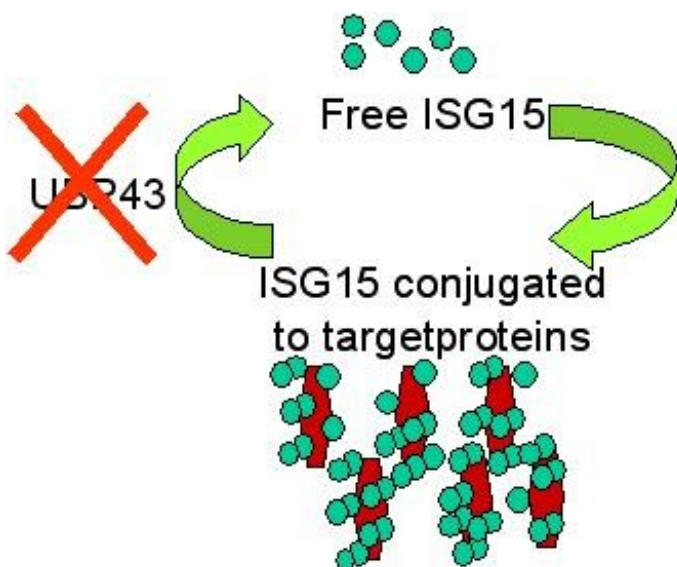


Mehr als nur Müllentsorger

Falsch gefaltete Eiweiße muss eine Zelle schnell aus dem Verkehr ziehen – diese Funktion schien lange die Hauptaufgabe des Enzyms Ubiquitin und seiner Verwandten zu sein. Inzwischen ist klar, dass Ubiquitin und ubiquitinähnliche Proteine auch maßgeblich in die Signalnetzwerke einer Zelle eingreifen. Dr. Klaus-Peter Knobeloch und seine Mitarbeiter am Neurozentrum Freiburg untersuchen die molekularen Komponenten eines ubiquitinähnlichen Systems, das mit dem Immunsystem gekoppelt ist. Fehlen Teile dieses Gefüges, dann sind zum Beispiel schwere Gehirnschäden die Folge.

Ubiquitin ist ein bisschen wie ein Zettel, der während eines Umzugs auf aussortierte Möbelstücke gehängt wird. In der Zelle markiert es kaputte Eiweiße, die nicht mehr repariert werden können. Proteine mit einer Ubiquitinmarkierung gelangen in die Proteasomen – die Müllschlucker der Zelle – und werden dort zerkleinert. Aber das Ubiquitin-Protein kann noch mehr: einzelne Moleküle hängen sich auch an Eiweiße, um ihre Funktion zu verändern. Ähnliches gilt für die ubiquitinähnlichen Proteine, die dem Ubiquitin in der Struktur wichtiger Domänen gleichen. Eines davon ist das Interferon Stimulierte Gen 15 (ISG15). Die Zelle produziert es, wenn sie von außen ein Interferon-Signal erhält. Interferon ist eines der wichtigsten Alarmmoleküle des Immunsystems, das Zellen zum Beispiel nach Eindringen eines Erregers in Abwehrhaltung versetzt und an der Abwehr von Viren und Tumoren beteiligt ist.

Ein wichtiger Gegenspieler



Die Modifikation von Proteinen durch ISG15 ist ein Prozess, der rückgängig gemacht werden kann. Fehlt jedoch der Vermittler USP43, dann ist dieser Schritt nicht mehr möglich.

© Dr. Klaus-Peter Knobeloch

Dr. Klaus-Peter Knobeloch und sein Team am Lehrstuhl für Neuropathologie von Prof. Dr. Marco Prinz am Neurozentrum der Universitätsklinik Freiburg beschäftigen sich schon seit längerem mit den einzelnen Komponenten des ISG15-Systems. Sie tun dies im Gegensatz zu vielen anderen Gruppen jedoch nicht nur auf der rein biochemischen oder zellulären Ebene, sondern haben auch immer den ganzen Organismus im Blick. Aus diesem Grund untersuchen sie verschiedene Mäusestämme, in denen Teile des Systems fehlen. Die molekularen Mitspieler sind zahlreich, denn ubiquitinähnliche Proteine können sich nicht selbstständig an ihre Zielmoleküle hängen. Sie benötigen dazu Enzyme, die als Ligasen bezeichnet werden. Mindestens drei Kategorien dieser Helfer sind normalerweise nötig, damit Ubiquitin auf ein Protein übertragen werden kann. Ähnliches gilt auch für ISG15. Damit eine solche Modifikation nicht endgültig ist und das System regulierbar bleibt, gibt es auch Gegenspieler zu den Ligasen, sogenannte Deconjugasen, die Ubiquitin oder ISG15 von ihren Zielmolekülen wieder abspalten. Eine solche Deconjugase ist im Falle von ISG15 die Ubiquitin Isopeptidase 43 (USP43). Auch sie wird durch Interferon aktiviert, wie alle anderen Komponenten des Systems.

