

9. Dezember 2004

Rätsel der Immunologie gelöst

IMP Wissenschaftler konnten einen bisher unbekanntem Mechanismus aufklären, der bei der Entwicklung des Immunsystems eine zentrale Rolle spielt.

Im Verlauf ihrer Reifung bilden Zellen des Immunsystems an ihrer Oberfläche Strukturen aus, die es ihnen erlauben, fremde Eiweißmoleküle zu erkennen und sich daran anzuheften. Wie verhindert wird, dass das Immunsystem sich gegen körpereigene Gewebe richtet und somit eine Autoimmunkrankheit auslöst, ist ein faszinierendes und noch nicht in allen Details aufgeklärtes Forschungsgebiet der Immunologie. Wissenschaftlern am IMP gelang es nun, einem der grossen Rätsel der Immunologie auf die Spur zu kommen. Gemeinsam mit britischen Forschern stellen sie ihre Arbeit in der aktuellen online-Ausgabe der Zeitschrift „Nature Immunology“ vor.

Paradoxe Vielfalt der Immunzellen

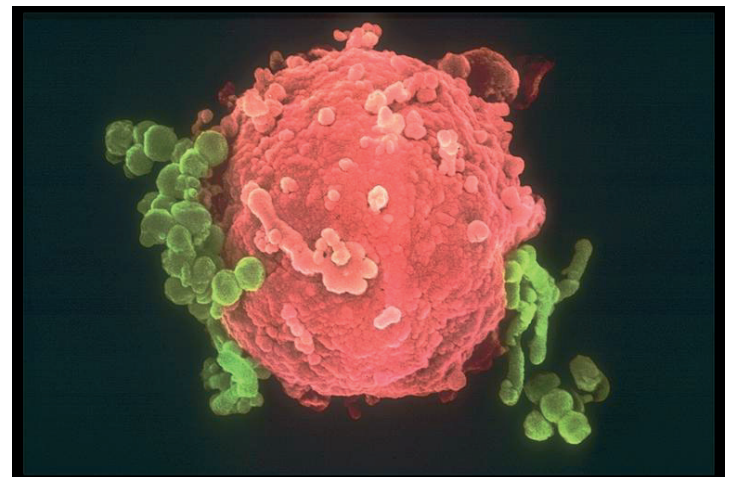
Das menschliche Immunsystem ist ein hochkomplexes Abwehrsystem, das unterschiedliche Strategien einsetzt, um den Organismus vor schädlichen Eindringlingen (Antigenen) zu schützen. Eine der „Waffen“ des Immunsystems sind B-Zellen, weisse Blutkörperchen, die im Knochenmark heranreifen. Sie tragen an der Zelloberfläche sogenannte Antigen-Rezeptoren, die als Immunglobuline bezeichnet werden. Jede B-Zelle erkennt ganz spezifisch nur ein Antigen. Insgesamt gibt es allerdings rund eine Milliarde verschiedener B-Zellen, daher findet sich praktisch gegen jeden Angreifer das passende Geschütz.

Gäbe es für jeden Rezeptor ein eigenes Gen, so wären allein zur Produktion der B-Zellen bei weitem mehr Gene notwendig, als der Mensch insgesamt besitzt. Die Lösung des scheinbaren Paradoxons besteht darin, dass für jeden Antigen-Rezeptor mehrere Gensegmente zuständig sind. Auf den Chromosomen existieren bestimmte Bereiche, die jeweils dutzende bis hunderte solcher Gensegmente enthalten. Bevor ein Immunglobulin erzeugt wird, werden einzelne Segmente aus den verschiedenen Bereichen nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und durch Enzyme miteinander verknüpft. Dieser geniale Mechanismus, gemeinsam mit einer gewissen „Schlampigkeit“ der Enzyme beim Verknüpfen, erlaubt beinahe unzählige Kombinationsmöglichkeiten.

Ungeklärter Mechanismus

Ist ein funktionsfähiger Rezeptor entstanden, so darf die Zelle einen „Checkpoint“ passieren und ihren Entwicklungsweg fortsetzen. Schliesslich wird noch sichergestellt, dass der Rezeptor nicht gegen körpereigenes Eiweiss gerichtet ist. Ist das der Fall, muss sich die Zelle durch programmierten Selbstmord eliminieren - andernfalls drohen Autoimmunkrankheiten.

