

26.05.2014 09:43

Wenn die zelluläre Müllabfuhr gestört ist – MDC- und FMP-Forscher zum Knochenabbau

Barbara Bachtler *Pressestelle*

[Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin \(MDC\) Berlin-Buch](#)

Haben Proteine ihre Aufgaben im Organismus erfüllt, werden sie abgebaut. Das geschieht in winzigen Organellen der Körperzellen, den Lysosomen. Eine wichtige Rolle bei dieser zellulären Müllabfuhr spielt der Transport und Austausch von Ionen. Ist dieser Prozess gestört, können schwere Erkrankungen die Folge sein. Eine davon ist die Osteopetrose, bei der die Knochen nicht mehr abgebaut werden und deshalb verkalken. Jetzt haben Dr. Stefanie Weinert und Prof. Thomas Jentsch vom Max-Delbrück-Centrum (MDC) Berlin-Buch/Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) eine weitere Funktion beim Ionentransport- und Austausch entdeckt, die entscheidend für den Knochenabbau ist (EMBO Reports).*

Im Mittelpunkt ihrer Untersuchung steht der Chlorid/Protonen-Austauscher CIC-7. Dieses Protein kommt in den Lysosomen nahezu aller Körperzellen vor. Normalerweise sorgt CIC-7 (samt seiner Untereinheit Ostm1) dafür, dass Chloridionen (negativ geladene Teilchen) in die Lysosomen einströmen und positive geladene Wasserstoffionen herausströmen, um ein Ladungsgleichgewicht aufzubauen.

Fehlt CIC-7, entsteht beim Menschen, sowie bei Rindern und Mäusen Osteopetrose, weil das Gleichgewicht zwischen knochenaufbauenden Zellen (Osteoblasten) und knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) aus dem Ruder gelaufen ist. Die Osteoklasten sind nicht mehr funktionstüchtig, die Knochen verkalken und werden brüchig. Bei Mäusen verursacht der gestörte Proteinabbau zusätzlich im Gehirn degenerative Veränderungen. Hinzu kommt eine Speicherkrankheit, weil die zellulären Müllleimer, die Lysosomen, nicht mehr geleert werden. Verblüffenderweise führt die Störung auch dazu, dass das ursprünglich braune Fell der Mäuse grau wird.

Um zu verstehen, was hinter der Veränderung der Fellfarbe bei den Mäusen steckt, bei denen CIC-7 gänzlich fehlt, entwickelten die Forscher ein Mausmodell, bei dem CIC-7 zwar vorhanden ist, aber keine Transportfunktion hat, das heißt, weder Chloridionentransport noch Protonenaustausch werden in den Lysosomen bewerkstelligt, jedoch Ostm1 und weitere bisher nicht identifizierte Proteine können weiterhin mit dem inaktiven CIC-7 Protein interagieren. Diese Mäuse haben eine schwere Osteopetrose, aber weniger neurodegenerative Schäden, und sie behalten auch ihr braunes Fell.

Mäuse, bei denen CIC-7 dahingehend mutiert ist, dass das Protein nur den Chloridionentransport gewährleistet, nicht aber den Protonenaustausch, dennoch wie das inaktive CIC-7 mit anderen Proteinen interagieren kann, haben nur eine leichte Form der Osteopetrose und sie behalten auch ihre braune Fellfarbe. Die Forscher vermuten, dass das mutierte CIC-7 die benötigte Ausgleichladung für die Funktion der Osteoklasten zumindest zum Teil bereitstellen kann.

Mit ihrer Untersuchung haben die Forscher jetzt gezeigt, dass sowohl fehlende Protein-Protein-Interaktionen als auch Ionentransport in Körperzellen als Ursache von Krankheiten, die mit CIC-7 zusammenhängen, betrachtet werden müssen. Um nicht an einer starken Form der Osteopetrose zu erkranken, muss ein Ionentransport stattfinden. Für die normale Fellfarbe hingegen sind Protein-Protein-Interaktionen essentiell und nicht der Ionentransport durch CIC-7.

*Transport activity and presence of CIC-7/Ostm1 complex account for different cellular functions

Stefanie Weinert^{1,2}, Sabrina Jabs^{1,2}, Svea Hohensee¹, Wing Lee Chan^{3,4}, Uwe Kornak^{3,4} and Thomas J Jentsch^{*,1,2,5}

1Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP), Berlin, Germany

2Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin, Germany

3Institut für Humangenetik, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

4Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin, Germany

5Neurocare Cluster of Excellence, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Embo Reports, DOI: 10.15252/embr.201438553

Graphik (s.u.)

