

## Pressedienst Wissenschaft

Garching, den 12. Juni 2009

### Qualitätssicherung in der Zelle:

### Zelluläres Kontroll-Protein überwacht Qualität von Antikörpern

**Antikörper sind zentrale Waffen des Immunsystems. Sie erkennen Viren und Bakterien und alarmieren daraufhin die körpereigene Abwehr. Biochemiker der Technischen Universität München (TUM) haben nun den Ablauf der Qualitätskontrolle entschlüsselt, mit der die Zelle sicherstellt, dass nur korrekt gefaltete Antikörper ausgeliefert werden. Das Verständnis dieses Qualitätssicherungsschritts könnte die Bemühungen um die biotechnologische Herstellung von Antikörpern entscheidend voran bringen. Die Forscher präsentieren ihre Ergebnisse in der aktuellen Ausgabe der Zeitschrift Molecular Cell.**

Ohne Antikörper würde das menschliche Immunsystem nicht funktionieren. Sie erkennen Moleküle an der Oberfläche von Eindringlingen wie Bakterien oder Viren, heften sich an und aktivieren damit die Abwehrreaktionen des Immunsystems. In jüngster Zeit haben Antikörper auch große Bedeutung als Medikamente in der Krebstherapie erlangt. Auch für viele andere Anwendungen, insbesondere für den Nachweis geringster Spuren einer Substanz, eignet sich das Schlüssel-Schloss-Prinzip der Antikörper. Die Wissenschaftler versuchen nun zu verstehen, wie Antikörper in der Natur gebildet werden, um gezielt Antikörper mit speziellen Eigenschaften herstellen zu können.

„Die sichere Erkennung gefährlicher Eindringlinge ist für den Körper lebenswichtig,“ erläutert Professor Johannes Buchner vom Lehrstuhl für Biotechnologie der TUM. „Fehlfunktionen, wie Autoimmunkrankheiten, richten schweren Schaden im Organismus an. Die Natur hat daher eine präzise Qualitätskontrolle bei der Synthese von Antikörpern geschaffen.“ In der aktuellen Ausgabe des renommierten Fachjournals Molecular Cell berichten Matthias J. Feige und Johannes Buchner, wie diese Qualitätskontrolle auf molekularer Ebene in der Zelle funktioniert.

Antikörper sind komplexe Eiweiße, die in spezialisierten Zellen aus vier Aminosäureketten zusammengesetzt werden. In einer Kooperation mit Professor Horst Kessler und dem Bayerischen NMR-Zentrum an der TU München, sowie mit Professor Linda Hendershot in Memphis, USA, entdeckten die Autoren einen Abschnitt des Antikörpermoleküls, der aufgrund seiner besonderen strukturellen Eigenschaften den Schlüssel zum Verständnis der Qualitätskontrolle darstellt. In den Eiweißketten gibt es zwei Bereiche, die strukturell sehr ähnlich sind. Die TUM Forscher entdeckten, dass überraschenderweise einer sich spontan

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München

Name	Position	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22779	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49 89 289 12890	battenberg@zv.tum.de

faltete , der andere jedoch nicht. Diesem auf den ersten Blick unverständlichen Unterschied gingen die Wissenschaftler weiter nach und klärten den zugrunde liegenden Mechanismus auf.

An die ungefaltete Kette lagert sich, solange der Antikörper noch nicht vollständig aufgebaut ist, ein anderes Protein an, das so genannte Chaperon BiP. Es verhindert, dass der unfertige Antikörper aus der Zelle ausgeschleust werden kann. Erst die noch fehlende Untereinheit des Antikörpers induziert die spontane Faltung, wobei das Chaperon abgelöst wird und den fertigen Antikörper frei gibt. Fehlt diese Untereinheit oder ist sie nicht korrekt gefaltet, wird der Antikörper zurückgehalten und schließlich wieder abgebaut.

Diese Entdeckung liefert nicht nur grundlegende Einsichten in die molekularen Funktionsprinzipien unseres Immunsystems, sie ermöglicht es auch, Antikörper für die biotechnologische Produktion zu optimieren.

Die Arbeiten wurden unterstützt von der Studienstiftung des deutschen Volkes, dem National Institutes of Health Grant GM54068, dem Cancer Center CORE Grant CA21765, den American Lebanese Syrian Associated Charities of St. Jude Children's Research Hospital, dem SFB 749 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Bayerischen Forschungsförderung.

#### **Originalpublikation:**

An Unfolded CH1 Domain Controls the Assembly and Secretion of IgG Antibodies  
Matthias J. Feige, Sandra Groscurth, Moritz Marcinowski, Yuichiro Shimizu, Horst Kessler, Linda M. Hendershot, and Johannes Buchner  
Molecular Cell 34, 569–579, June 12, 2009, DOI: 10.1016/j.molcel.2009.04.028  
Link: [http://www.cell.com/molecular-cell/abstract/S1097-2765\(09\)00304-9](http://www.cell.com/molecular-cell/abstract/S1097-2765(09)00304-9)

#### **Kontakt:**

Prof. Dr. Johannes Buchner  
Technische Universität München  
Chemie Department  
Lichtenbergstraße 4  
D-85748 Garching  
Tel.: +49 89 289 13341  
Fax: +49 89 289 13345  
E-Mail: [Johannes.Buchner@ch.tum.de](mailto:Johannes.Buchner@ch.tum.de)  
Internet: <http://www.chemie.tu-muenchen.de/biotech/index.html>

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München

Name	Position	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22779	<a href="mailto:marsch@zv.tum.de">marsch@zv.tum.de</a>
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49 89 289 12890	<a href="mailto:battenberg@zv.tum.de">battenberg@zv.tum.de</a>