

25. Januar 2010, Nr. 10_01

PRESSEMITTEILUNG

Neue Erkenntnisse zur Entstehung der Parkinson-Erkrankung

In einer Studie, die im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) durchgeführt wurde, zeigen Wissenschaftler des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung (Universitätsklinikum Tübingen) erstmals, dass die beiden Parkinson-assoziierten Proteine PINK1 und Parkin gemeinsam die Entsorgung geschädigter Mitochondrien steuern und wie sie das tun. Die Vermutung der Tübinger Wissenschaftler: Eine Störung dieses Entsorgungsmechanismus könnte entscheidend an der Entstehung der Parkinson-Erkrankung beteiligt sein. (Online Vorabveröffentlichung am 24.01.10 in *Nature Cell Biology*)

Jede Zelle verfügt über viele Mitochondrien, Zellorganellen, welche die Zelle mit überlebenswichtigen, energiereichen Molekülen versorgen. Krankhafte, geschädigte Mitochondrien dagegen produzieren keine Energie mehr. Sie führen zu einer verstärkten Schädigung der Zelle durch zunehmenden oxidativen Stress, der zum Zelltod führen kann. Die Entsorgung fehlerhafter Mitochondrien (mitochondriale Autophagie oder Mitophagie) ermöglicht eine Säuberung der Zelle und schützt diese demnach vor geschädigten Mitochondrien und deren zerstörerischen Folgen. Die Tübinger Arbeitsgruppe um Dr. Wolfdieter Springer und Prof. Dr. Philipp Kahle belegen in der vorliegenden Studie erstmals, wie diese Entsorgung funktioniert: Die Proteine PINK1 und Parkin kennzeichnen gemeinsam die geschädigten Mitochondrien für den Abbau, indem sie einen an der Oberfläche der Mitochondrien befindlichen Kanal mit dem kleinen Protein Ubiquitin markieren. Diese Markierung dient der Zelle als Signal zum Abbau geschädigter Mitochondrien. Fehlen die Proteine PINK1 oder Parkin durch eine Mutation, ist dieser Entsorgungsmechanismus gestört. Eine solche Störung könnte entscheidend an der Entstehung von Parkinson beteiligt sein, so die Vermutung der Tübinger Wissenschaftler. „Die Erkenntnisse dieser Studie könnten nun die Entwicklung von spezifischen Wirkstoffen ermöglichen, die ein Fehlen von PINK1 und Parkin kompensieren und den Entsorgungsmechanismus so steuern, dass nur geschädigte Mitochondrien abgebaut werden. Das wäre eine Perspektive, neurodegenerativen Krankheiten vorzubeugen“, so der Leiter der Studie, Dr. Wolfdieter Springer.

Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass Parkinson-assoziierte Mutationen den sequentiellen Prozess der Entsorgung an bestimmten Schritten verhindern. Die enzymatische Funktion der mitochondrialen Kinase PINK1 ist dabei essentiell und sorgt für eine prompte Rekrutierung und Anhaftung des ansonsten gleichmäßig in der Zellflüssigkeit verteilten Proteins Parkin an die geschädigten Mitochondrien. Die enzymatische Aktivität der Ubiquitin-Ligase Parkin wiederum ermöglicht nun die Markierung von VDAC1 mit dem kleinen Protein Ubiquitin, welches unter anderem als Signalmolekül für den Abbau derartig modifizierter Proteine dient. Interessanterweise bildet VDAC1 einen Kanal durch die äußere

Membran der Mitochondrien und steht bereits unter Verdacht bei Schädigung der Mitochondrien entscheidend zum Zelltod beizutragen. Die identifizierte Ubiquitin-Markierung des VDAC1-Proteins wird anschließend von dem Adapter-Protein p62/SQSTM1 erkannt, welches somit das geschädigte Zellorganell als Ganzes zur Entsorgung der Autophagie-Maschinerie zuführt.

Bisher war bekannt, dass bei der Entstehung und im Verlauf der Parkinson-Erkrankung zum einen Störungen der zellulären Proteinabbauege und zum anderen Fehlfunktionen in den Mitochondrien eine Rolle spielen und dass die krankheitsassoziierten Proteine PINK1 und Parkin dabei von entscheidender Bedeutung sind. Mit ihrer Entdeckung, dass PINK1 und Parkin die Entsorgung geschädigter Mitochondrien gemeinsam steuern, belegen die Forscher einen funktionellen Zusammenhang zwischen diesen beiden vermeintlichen Hauptursachen der Parkinson-Erkrankung.

Originaltitel der Publikation:

PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1

Autoren: Sven Geisler, Kira M. Holmström, Diana Skujat, Fabienne C. Fiesel, Oliver C. Rothfuss, Philipp J. Kahle und Wolfdieter Springer

Nature Cell Biology advance online publication 24.01.2010: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb2012>

Fotovermerk und Bildunterschrift:

© Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

Bildunterschrift: Die gemeinsam gesteuerte Entsorgung geschädigter Mitochondrien (Mitophagie) in einer Zelle durch die Proteine PINK1 und Parkin: (1) In einer gesunden Zellen gruppieren sich Mitochondrien fein vernetzt um einen Zellkern. (2) Fragmentierung der unter Laborbedingungen geschädigten Mitochondrien 15 Minuten nach Versuchsbeginn. (3) Weitere Konzentrierung der geschädigten Mitochondrien nach zwei Stunden. (4) Nach 24 Stunden sind die geschädigten Mitochondrien komplett abgebaut.

Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert die Untersuchung der genetischen Ursachen der Parkinson Erkrankung seit 2001 im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN). Die Förderung wird seit 2008 im Bereich NGFN-Plus in dem Programm der Medizinischen Genomforschung fortgeführt. Die hier vorgestellten Arbeiten wurden unter Beteiligung des Integrierten Verbundes „Functional Genomics of Parkinson“ im Rahmen von NGFN-Plus angefertigt. www.ngfn.de

Kontakte:

Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Neurologie

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH)

Partnerstandort Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

Prof. Dr. Philipp Kahle

07071/29 81 970

philipp.kahle@uni-tuebingen.de

Dr. Wolfdieter Springer

Tel. 07071/29 82 038

wolfdieter.springer@klinikum.uni-tuebingen.de

<http://www.hih-tuebingen.de>



Hertie-Institut
für klinische Hirnforschung



Eberhard-Karls-Universität
UKT
Universitätsklinikum Tübingen

Pressekontakt

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

Kirstin Ahrens

Kirchstraße 68

72119 Ammerbuch

Tel.: 07073-500 724, Mobil: 0173 – 300 53 96

Fax: 07073 – 500 728

Mail: mail@kirstin-ahrens.de

NGFN Geschäftsstelle

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum, V025

Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg

Tel.: 06221-424743

E-Mail: s.argo@dkfz.de

Internet: www.ngfn.de