom. Das veränderte Messersystem führt dazu, dass der Müll in andere Bruchstücke zerlegt wird. Die so entstehenden Fragmente eignen sich besser für die Präsentation auf der Zelloberfläche und unterstützen die Eliminierung von Krankheitserregern durch das Immunsystem. Ist diese Regulation jedoch fehlerhaft, kann es zu Autoimmunerkrankungen kommen. Ähnlich wie im Fall einer Infektion mit Krankheitserregern schütten Immunzellen Botenstoffe aus, die das Immunoproteasom und damit das gesamte Immunsystem stimulieren. Allerdings handelt es sich bei einer Autoimmunerkrankung um einen Fehlalarm des Immunsystems, sodass dieses nicht nur virusinfizierte Zellen abtötet, sondern irrtümlicherweise auch gesundes Körpergewebe angreift. Die Folge sind chronische Entzündungen und langfristige Organschäden. Beispielsweise werden bei Diabetes mellitus Typ I die Insulin-produzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse, bei Rheuma das Bindegewebe der Gelenke und bei multipler Sklerose das zentrale Nervensystem vom eigenen Immunsystem angegriffen und zerstört.

Aktuelle therapeutische Ansätze zielen vor allem darauf ab die überschießenden Immunreaktionen sowie die Freisetzung von entzündlichen Botenstoffen einzudämmen. 2009 änderte sich dies mit der Veröffentlichung eines chemischen Moleküls, das selektiv die Müllzerkleinerungsmaschinerie der Immunzellen blockiert. Warum der Wirkstoff jedoch nur das Schnittwerkzeug der Immunzellen hemmt und nicht das aller Körperzellen konnte zum damaligen Zeitpunkt nicht erklärt werden. Basierend auf diesen Erkenntnissen bestimmte ich 2012 zusammen mit meinem Doktorvater Prof. Dr. Michael Groll von der Technischen Universität München sowie Prof. Dr. Marcus Groettrup von der Universität Konstanz die atomare Struktur des Immunoproteasoms und legte so die Grundlage für die Entwicklung spezifischer Hemmstoffe. In den darauffolgenden Jahren setzte sowohl die Industrie als auch die Wissenschaft viel Kraft und Geld in die Entwicklung von Molekülen, die ausschließlich das Müllrecyclingsystem der Immunzellen nicht aber das jeder einzelnen Körperzelle angreifen. Zudem wurden weitere feine Unterschiede zwischen den verschiedenen Messerblöcken der Proteasomen festgestellt, die für die selektive Blockade genutzt werden können. Mittlerweile steht eine ganze Reihe an spezifischen Wirkstoffen zur

Verfügung und eine von der Industrie entwickelte Verbindung wird gegenwärtig in klinischen Versuchen untersucht. Damit wird verhindert, dass Zellen absterben und überschießende Immunantworten entstehen. Da jeder Häcksler aber drei verschiedene Messer zum Zerkleinern von Proteinen besitzt, bleibt zu testen, welche Kombination davon blockiert werden muss um den jeweils gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen.

Neben dem Immunoproteasom besitzt der Mensch aber noch einen weiteren Typ von Häcksler. Er findet sich in speziellen Zellen der Thymusdrüse und spielt eine wesentliche Rolle für die Entwicklung eines gesunden Immunsystems. Das Proteasom der Thymusdrüse unterscheidet sich von dem der Immunzellen in nur einem Messertyp. Dieser ist jedoch einzigartig und bisher kaum untersucht. Gegenwärtig unternehme ich im Rahmen meines Projektes im Jungen Kolleg entsprechende röntgenstrukturelle sowie biochemische Untersuchungen, um langfristig die Entwicklung einer chemischen Substanz zur Hemmung des Eiweißabbausystems in Zellen der Thymusdrüse voranzutreiben.

Abgesehen von den verschiedenen Messersystemen besitzt die Zelle noch andere Möglichkeiten die Müllentsorgung zu regulieren. Beispielsweise kontrollieren spezielle Eiweiße den Zugang in den Schredder und nehmen Einfluss auf die Geschwindigkeit des Müllabbaus sowie die Länge und Art der entstehenden Spaltprodukte. Einige dieser Regulatoren steigern so die Aktivität des Proteasoms. Ihre strukturelle Untersuchung verbessert das Verständnis der Proteinabbaumaschinerie und unterstützt die zukünftige Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson. Diese Krankheiten entstehen, da in alternden Zellen die Aktivität des Müllentsorgungssystems sinkt und sich insbesondere in Nervenzellen im Gehirn schädliche Eiweißablagerungen anhäufen.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Visualisierung von Biomolekülen essentiell dafür ist ihre Funktionsweise und ihr Zusammenwirken mit anderen Eiweißen in der Zelle zu verstehen. Wie am Beispiel des Proteasoms erörtert, bilden diese strukturellen Erkenntnisse die Grundlage für die Entwicklung von künstlichen chemischen Substanzen um gezielt biologische Prozesse zu beeinflussen und so krankhaften zellulären Entwicklungen entgegenzuwirken.