

Autoimmunerkrankungen

Der Schlüssel liegt im Bauplan

Proteine nehmen in Zellen unterschiedlichste Funktionen wahr: Als Strukturproteine stabilisieren sie diese und verleihen ihnen ihre Form. Als Enzyme wiederum stellen sie all die molekularen Maschinen dar, die zusammen den Zellstoffwechsel bewerkstelligen. Einer dieser biochemischen Akteure ist das Immunoproteasom: Ähnlich einem Nano-Schredder zerlegt das Molekül andere Proteine in kleine Bruchstücke. Werden diese Eiweißteile vom Immunsystem als «körperfremd» erkannt, wird die Zelle vernichtet. Bei Autoimmunerkrankungen wie Rheuma ist dieser Prozess ausser Kontrolle geraten, sodass das Immunsystem fälschlicherweise körpereigenes Gewebe angreift. Eine Hemmung des Immunoproteasoms könnte hier Abhilfe schaffen. Da jedoch dessen atomare Struktur bislang nicht bekannt war, gestaltete sich die Suche nach Wirkstoffen schwierig. Die Biochemikerin Eva Maria Huber hat nun im Rahmen ihrer Dissertation einen Durchbruch erreicht: Zusammen mit ihrem Doktorvater Michael Groll, Professor für Biochemie an der Technischen Universität München (TUM), und Immunologen der Universität Konstanz ist es ihr gelungen, die Struktur des Immunoproteasoms

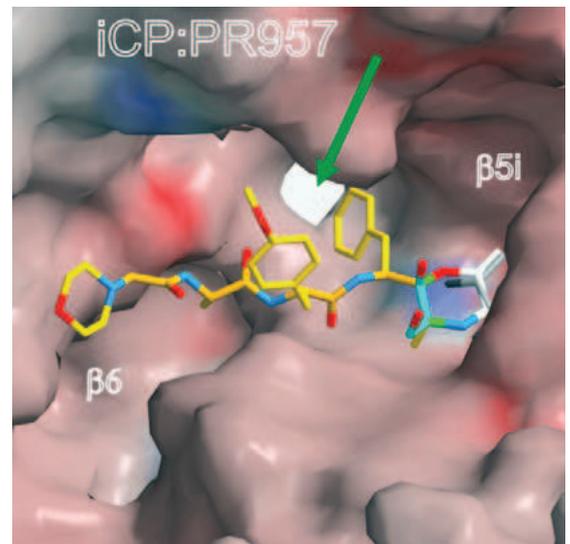
mithilfe von Messungen am Paul Scherrer Institut aufzuklären.

Gestörtes Gleichgewicht

Das Immunoproteasom ist eine spezialisierte Form des normalen, sogenannten «konstitutiven» Proteasoms. Dieses spielt in den Zellen des Körpers eine lebenswichtige Rolle: Ähnlich einer Recyclinganlage zerlegt es nicht mehr benötigte oder defekte Proteine in kleinere Stücke, sodass diese wiederverwertet werden können. Als wichtiger Partner des Immunsystems produziert das Immunoproteasom vermehrt Eiweißbruchstücke, die dem Immunsystem als sogenannte «Antigene» an der Zelloberfläche präsentiert werden. Handelt es sich dabei um ein Fragment eines körperfremden Eiweisses, etwa von einem zuvor eingedrungenen Virus, wird die infizierte Zelle vom Immunsystem vernichtet.

Bei manchen Krebsarten sowie bei Autoimmunerkrankungen wie Rheuma, Diabetes

Typ I und Multipler Sklerose ist das Gleichgewicht zwischen den beiden Proteasom-Typen zugunsten des Immunoproteasoms verschoben. Blockiert man das Immunoproteasom, kann das korrekte Gleichgewicht wieder hergestellt und die Krankheit behandelt werden. Ein bereits bekanntes Molekül, das eine solche Blockierung bewerkstelligen kann, ist der Wirkstoff



Bindung eines Hemmstoffs des Immunoproteasoms in die Bindungstasche der Immunoproteasom-Untereinheit LMP7.