Der Chlorid/Protonenaustauscher CIC-7 und seine Rolle beim Knochenabbau

Kontakt:

Barbara Bachtler - Pressestelle - Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch - in der Helmholtz-Gemeinschaft - Robert-Rössle-Straße 10 - 13125 Berlin

Tel.: +49 (0) 30 94 06 - 38 96 - Fax: +49 (0) 30 94 06 - 38 33 - e-mail: presse@mdc-berlin.de

<http://www.mdc-berlin.de/>

Silke Oßwald

Pressestelle - Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie - im Forschungsverbund Berlin e.V. (FMP) - Robert-Rössle-Str. 10 - 13125 Berlin - Tel.: +49-30-94793-104

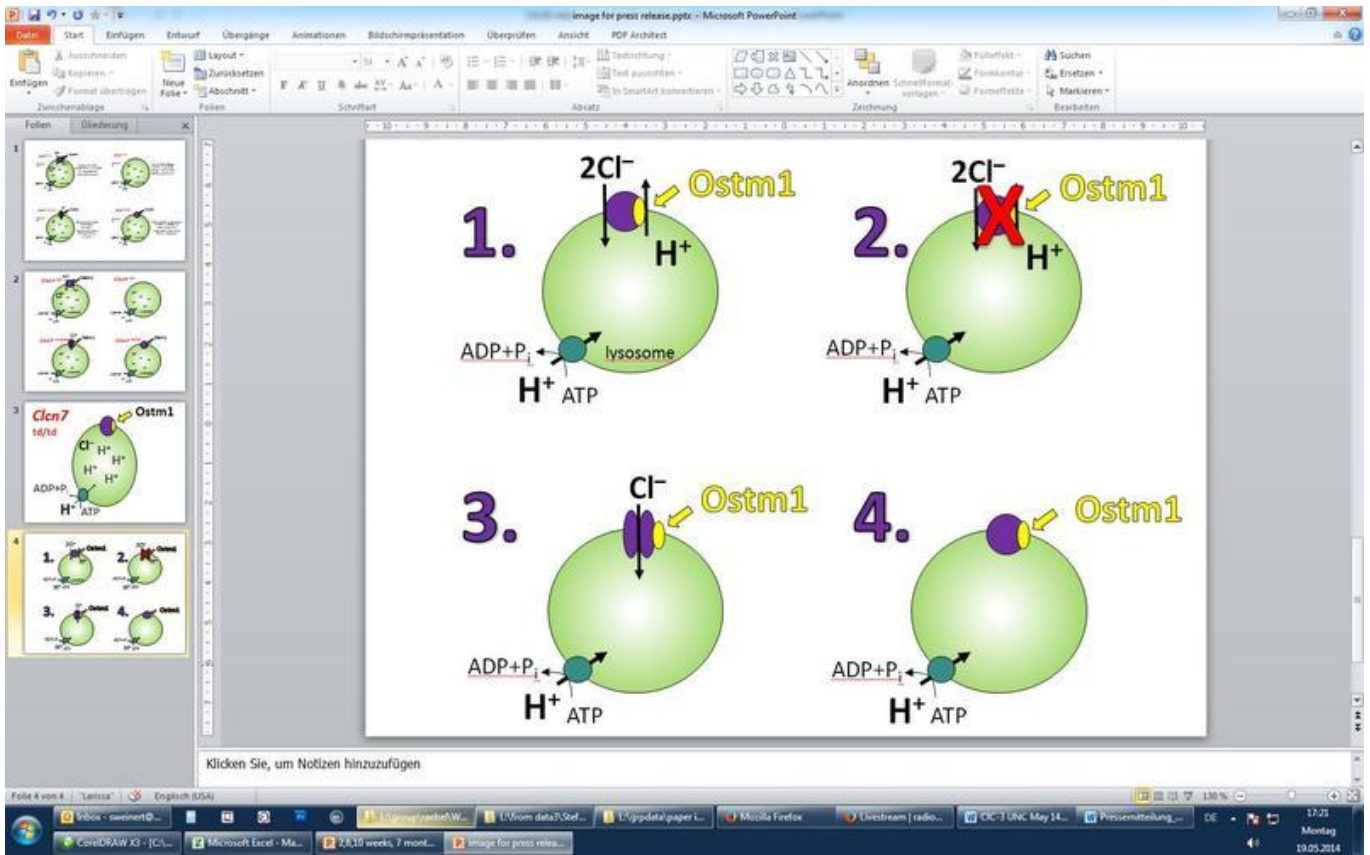
e-Mail: osswald@fmp-berlin.de

<http://www.fmp-berlin.info/de/home.html>

Merkmale dieser Pressemitteilung:

Journalisten, Wissenschaftler - Biologie, Chemie, Medizin – überregional - Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen - Deutsch

Bild zu: Wenn die zelluläre Müllabfuhr gestört ist – MDC- und FMP-Forscher zum Knochenabbau



1. Normal 2. Kein Clcn7: schwere Verkalkung, Fell grau 3. Clcn7 mutiert: Ionentransport, kein Protonenaustausch, leichte Verkalkung, Fell braun; 4. Clcn7 ohne Funktion: schwere Verkalkung, Fell braun

(Graphik: Stefanie Weinert/Copyright: MDC/FMP)

(195 KB, 1680 x 1050 Punkte)

Hinweis zur Verwendung von Bildmaterial: Die Verwendung des Bildmaterials zur Pressemitteilung ist bei Nennung der Quelle vergütungsfrei gestattet. Das Bildmaterial darf nur in Zusammenhang mit dem Inhalt dieser Pressemitteilung verwendet werden. Falls Sie das Bild in höherer Auflösung benötigen oder Rückfragen zur Weiterverwendung haben, wenden Sie sich bitte direkt an die [Pressestelle, die es veröffentlicht hat](#).