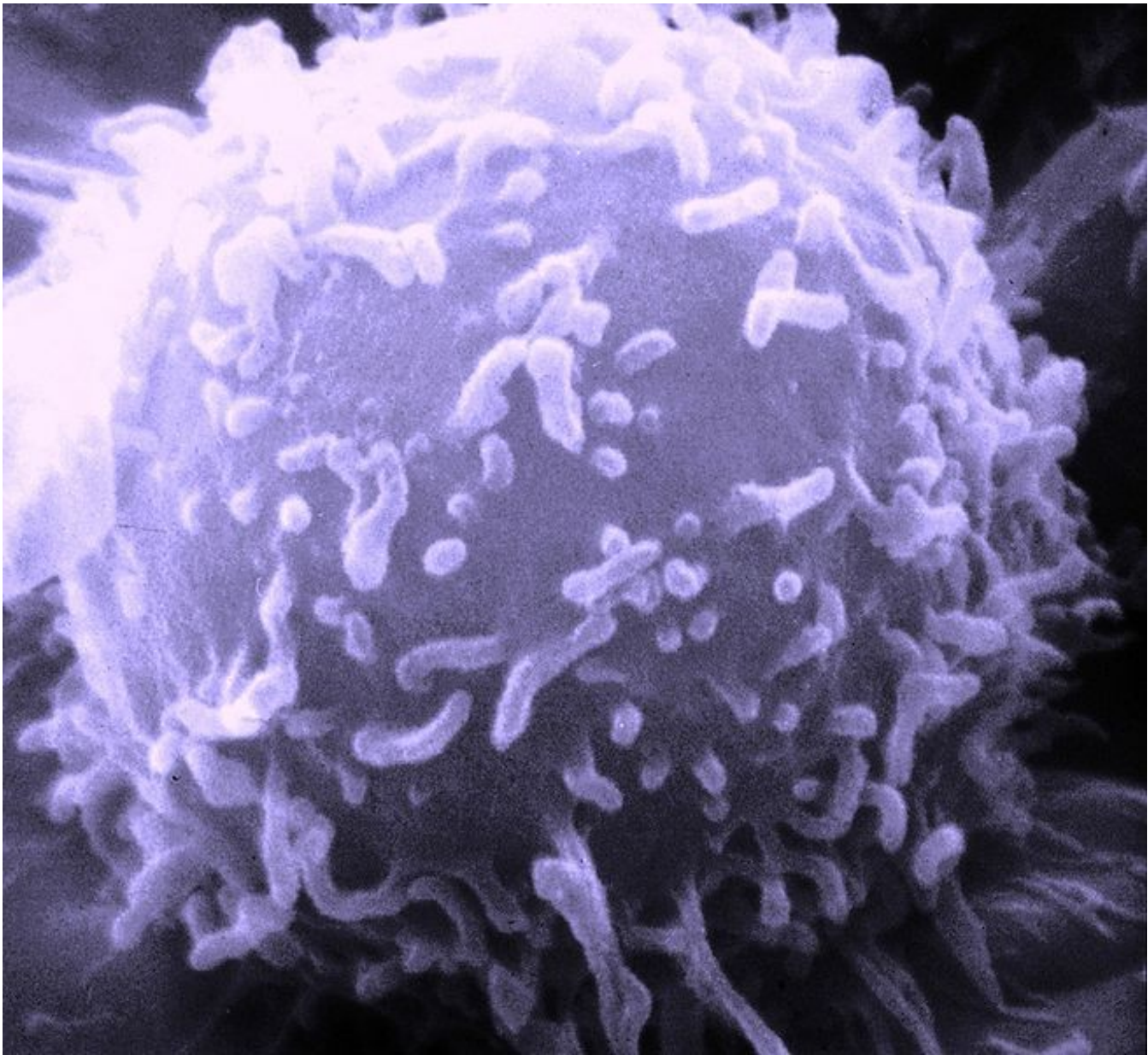
Wie wichtig USP43 ist, zeigen Versuche an Mäusen, denen das Molekül fehlt. „Diese Tiere sterben relativ früh“, sagt Knobeloch. „Zuvor entwickeln sie aber noch schwere Gehirnschäden.“ Die naheliegende Erklärung war eigentlich: Die Schäden treten auf, weil USP43 seine Balancefunktion nicht mehr ausüben kann. Weil das ubiquitinähnliche Protein ISG15 nicht mehr abgespalten wird, reichern sich bei den Mäusen modifizierte Proteine an.

