

# ENTDECKUNGS- REISE DURCH DEN RECYCLINGHOF DER ZELLE



JÖRN DENGJEL  
JUNIOR FELLOW  
SCHOOL OF  
LIFE SCIENCES – LIFE NET

Wie sich die großen Entdecker einst auf ihren Reisen Stück um Stück unbekannte Welten erschlossen, so eröffnet sich Jörn Dengjel mit nahezu jeder Versuchsreihe neue Einblicke in den Recyclinghof der Zelle, die sogenannte Autophagie. Obwohl dieser zelluläre Regulierungsmechanismus den Abbau und Umbau sämtlicher Zellbestandteile steuert und damit die Energieversorgung der Zelle vor allem in schlechten Zeiten sichert, ist er weitgehend unerforscht. „Daher gibt es auf diesem Feld keine Dogmen und keine feststehenden Gesetze“, erklärt der Junior Fellow der School of Life Sciences – LifeNet. Jede gute Hypothese sei möglich, wenn sie durch die experimentellen Ergebnisse überzeugend erklärt werde – und das gefällt ihm sichtlich. Der sonst so ruhige Forscher redet fast wild mit Händen, wenn er von der Freiheit schwärmt, die ihm dieses Forschungsfeld gewährt.

„Bis vor etwa fünf Jahren dachten Biologen und Mediziner, die Autophagie sei ein komplett unspezifischer Vorgang. Deshalb haben sie sich kaum damit beschäftigt“, erläutert der studierte Biochemiker. Inzwischen wissen die Lebenswissenschaftler und -wissenschaftlerinnen aber, dass dieser Prozess keineswegs

vom Zufall abhängig, sondern eindeutig gerichtet ist. So werden bei oxidativem Stress, einem Phänomen, das den Körper durch die Anreicherung reaktiver Sauerstoffverbindungen in vielerlei Hinsicht schädigen kann, andere Zellbestandteile abgebaut als im Hungerzustand.

Mittlerweile ist außerdem deutlich geworden, dass es kaum eine komplexe Erkrankung gibt, bei der veränderte Autophagieprozesse nicht eine wichtige Rolle spielen würden. Egal, ob Krebserkrankungen, Parkinson, Alzheimer oder Alterungsprozesse, sowohl deren Entstehung wie auch ihr Verlauf werden durch fehlgeleitete Abbauprozesse mitbestimmt. „Deshalb untersuchen mein Team und ich die grundlegenden Schritte, die die Autophagie kennzeichnen. Diese müssen wir verstehen. Nur dann können wir sie später auch beeinflussen“, erzählt der Juniorengruppenleiter. Er hofft beispielsweise, dass Ärzte irgendwann Krebsgeschwülste „aushungern“ können. Gewöhnlich sind große Tumoren in ihrem Innern schlecht mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Werden über die Autophagie, die eigentlich dem Schutz der Zelle dienen sollte, Eiweiße abgebaut und in Aminosäuren zerlegt, stehen der Geschwulst

mit einem Mal wieder frische Bausteine für ein weiteres Wachstum zur Verfügung. „Wenn es uns gelänge, die Autophagie auszuschalten, könnten wir vielleicht auch dem Tumor den Garaus machen“, erklärt Jörn Dengjel.

Proteine heißen nicht ohne Grund auch die „Arbeiter der Zelle“. Da dort nichts ohne ihr Zutun funktioniert, können sie geschickten Experimentatoren unendlich viel über die Aufgaben und den Zustand dieser elementarsten Einheit lebender Organismen verraten. Die Gesamtheit aller Proteine nennen die Lebenswissenschaftler Proteom, und genau auf diese „Bibliothek des Lebens“, von deren zigtausend Seiten die Menschheit nur einen kleinen Teil zu lesen versteht, konzentriert sich der FRIAS Junior Fellow in seinen Studien zur Autophagie. Dafür bedient er sich einer Technologie, die im vergangenen Jahrzehnt immer weiter verfeinert wurde und in der Proteinforschung mittlerweile unverzichtbar ist: der Massenspektrometrie. Diese Methode erlaubt es, die verschiedenen Bestandteile eines Proteingemisches auch in winzigen Konzentrationen nach ihrer Masse aufzutrennen. „Damit haben wir ein großartiges Werkzeug an der Hand, mit dem wir die ständigen Veränderungen im Proteom untersuchen können“, versichert Jörn Dengjel. Sein Interesse gilt zum einen dem Autophagosom, das als zellulärer „Müllschlucker“ die Eiweiße, die die Zelle gerade nicht benötigt, einsammelt und zum Lysosom, das man auch als zellulären „Schredder“ bezeichnen könnte, weiterleitet. Der Forscher will wissen: Wie sieht dabei der Proteinumsatz aus? Welche Eiweiße werden ab- und welche werden aufgebaut? Zum anderen studiert er die Signale, die die Autophagie steuern, und vergleicht diese mit den Regulatoren eines anderen zellulären Schutzmechanismus, dem