Da beim Menschen von jedem Chromosom zwei Kopien vorliegen – ein väterlicher und ein mütterlicher DNA-Strang – müsste man annehmen, dass jede B-Zelle zwei verschiedene Rezeptortypen herstellt. Theoretisch könnte dann einer davon gegen ein bakterielles Antigen gerichtet sein, der andere gegen körpereigenes Gewebe. Dass dies nicht der Fall ist, wussten die Forscher bereits seit einiger Zeit. Sie nannten das



B-Zelle (rosa) mit Bakterien (grün) im Rasterelektronenmikroskop.
Copyright: Boehringer Ingelheim, Foto: Nilsson

Kontakt:

Dr. Meinrad Busslinger
+43 1 79730-884
busslinger@imp.univie.ac.at

Dr. Heidemarie Hurlt (IMP Pressereferat)
+43 1 79730-358
mobil: +43 664 8247910
hurlt@imp.univie.ac.at

Links:

IMP Website
<http://www.imp.univie.ac.at/>

Arbeitsgruppe Meinrad Busslinger
[http://www.imp.univie.ac.at/busslinger/
bus_hp.html](http://www.imp.univie.ac.at/busslinger/bus_hp.html)

Phänomen allelische Exklusion, das heisst, dass jede B-Zelle immer nur einen einzigen Rezeptortyp herstellt. Wie die Zelle dies bewerkstelligt, wird in Lehrbüchern derzeit noch als ungeklärt beschrieben.

Hier setzen die Fragen an, die den Molekularbiologen Meinrad Busslinger vom IMP und seine Kollegin Jane Skok vom University College London beschäftigen: wie funktioniert allelische Exklusion und wie können Gensegmente, die zum Teil weit auseinanderliegen, miteinander verbunden werden?

DNA-Knäuel machen es möglich

Nach umfangreichen Experimenten an Mauszellen präsentieren die Wiener und Londoner Wissenschaftler nun Antworten auf beide Fragen. Mit einer Technik namens FISH-Analyse konnten sie die Position einzelner Gensegmente im Zellkern verfolgen. Es zeigte sich, dass das DNA-Molekül Schlingen bildet, wodurch ursprünglich weit entfernte Bereiche in B-Zellen einander angenähert werden (Kontraktion). Somit können entfernte Gensegmente auf einem DNA-Strang zu einem Antigen-Rezeptor-Gen verknüpft und die dazwischen liegende DNA-Schlinge eliminiert werden. Die Ausbildung eines funktionsfähigen Rezeptors bewirkt ein Signal, das diese Verknäuelung schlagartig rückgängig macht (Dekontraktion), sodass die Gensegmente der zweiten Kopie wieder weit von einander entfernt liegen und nicht mehr zu einem zweiten Rezeptor-Gen verknüpft werden können. Zusätzlich bewirkt dasselbe Signal, dass die entfernten Gensegmente des zweiten DNA-Stranges an sogenannte Zentromere herangeführt und dort stillgelegt werden, um eine zufällige Verknüpfung zu verhindern. Die Erklärung für die Verknüpfung entfernter Gensegmente und für allelische Exklusion kann somit auf ein rein „geographisches“ Phänomen innerhalb des Zellkerns zurückgeführt werden.

Diese Erkenntnisse fügen sich nahtlos in die Einsichten der jüngsten Epigenetik-Forschungen. Die Erbinformation, die im sogenannten genetischen Code festgelegt ist, ist bei weitem nicht der vollständige Schlüssel zum Aufbau und der Funktionsweise eines Organismus. Zahlreiche Veränderungen, Verpackungen und Umlagerungen der DNA, die im Lauf des Lebens erfolgen, ergeben heute ein sehr dynamisches Bild der in unseren Zellen kodierten Information.

Das IMP ist ein Grundlagenforschungsinstitut, das von Boehringer Ingelheim unterstützt wird. Die beschriebenen Forschungsarbeiten wurden auch im Rahmen des Österreichischen Genomforschungsprogramms GEN-AU des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft und Kultur gefördert. Die Arbeit wurde am 5.12. als „advance online publication“ in Nature Immunology veröffentlicht (<http://www.nature.com/natureimmunology>, doi: 10.1038/ni1150).

Policy regarding use:

IMP press releases may be freely reprinted and distributed via print and electronic media. Text, photographs and graphics are copyrighted by the IMP. They may be freely reprinted and distributed in conjunction with this new story, provided that proper attribution to authors, photographers and designers is made. High-resolution copies of the images can be downloaded from the IMP web site: www.imp.univie.ac.at