



Pressemitteilung, 26. Oktober 2017

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

pr@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/news

 @MPI_Biochem

Zellulärer Stromausfall

Ein gemeinsames Merkmal neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson oder der Huntington-Krankheit sind Ablagerungen verklumpter Proteine in den Nervenzellen. Wie Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts (MPI) für Biochemie und der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) jetzt berichten, produzieren auch gesunde Zellen kontinuierlich verklumpungsanfällige Proteine. Grund dafür sind reaktive Sauerstoffspezies, die bei der zellulären Energiegewinnung entstehen. Werden die fehlerhaften Proteine nicht rasch abgebaut, reichern sich Proteinverklumpungen vorwiegend in den Mitochondrien, den Kraftwerken der Zelle, an. Dort blockieren sie letztendlich die Energieproduktion. Damit Zellen toxische Aggregate beseitigen können, haben sie eine ausgeklügelte Proteinqualitätskontrolle entwickelt, welche die Wissenschaftler jetzt im Journal *Cell* beschreiben.

Fehlgefaltete Proteine sind oft klebrig und verklumpen. Die entstehenden Proteinaggregate gelten als Ursache verschiedener Krankheiten. Deshalb besitzen Zellen eine Proteinqualitätskontrolle, die fehlerhafte Proteine erkennt und schnell abbaut. Proteine werden in Ribosomen produziert. Die Ribosomen können blockieren und fehlgefaltete Proteine herstellen, wenn sie einen defekten Bauplan ablesen. Entfernt die Ribosomen-assoziierte Qualitätskontrolle (RQC) die fehlerhaften Proteine nicht richtig, reichern sie sich als Aggregate im Zytoplasma der Zelle an. Eine frühere Studie hat gezeigt, dass sogenannte CAT-Sequenzen, C-terminale Alanin-Threonin-Sequenzen, zur Verklumpung beitragen. CAT-Sequenzen werden an das Ende defekter Proteine angeheftet. Diese werden dann abgebaut. In früheren Studien haben Wissenschaftler untersucht, wie die RQC blockierte Ribosomen im Zytoplasma erkennt und die verklebten Proteine entfernt. Ein gemeinsames Forscherteam des MPIs für Biochemie und der LMU beschreiben jetzt, wie die RQC verstopfte Ribosomen von fehlerhaften Proteinen, die für die Mitochondrien bestimmt sind, befreit.

Mitochondrien sind die Kraftwerke der Zellen. Die kleinen Zellorganellen wandeln die Energie aus der Nahrung in ATP um. ATP ist als universelle „Energiewährung“ der Zelle essentiell für alle Prozesse im Organismus. Der Ausfall der leistungsfähigen Kraftwerke hat fatale Folgen. Schäden an





den Mitochondrien spielen nicht nur eine Rolle bei der Entstehung von Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes, sondern auch von neurodegenerativen Erkrankungen. „Deswegen werden die Mitochondrien auch als ‚Achillesferse‘ der Zelle bezeichnet“, sagt Walter Neupert vom Lehrstuhl Zellbiologie am Biomedizinischen Centrum der LMU. Neupert und sein Team untersuchen seit Jahren die Mitochondrien. Sie haben gezeigt, dass selbst gesunde, ungestresste Zellen kontinuierlich fehlerhafte Proteine produzieren. Die Atmungskette in den Mitochondrien setzt in einer Seitenreaktion reaktive Sauerstoffspezies frei, die die DNA, RNA und Proteine der Zellen schädigen. Um herauszufinden, wie solche toxischen Aggregate in den Mitochondrien entstehen und die Zellen schädigen können, kooperierte Neupert mit dem Team von F.-Ulrich Hartl. Hartl erforscht seit Langem die Entstehungsmechanismen von Proteinaggregaten, einer zellulären Ursache neurodegenerativer Erkrankungen.

