

Protein- kannibalen



■ Braucht es noch immer Belege dafür, dass Forscher all zu oft ganz andere Erkenntnisse ausgraben als diejenigen, nach denen sie eigentlich auf der Suche sind? Alexander Flemmings Penicillin, Alec Jeffrey's DNA-Fingerabdruck, Mello und Fire's RNA-Interferenz,... – Standardbeispiele, die inzwischen fast schon langweilig sind.

Schließlich wusste Louis Pasteur bereits ein Jahrhundert zuvor von diesem Muster des Erkenntnisgewinns – ebenso wie er wusste, was notwendig ist, um den Wert solcher unerwarteter Resultate tatsächlich zu erkennen: „Der Zufall trifft nur einen vorbereiteten Geist.“

Diese Art „vorbereiteten Geist“ muss man offenbar auch den beiden US-Biochemikern Manu Platt und Zachary Barry zuerkennen. Denn was sie in einer ihrer Testreihen fanden, passte ihnen zuerst wohl überhaupt nicht in den Kram.

Platt und Barry wollten ursprünglich nur ein paar Werte zur Aktivität zweier Cathepsine nehmen. Schließlich gehören die Proteasen der elfköpfigen Cathepsin-Familie zu den leistungsstärksten ihrer Art – und sind nicht zuletzt deshalb auch an vielen krankhaften Gewebeerstörungen aktiv beteiligt.

Cathepsin K zum Beispiel baut Kollagen und Elastin ab und ist daher unter anderem wichtig für die Knochen-Homöostase. Cathepsin S dagegen zerlegt ebenfalls Elastin, lässt Kollagen aber komplett in Ruhe. Platt und Barry nahmen nun diese beiden Cathepsin-„Vettern“ K und S und mischten sie mit Elastin. Was sie erwarteten, ist klar: Dass das Elastin unter dieser Doppel-Attacke noch schneller zusammenbrechen würde.

Nix war's. Das Elastin ging dahin, als ob nur Cathepsin K alleine angreifen würde – ganz ohne „Vetter“ S. Und jetzt mal Hand auf's Herz: Wer hätte es nicht einfach dabei belassen? Den Test ganz unten unter „Nice Try“ abgeheftet – und

mit der Zeit vergessen? Nicht weiter darüber nachgedacht?

Nach eigener Aussage dachte auch Manu Platt zunächst so. Bis ihm einfiel, dass sein „Undergrad“ Zachary Barry ziemlich fit im Erstellen von Computermodellen war. Folglich bat er ihn, doch mal *in silico* zu untersuchen, welches molekulare Geschehen potentiell die beobachteten Resultate erklären könnte.

Barry modellierte also – und kam am Ende mit folgendem Szenario zu Platt: Am besten ließen sich die Daten damit erklären, dass Cathepsin S nicht Elastin attackiert hatte – sondern vielmehr seinen eigenen „Vetter“ K verraten hatte und ihm in den Rücken gefallen war.

Ein überraschendes theoretisches Szenario zwar, aber testbar im direkten Versuch. Dazu tauschten Platt und Barry indes Elastin gegen Kollagen als Substrat, welches Cathepsin S ja weitgehend unbehelligt lässt. Und was passierte? Je mehr Cathepsin S die Beiden zugaben, desto weniger Kollagen fiel der Cathepsin K-Attacke zum Opfer. Ab einem bestimmten Cathepsin S-Überschuss blieb sogar das gesamte Kollagen vom Abbau verschont, da Cathepsin S dem „Vetter K“ zuvor den Garaus machte (*J. Biol. Chem.* 10(33): 27723-30). Cathepsin S fiel folglich über den eigenen Familienangehörigen her und schlug Cathepsin K proteolytisch kurz und klein – ein Vorgang, den die Autoren „Cathepsin-Kannibalismus“ nannten.

Der proteolytische Abbau durch die Cathepsine scheint daher komplexer als bisher angenommen. Und hier waren gerade mal zwei von elf Familienmitgliedern im Spiel – dazu noch ganz allein mit ihrem Substrat im Testpuffer. Platt, der in den nächsten Tests noch die „Vettern“ V und L dazunehmen will, argwöhnt daher wohl zurecht: „Alles wird anders mit Zellen.“

Sein Geist scheint auch darauf vorbereitet.

RALF NEUMANN