



Pressemitteilung, 11. Januar 2016

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

fax: +49 89 8578-2943

menzfeld@biochem.mpg.de

www.biochem.mpg.de/news

## Warum Nervenzellen sterben

**In Hirnzellen von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Parkinson-, der Alzheimer-, der Huntington-Krankheit oder der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) können Mediziner und Forscher unter dem Mikroskop Proteinverklumpungen, auch Aggregate genannt, sehen. Dass diese Aggregate zum Tod der Nervenzellen und zu den Krankheiten massiv beitragen, wird seit vielen Jahren vermutet. Wissenschaftler um Mark Hipp und Ulrich Hartl vom Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried haben jetzt gezeigt, dass der Ort der Proteinaggregate innerhalb der Zelle ihr Überleben stark beeinflusst. Während Aggregate im Zellkern die Zellfunktion kaum beeinträchtigen, stören die Verklumpungen im Zellplasma wichtige Transportwege zwischen Zellplasma und Zellkern. Proteine und RNA können nicht mehr aus oder in den Zellkern transportiert werden. Dies führt langfristig zum Tod der Zellen und Voranschreiten der Krankheit. Die Studie wurde jetzt im Journal *Science* veröffentlicht.**

Proteine bestehen aus langen Aminosäureketten und funktionieren in Zellen wie kleine Maschinen. Um ihre Arbeit aufnehmen zu können, müssen die Proteine eine vorgegebene dreidimensionale Struktur annehmen. In gesunden Zellen gibt es eine Vielzahl von Faltungshelfern und eine umfangreiche Qualitätskontrolle. Falsch gefaltete Proteine werden entweder repariert oder schnell abgebaut. Geschieht dies nicht oder nicht ausreichend, können Proteine mit sich selbst oder anderen Proteinen zu Aggregaten verklumpen und die Zellen schädigen.

Bei neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson, ALS und Huntington scheinen solche Proteinaggregate für das Absterben von Nervenzellen mit verantwortlich zu sein. Wie diese Verklumpungen die Zellen schädigen ist bis heute nicht geklärt. Deshalb wurde 2013 das ToPAG-Konsortium ([www.topag.mpg.de](http://www.topag.mpg.de)) ins Leben gerufen, ein Zusammenschluss verschiedener Expertengruppen, die diesem Rätsel auf der Spur sind. Erste Erfolge können jetzt vermeldet werden. So zeigen Wissenschaftler im Labor von Ulrich Hartl, ein weltweit bekannter Experte für



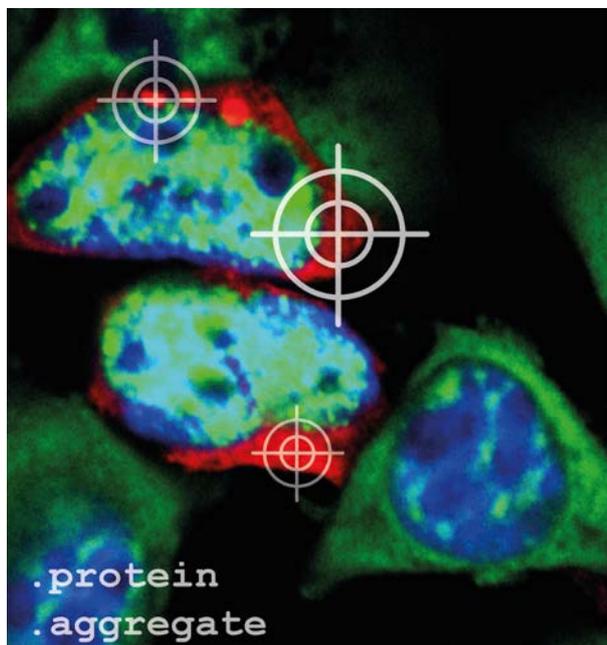


Proteinfaltung, dass es für das Überleben der Zelle entscheidend ist, wo sich die Aggregate innerhalb der Zelle befinden.

Um dies herauszufinden haben die Forscher, zusammen mit den Forschungsgruppen von Konstanze Winklhofer und Jörg Tatzelt an der Ruhr-Universität Bochum, ein künstlich hergestelltes Protein und das für die Huntington Krankheit verantwortliche Protein Huntingtin in Zellkulturen getestet. Beide Proteine lagern sich von allein zu großen Proteinklumpen zusammen. „Interessanterweise bildet dasselbe Protein im Zellplasma besser lösliche, aber für die Zelle giftigere Aggregate als im Zellkern“, erklärt Mark Hipp, Forschungsgruppenleiter in der Abteilung von Ulrich Hartl und Leiter der Studie. Proteinverklumpungen im Zellplasma verhinderten den Transport von RNA und richtig gefalteten Proteinen zwischen Zellkern und Zellplasma. Weil die Aggregate klebrige Eigenschaften haben, werden aus der Zelle lebensnotwendige Proteine weggefangen. „Wir haben in den Aggregaten im Zellplasma wichtige Bestandteile der zellulären Transportmaschinerie gefunden. Das hat zu Folge, dass die Bestandteile für einen funktionierenden Kerntransport dann fehlen, ungefähr so, als wenn Teile einer Maschine fehlen. Dann kann diese auch nicht im Ganzen funktionieren. Vermutlich ist das die Ursache für den geschädigten Transportweg“, erklärt Andreas Wörner, Erstautor der Studie. Wenn die Bauanleitung der Proteine, die RNA, aus dem Zellkern nicht in das Zellplasma gelangen kann, können dort auch keine Proteine mehr hergestellt werden und die Zelle geht zugrunde. Warum die Aggregate, die sich direkt im Zellkern befinden die Nervenzellen weniger schädigen kann nur vermutet werden. Laut Studie scheint das Kernprotein NPM1 dabei eine zentrale Schutzfunktion auszuüben.

„Die Ergebnisse der Studie bringen uns Forscher und Mediziner ein großes Stück weiter“, fasst Mark Hipp zusammen. „Denn wenn wir wissen, welche Schäden die Aggregate verursachen, können wir in Zukunft passendere Gegenmaßnahmen entwickeln.“





## **Bildunterschrift:**

Damit Proteinaggregate (rot) in den Zellen unter dem Mikroskop sichtbar sind, müssen sie vorher angefärbt werden. Die Zellkerne wurden blau, und die mRNA, die Bauanleitung für Proteine, wurde grün angefärbt.

## **Originalpublikation:**

A. C. Woerner, F. Frottin, D. Hornburg, L. R. Feng, F. Meissner, M. Patra, J. Tatzelt, M. Mann, K. F. Winklhofer, U. Hartl, M. S. Hipp: Cytoplasmic protein aggregates interfere with nucleo-cytoplasmic transport of protein and RNA. *Science*, Januar 2016

DOI: 10.1126/science.aad2033

## **Kontakt:**

Dr. Mark Hipp  
Abteilung für Zelluläre Biochemie  
Max-Planck-Institut für Biochemie  
Am Klopferspitz 18  
82152 Martinsried  
E-Mail: [hipp@biochem.mpg.de](mailto:hipp@biochem.mpg.de)  
[www.biochem.mpg.de/hartl](http://www.biochem.mpg.de/hartl)

Dr. Christiane Menzfeld  
Öffentlichkeitsarbeit  
Max-Planck-Institut für Biochemie  
Am Klopferspitz 18  
82152 Martinsried  
Tel. +49 89 8578-2824  
E-Mail: [pr@biochem.mpg.de](mailto:pr@biochem.mpg.de)  
[www.biochem.mpg.de](http://www.biochem.mpg.de)