programmierten Zelltod. „Wenn wir das System aus diesen unterschiedlichen Richtungen anschauen, dann bekommen wir am Ende ein großes, zusammenhängendes Bild und können die Prozesse auch beeinflussen“, glaubt Jörn Dengjel, der sich bereits seit 2003 mit der Autophagie beschäftigt. Das Thema hat er seitdem mit in jedes neue Labor genommen: von der Uni Tübingen in eine schwäbische Biotech-Firma, von dort nach Odense in Dänemark und dann ans FRIAS.

Hier ist er auf ein medizinisches Problem gestoßen, das ihn so fesselt, dass er es zu seinem zweiten Forschungsschwerpunkt gemacht hat. Gemeinsam mit Leena Bruckner-Tuderman, Direktorin der FRIAS School of Life Sciences – LifeNet und Direktorin der Hautklinik der Universität Freiburg, untersucht der Proteomik-Spezialist seltene erbliche Hauterkrankungen, wie die dystrophe Epidermolysis bullosa und das Kindler-Syndrom. Über beide Erkrankungen ist noch viel zu erforschen, da es recht wenige Patienten gibt, die an diesen sehr belastenden Hautveränderungen leiden. Sie beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität der Erkrankten massiv, sondern können auch zu Behinderungen und im schlimmsten Fall zum frühzeitigen Tod führen. „Da wir beide völlig unterschiedliche Fachkenntnisse mit in dieses Projekt bringen, können wir ganz neue Fragen stellen und komplett neue Experimente planen“, erzählt der FRIAS Junior Fellow. Aus der Hautklinik erhält die Arbeitsgruppe humane Zellen, die verschiedene genetische Veränderungen, sogenannte Mutationen, zeigen. Bei der dystrophischen Epidermolysis bullosa ist der Aufbau von Kollagen verändert. Kollagen zählt zu den Strukturproteinen und ist ein wesentlicher Bestandteil der Haut. „Überraschenderweise führt hier eine Mutation zu verschiede-

nen Krankheitsbildern“, berichtet der Proteinexperte. Wie es scheint, werden – obwohl im Erbgut nur eine krankhafte Veränderung zu beobachten ist – verschiedene Proteine unterschiedlich durch diese beeinflusst. Wie und wieso sich die Proteinzusammensetzungen der Haut unterscheiden, will der Junior Fellow über die Massenspektrometrie herausfinden. „Diese Experimente sind sehr nahe am Patienten und haben für uns dadurch eine hohe Relevanz“, sagt Jörn Dengjel. Für ihn ist dieses praxisorientierte Arbeiten die gelungene Ergänzung zu seiner geliebten Grundlagenforschung. Mit seinem Team hat der Junior Fellow Laborräume im Freiburger Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA) bezogen. Dass er hier ein Massenspektrometer aufgebaut hat, hat zu vielen Kollaborationen nicht nur mit FRIAS Fellows, sondern auch mit anderen Freiburger Forschern geführt. Denn für jeden, der an Proteinen forscht, ist es überaus aufschlussreich, welche Informationen der 600 000 Euro teure Apparat einer winzigen Probe zu entlocken weiß. Man muss nur die Methode beherrschen. Jörn Dengjels Massenspektrometer läuft an allen sieben Tagen der Woche rund um die Uhr, und trotzdem kommt er mit den Messungen kaum hinterher – inzwischen muss man einen Monat auf Messzeit warten. Waren die ersten beiden Jahre davon geprägt, diese überaus aufwendige Technik zu etablieren, liegen inzwischen sehr aufschlussreiche und spannende biologische Daten vor, deren Publikation Jörn Dengjel gerade vorbereitet. Sein Team wächst kontinuierlich, da er erfolgreich weitere Drittmittel einwerben konnte, und aus dem Freiburger Systembiologie-Netzwerk mag man ihn sich nicht mehr wegdenken – daher ist nicht nur am FRIAS die Freude groß, dass er gerade einen Ruf ins Rheinland abgelehnt hat.