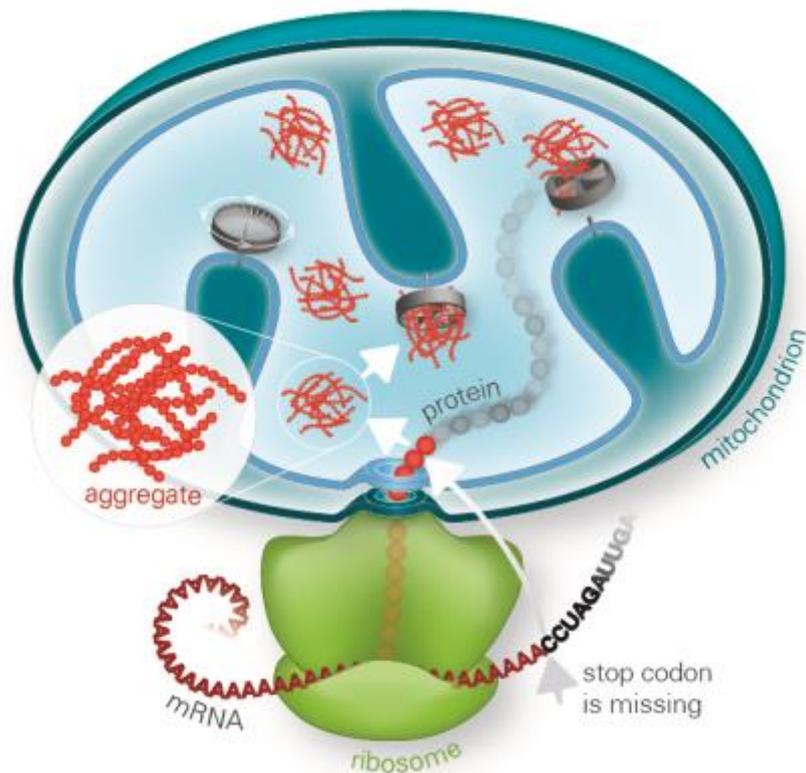
Fehlerhafte Proteine in den Mitochondrien

„Proteine mit CAT-Sequenzen sind besonders toxisch für die Mitochondrien. Nach ihrem Import verklumpen sie rasch und bilden Ablagerungen. Diese Aggregate wirken wie ein Kristallisationskeim. Mit der Zeit verklumpen sie neben defekten auch funktionsfähige, lebenswichtige Proteine“, erklärt Toshiaki Izawa, Erstautor der Studie zusammen mit Sae-Hun Park. „Unter den betroffenen Proteinen sind auch mitochondriale Chaperone und Proteasen, Helferproteine, die geschädigte Proteine reparieren oder abbauen. Sind diese auch verklumpt, können sie nicht mehr arbeiten. Ein Teufelskreis beginnt. Letztendlich zerstören solche Aggregate die Mitochondrien und bringen die ATP-Produktion zum Erliegen. Der Zelle geht somit buchstäblich die Energie aus.“

Der mitoRQC Abbauweg

„Im Zytoplasma ist der Abbau von mitochondrialen Proteinen, die mittels CAT-Sequenzen als fehlerhaft markiert wurden, erschwert. Die Herstellung dieser Proteine im Zytoplasma ist direkt an deren Import in die Mitochondrien gekoppelt. Deshalb haben Zellen eine andere Strategie entwickelt, um fehlerhafte mitochondriale Proteine zu beseitigen“, sagt Park. „Wir fanden einen neuen Abbauweg namens mitoRQC. Dabei spielt das zytosolische Protein Vms1 eine Schlüsselrolle“, erklären die Autoren der Studie. Vms1 vermindert das Anhängen von CAT-Sequenzen an klebrige Proteine, die die Ribosomen blockieren. Anstatt zu verklumpen werden die fehlerhaften Proteine zur Qualitätskontrolle in den Mitochondrien geleitet. „Diese Erkenntnisse liefern wichtige, neue Einblicke in die Mechanismen der mitochondrialen Qualitätskontrolle. Unsere Ergebnisse zeigen, wie die Zellen Schäden der Mitochondrien vermeiden, die zur Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen führen können“, fasst Hartl zusammen. [SiM]





Bildunterschrift:

Die Ribosomen-assoziierte Proteinqualitätskontrolle entfernt fehlerhafte Proteine aus blockierten Ribosomen. Versagt sie, können sich Proteine, die für die Mitochondrien bestimmt sind, zu toxischen Aggregaten anreichern und die Mitochondrien schädigen.

