Körpereigenes Recycling

Körpereigenes Recycling

Forscher entdecken "molekulare Notbremse", die die Selbstverdauung reguliert
In Notzeiten geht es an die eigene Substanz: Bekommen Zellen nicht genug Nährstoffe, verdauen sie verstärkt eigene Bestandteile und recyceln sie für ihren Stoffwechsel. Dieser Prozess, Autophagie genannt, spielt auch für die Immunabwehr eine Rolle. Dann wird die Verdauungsmaschinerie allerdings zu einem anderen Zweck angeworfen: Sie eliminiert eingedrungene Krankheitserreger. Forscher um Prof. Ingo Schmitz vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) haben jetzt herausgefunden, dass eine "molekulare Bremse" die Autophagie regulieren muss, damit sie nicht aus dem Ruder läuft. Ihre Ergebnisse veröffentlichten sie in der Fachzeitschrift Cell Death
 Differentiation.
Fast alles, was in einer Zelle stattfindet, wird biochemisch genau geregelt - auch die Autophagie. So stellt die Zelle sicher, dass Prozesse dann ablaufen, wenn sie benötigt werden, und wieder abgeschaltet werden, wenn kein Bedarf mehr besteht. "In der Zelle gibt es ein Netzwerk von Molekülen, zwischen denen Informationen weitergegeben werden", sagt Ingo Schmitz, Leiter der Arbeitsgruppe "Systemorientierte Immunologie und Entzündungsforschung" am HZI und Professor an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. "Es gleicht dem U-Bahn-Netz einer großen Stadt." Relativ leicht zu untersuchen sind für Wissenschaftler allerdings oft nur Start und Ziel einer "zellulären U-Bahn-Linie". Schwieriger ist es, die Zwischenstationen zu erforschen. Weil hier aber andere Linien kreuzen und sich gegenseitig beeinflussen, ist es für Forscher sehr spannend, alle Moleküle in einem solchen Signalweiterleitungsprozess zu entschlüsseln. Das hilft ihnen auch, Krankheiten besser zu verstehen, bei denen diese Informationswege gestört sind.
Was in den späteren Phasen der Autophagie auf molekularer Ebene geschieht, war bislang weitgehend unbekannt. Schmitz hat nun zusammen mit einem Team von Forschern des HZI, der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, der Universität Tübingen und der Temple University School of Medicine in Philadelphia, USA, einen Teil des molekularen U-Bahn-Plans entschlüsselt.
Unter dem Mikroskop können Forscher beobachten, dass größere Zellbestandteile, die zerlegt und wiederverwertet werden sollen, von einem Bläschen, dem sogenannten Autophagosom, umhüllt werden. Dieses verschmilzt mit einem weiteren Bläschen, das den Bläscheninhalt verdaut. "Die Autophagie ist ein Überlebensmechanismus, damit die Zelle bei Hungerzuständen Nährstoffe bekommt", erläutert Schmitz.
Die Wissenschaftler nutzten für ihre Studien Zellen, in denen sie bestimmte Moleküle und die Autophagosomen anfärbten. So konnten sie mikroskopisch beobachten, welche Moleküle die Bildung der Verdauungsbläschen regulieren. Um die Selbstverdauung anzukurbeln, ließen sie die Zellen hungern oder simulierten eine Infektion. Dabei entdeckten sie, dass die Zelle gleichzeitig auch Moleküle anschaltet, die die Autophagie hemmen -"wie eine Notbremse, die auf die Autophagie wirkt, damit diese nicht überhandnimmt", beschreibt Schmitz das Phänomen. Solche hemmenden Rückkoppelungswege sind in der Zelle nichts Ungewöhnliches, oftmals verhindern sie überschießende Reaktionen.
Den Forschern gelang es, die Bestandteile dieses Rückkoppelungsweges zu identifizieren: Eine Schlüsselrolle spielt dabei ein Protein namens p38. Die Wissenschaftler waren besonders überrascht, als sie dieses Protein auf der Oberfläche der Autophagosomen entdeckten. Normalerweise befindet es sich im Zellkern, wo es angeschaltet wird, wenn die Zelle Stress erfährt. Auf den Autophagosomen erfüllt p38 eine andere Aufgabe: Es verändert ein weiteres Molekül, Atg5 genannt, so dass dieses den letzten Schritt der Autophagie, die Bildung des Verdauungsbläschens blockiert. Die Autophagie wird gehemmt und die Zellen ziehen die "molekulare Notbremse".
Tun sie das nicht, können Krankheiten entstehen: So sind beispielsweise fehlerhafte Moleküle der Atg-Familie für die Darmentzündung Morbus Crohn mitverantwortlich. "Wie wichtig die gezielte Steuerung der Autophagie ist, sehen wir daran, dass Mäuse, die kein Atg5 haben, direkt nach der Geburt an Nährstoffmangel sterben", betont Ralf Höcker, einer der Erstautoren der Studie. Wie so oft ist es auch hier wichtig, die richtige Balance zu finden, in diesem Fall zwischen zu viel und zu wenig Selbstverdauung.
Originalpublikation
Phosphorylation of Atg5 by the Gadd45ß-MEKK4-p38 pathway inhibits autophagy
Eric Keil, Ralf Höcker, Marc Schuster, Frank Essmann, Nana Ueffing, Barbara Hoffman, Dan A. Liebermann, Klaus Pfeffer, Klaus Schulze-Osthoff, Ingo Schmitz
Cell Death
 Differentiation 2012
2012; doi:10.1038/cdd.2012.129
 http://www.nature.com/cdd/journal/vaop/ncurrent/abs/cdd2012129a.html
Die Arbeitsgruppe "Systemorientierte Immunologie und Entzündungsforschung" erforscht molekulare Prozesse in Immunzellen, die diese tolerant gegenüber dem eigenen Körper machen. Dazu zählt vor allem das "Selbstmordprogramm" Apoptose.
Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:
Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen Wissenschaftler die Mechanismen von Infektionen und ihrer Abwehr. Was Bakterien oder Viren zu Krankheitserregern macht: Das zu verstehen soll den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern.
 www.helmholtz-hzi.de
Die Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Einer der Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg ist "Immunologie einschließlich Molekulare Medizin der Entzündung". Ziel ist die Entwicklung neuer Therapien und die Umsetzung für den Patienten.
 www.uni-magdeburg.de

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH
Inhoffenstraße 7
D-38124 Braunschweig
Tel 0531 6181-1401
Fax 0531 6181-1499<img src="http://www.pressrelations.de/new/pmcounter.cfm?n_pinr_=510709" width="1" height="1">

Pressekontakt

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)

38124 Braunschweig

Firmenkontakt

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)

38124 Braunschweig

Der Schwerpunkt unserer Arbeit ist die Erforschung von Krankheitserregern, die entweder medzinisch relevant, oder als Modelle für die Erforschung von Infektionsmechanismen dienen können. Träger des Zentrums sind die Bundesrepublik Deutschland und das Land Niedersachsen.Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung beschäftigt rund 600 Mitarbeiter aus über 40 Ländern und verfügt über einen Jahresetat von rund 47 Millionen Euro. Das Institut ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der größten Wissenschaftsorganisation Deutschlands