Knobeloch und sein Team untersuchten diese Hypothese, indem sie Mäusestämme züchteten, die zusätzlich zum USP43-Defekt auch kein ISG15 mehr produzieren konnten. Bei solchen Tieren müsste der Überschuss an modifizierten Proteinen wieder ausgeglichen sein, die Störungen dürften nicht mehr auftreten. Dies war aber keinesfalls so. Die Mäuse hatten immer noch Gehirnanomalien und starben immer noch sehr früh. „Dieses Experiment zeigt, dass USP43 unabhängig von ISG15 noch andere Funktionen haben muss“, sagt Knobeloch. „Aber welche?“ Erste Experimente deuten an, dass USP43 eine wichtige Rolle beim Ausschalten von Interferon-Signalen spielt. Es greift also in die molekularen Kommunikationsnetzwerke von Immunzellen und ihren Zielstrukturen ein.

Eine Rolle bei Autoimmunerkrankungen?

Knobelochs Team und Kooperationspartner aus den USA haben auch zeigen können, dass eine Verbindung zwischen dem gesamten ISG15-System und der Virusabwehr besteht. Fehlt zum Beispiel ISG15, dann können Mäuse sich nicht mehr so gut gegen Influenza- oder Herpesviren wehren. Wie die einzelnen Proteine mit dem Interferonsystem verbunden sind und in welchen Zelltypen das vor allem wichtig ist, wollen Knobeloch und seine Mitarbeiter in der Zukunft untersuchen. Hierzu sind sie unter anderem auch an einem Schwerpunktprogramm der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) zu Ubiquitinähnlichen Proteinen beteiligt. In diesem Zusammenhang stellen sie den anderen Teilnehmern auch ihr Knowhow im Bereich der Herstellung von Knockout-Mäusen zur Verfügung.

Wie hilfreich diese Techniken sind, zeigen auch Experimente der Freiburger an einem Molekül, das



Ein T-Lymphozyt im Rasterlektronenmikroskop: In diesen Zellen des Immunsystems schalteten die Freiburger Forscher um Dr. Klaus-Peter Knobeloch die Ubiquitin Isopeptidase 8 (USP8) aus.
© Dr. Triche, National Cancer Institute

ein Gegenspieler der klassischen Ubiquitin-Modifikation ist. Es handelt sich dabei um die Ubiquitin Isopeptidase 8 (USP8), die Ubiquitin von bestimmten Zielmolekülen wieder abspalten kann. Knobeloch und seine Mitarbeiter haben sogenannte konditionale USP8-Knockouts hergestellt - also Mäuse, bei denen sie das Molekül durch Umlegen eines bestimmten molekularen Schalters gezielt in bestimmten Zelltypen oder zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Entwicklung abschalten können. Auf diese Weise löschten sie USP8 zum Beispiel in den T-Zellen aus, die eine wichtige Rolle im Immunsystem spielen. Mäuse mit diesem Defekt entwickelten entzündliche Darmerkrankungen, die durch eine Überreaktion des Immunsystems im eigenen Gewebe ausgelöst wurden und in ähnlicher Form auch beim Menschen vorkommen. Eine Störung des Systems könnte also auch bei humanen Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielen. „Der Weg zu potenziellen Therapieansätzen ist allerdings sehr weit“, sagt Knobeloch. „Wir müssen noch viele Aspekte verstehen lernen.“ Allein einen spezifischen Knockout-Stamm herzustellen, dauert rund zwei Jahre. Eine Vernetzung der verschiedenen Forschergruppen in dem DFG-Schwerpunktprojekt kann da nur hilfreich sein.

Fachbeitrag

22.09.2009

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Klaus-Peter Knobeloch

Universitätsklinik Freiburg

Neuropathologie

Breisacher Str.64

79106 Freiburg

Tel.: +49 761/270-5107

Fax: +49 761/270-5050

Email: klaus-peter.knobeloch(at)uniklinik-freiburg.de

▶ [Uniklinik
Freiburg](#)