Monika Krause © Max-Planck-Institut für Biochemie

Originalpublikation:

Izawa, T*, Park, S.H*, Zhao, L., Hartl, F.U., and Neupert, W. (2017). Cytosolic protein Vms1 links ribosome quality control to mitochondrial and cellular homeostasis." *Cell*, Oktober 2017. *These authors contributed equally to this work.

Über F.-Ulrich Hartl

F.-Ulrich Hartl wurde 1957 geboren und studierte Medizin an der Universität Heidelberg, wo er anschließend auch promovierte. Als wissenschaftlicher Assistent wechselte er zu Walter Neupert an die Ludwig-Maximilians-Universität München. Ein Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft ermöglichte ihm einen ersten Forschungsaufhalt an der University of California, Los Angeles.





Angeles. Als Professor und Investigator des Howard Hugh Medical Institute war er am Sloan-Kettering Institute und an der Cornell University in New York tätig. Im Jahr 1997 gelang es der Max-Planck-Gesellschaft den hochrangigen Wissenschaftler wieder nach Deutschland zurückzuholen. Seither leitet er am Max-Planck-Institut für Biochemie die Abteilung „Zelluläre Biochemie“.

Über Walter Neupert

Walter Neupert wurde 1939 in München geboren. Er promovierte 1968 an der LMU im Fach Biochemie und 1970 in Medizin. 1977 folgte Neupert einem Ruf des Instituts für Biochemie der Universität Göttingen. 1983 übernahm er den Lehrstuhl für Physiologische Chemie am Adolf-Butenandt-Institut der LMU, den er bis zu seiner Emeritierung im Jahr 2010 inne hatte. Von 2008 bis 2016 war Neupert Senior Fellow der Max-Planck-Gesellschaft am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Seither setzt Neupert seine Forschungen am Biomedizinischen Centrum der LMU fort.

Über das Max-Planck-Institut für Biochemie

Das Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München zählt zu den führenden internationalen Forschungseinrichtungen auf den Gebieten der Biochemie, Zell- und Strukturbiologie sowie der biomedizinischen Forschung und ist mit rund 35 wissenschaftlichen Abteilungen und Forschungsgruppen und ungefähr 800 Mitarbeitern eines der größten Institute der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. Das MPIB befindet sich auf dem Life-Science-Campus Martinsried in direkter Nachbarschaft zu dem Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB). <http://biochem.mpg.de>

Über die Ludwig-Maximilians-Universität

Die LMU ist eine der führenden Universitäten in Europa mit einer über 500-jährigen Tradition. Sie bietet ein breites Spektrum aller Wissensgebiete – die ideale Basis für hervorragende Forschung und ein anspruchsvolles Lehrangebot. Es reicht von den Geistes- und Kultur- über Rechts-, Wirtschafts- und Sozialwissenschaften bis hin zur Medizin und den Naturwissenschaften. 16 Prozent der 50.000 Studierenden kommen aus dem Ausland – aus insgesamt 130 Nationen. Das Know-how und die Kreativität der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bilden die Grundlage für die herausragende Forschungsbilanz der Universität. Der Erfolg der LMU in der Exzellenzinitiative, einem deutschlandweiten Wettbewerb zur Stärkung der universitären Spitzenforschung, dokumentiert eindrucksvoll die Forschungsstärke der Münchener Universität. www.lmu.de



**Kontakt:**

Prof. Dr. F.-Ulrich Hartl
Abteilung für Zelluläre Biochemie
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
E-Mail: uhartl@biochem.mpg.de
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
www.biochem.mpg.de

Prof. Dr. Walter Neupert
Abteilung Zellbiologie
BioMedizinisches Centrum - BMC
LMU München, Med. Fakultät
Großhaderner Straße 9
82152 Martinsried
Tel. +49 89 2180-71885
Email: walter.neupert@med.uni-muenchen.de