PR-957 (ONX 0914). «PR-957 ist ein vielversprechender Proteasom-Inhibitor, der spezifisch das Immuno- und nicht das konstitutive Proteasom hemmt», erklärt Huber. «Warum das Molekül das tut, war jedoch völlig unbekannt. Das Ziel meiner Doktorarbeit war, die Ursache für diese Selektivität mithilfe der Röntgenstrukturanalyse am PSI zu bestimmen.»

Das PSI stellt Gastforschern an der Synchrotron Lichtquelle Schweiz SLS drei Messplätze für die Röntgenstrukturanalyse von Biomolekülen zur Verfügung. Dabei werden die Moleküle in einer regelmässigen Kristallstruktur angeordnet und mit Synchrotronlicht durchleuchtet. Aus der Beugung des Lichts lässt sich dann der Aufbau der Moleküle bestimmen. Für eine solche Strukturanalyse sind jedoch grosse Mengen Immunoproteasom in hoher Reinheit nötig. Groll kontaktierte deshalb Marcus Groettrup, Inhaber des Lehrstuhls für Immunologie der Universität Konstanz und Leiter des Biotechnologie Instituts Thurgau (BITg) in Kreuzlingen. Die Konstanzer und Thurgauer Forscher hatten bereits Erfahrung gesammelt mit der Gewinnung des Immunoproteasoms aus Mäusen. «Wir waren daher zum Versuch bereit, geeignete Prä-

parate in ausreichender Menge und Reinheit für die Kristallisation zur Verfügung zu stellen», erläutert Michael Basler, Immunologe am BITg.

Ein Baustein macht den Unterschied

Der Versuch glückte: Basler schickte die gereinigten Proben nach München, und Huber machte sich daran, geordnete Kristalle zu erhalten, die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet sind. Nach neunmonatigem Experimentieren und fünf intensiven Messaufenthalten an der SLS schafften es Huber und Groll schliesslich, den exakten Aufbau sowohl des Immunoproteasoms als auch des konstitutiven Proteasoms der Maus zu beschreiben.

Mehr noch: Beide Strukturen bestimmten die Wissenschaftler jeweils mit und ohne gebundenen Hemmstoff PR-957. «Wir konnten nun zum ersten Mal auf atomarer Ebene zeigen, wie der Wirkstoff an beiden Proteasom-Typen angreift und so erklären, warum er nur das Immunoproteasom blockiert», resümiert Groll. Im Mittelpunkt steht ein einziger Proteinbaustein, die Aminosäure Methionin. Sie bestimmt massgeblich die Form der Bindetaschen in beiden Proteasom-Varianten und be-

einflusst somit deren Schnittpräferenz. Kleine Unterschiede in der Umgebung des Methionins sorgen dafür, dass diese Aminosäure im Immunoproteasom anders gedreht ist als bei seinem Pendant. «Dieser geringe Unterschied macht sehr viel aus», erklärt Huber. «Er vergrössert die Tasche am Immunoproteasom, sodass der Hemmstoff selektiv binden kann. Beim konstitutiven Proteasom ist die Tasche kleiner, und PR-957 passt nicht hinein.»

Mithilfe dieser Erkenntnisse können Forscher nun neue Wirkstoffe gegen Autoimmunerkrankungen entwickeln. «Das ist ein grosser Fortschritt», freut sich Huber. «Doch ohne die Hilfe unserer Konstanzer Kollegen und die professionelle Unterstützung am PSI wäre das nicht möglich gewesen.»

Originalveröffentlichung:
Immuno- and constitutive proteasome crystal structures reveal differences in substrate and inhibitor specificity
 Eva M. Huber, Michael Basler, Ricarda Schwab, Wolfgang Heinemeyer, Christopher J. Kirk, Marcus Groettrup, Michael Groll
Cell, **148**, 727–738 (2012).