

Pressemitteilung

Hilfe zur Selbsthilfe

Mainzer Wissenschaftler zeigen, wie das Molekül „BAG3“ den Proteinabbau während der Alterung und bei neurodegenerativen Krankheiten steuert

(Mainz, 8. Februar 2011, rdr) Im Gehirn von Patienten mit neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson oder Amyotrophe Lateralsklerose findet man ungewöhnliche Ansammlungen von Proteinen. Solche Aggregate unlöslicher Proteine können von der Zelle nicht mehr abgebaut (degradiert) werden und werden für den Verlust von Gehirnzellen (mit)verantwortlich gemacht. In der Frage, wie der Abbau schädlicher Proteine in Nervenzellen reguliert ist, und ob sich dieser Prozess im Laufe der Alterung verändert, ist die Arbeitsgruppe um Univ.-Prof. Dr. Christian Behl im Institut für Pathobiochemie der Universitätsmedizin Mainz jetzt einen entscheidenden Schritt weiter gekommen. Die Wissenschaftler konnten ein Protein identifizieren, das sozusagen als „Müllmann“ der Zelle agiert und für den Abbau vorgesehene Eiweiße sortiert, sie sammelt und der Degradation zuführt – und damit der Zelle hilft, sich ihrer zu entledigen. Die Forschungsergebnisse wurden kürzlich online in „EMBOreports“ veröffentlicht.

Proteinaggregate sind nicht nur bei der Alzheimer-Erkrankung, sondern in ähnlicher Form auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen zu finden, etwa bei der Parkinsonschen Krankheit, der Amyotrophen Lateralsklerose und bei Chorea Huntington. All diese Erkrankungen verlaufen stark abhängig vom Alter der Patienten. Die Frage zu klären, wie der Abbau von Proteinen in Nervenzellen vonstatten geht und wie er sich im Laufe der Alterung verändert, ist daher von essentieller Bedeutung.

Die Degradation von Proteinen – genau wie deren Faltung und Rückfaltung – wird in der Zelle mit Hilfe von so genannten Chaperonen (Faltungshelfern) bewerkstelligt, die in ihrer Aktivität wiederum von den Co-Chaperonen moduliert werden. Wenn ein Eiweiß abgebaut werden muss, hat die Zelle zwei Möglichkeiten: Unter „Normal“-Bedingungen erfolgt die Degradation über das so genannte Proteasom. Bei akutem Stress hingegen, der einen erhöhten Spiegel geschädigter Proteine nach sich zieht, nutzt sie vermehrt die Autophagie, bei der auch bereits aggregierte Eiweiße effizient abgebaut werden können. Das Umschalten zwischen diesen beiden Mechanismen geschieht durch die Regulation der Co-Chaperone BAG1 und BAG3.

2009 konnte die Arbeitsgruppe Behl bereits zeigen, dass genau diese Steuerung abläuft, wenn Neuronen altern: Während in jungen Nervenzellen ein hoher BAG1-Spiegel für die vornehmlich proteasomale Degradation von Proteinen sorgt, stimuliert in gealterten Neuronen ein hohes Niveau an BAG3 den Autophagie-Weg. Die Zelle passt das Verhältnis von BAG1 und BAG3 dem oxidativen, für die Eiweiße toxischen Milieu an, das mit der Alterung einhergeht. Der hier erstmals beschriebene Autophagie-Abbauweg wurde als „BAG3-vermittelte selektive Autophagie“ bezeichnet (Gamerdinger et al. 2009).

In der direkten Nachfolgearbeit, die jetzt online in *EMBOreports* publiziert wurde (Gamerdinger et al. 2011), konnten die Mainzer Wissenschaftler die Funktion von BAG3 auf molekularer Ebene weiter aufklären und einen neuen Mechanismus beschreiben, der verständlich macht, wie die Proteine, die für einen Abbau vorgesehen sind, erkannt und aussortiert werden.

Damit defekte Proteine auf dem Autophagie-Weg degradiert werden können, werden sie zunächst innerhalb der Zelle in einer speziellen Struktur, dem Aggresom, gesammelt. Der Transport dorthin erfolgt entlang des Mikrotubuli-Netzwerks durch das Motorprotein Dynein. Wie dies im Detail funktioniert und wie spezifisch nur die für den Abbau bestimmten Proteine dorthin dirigiert werden, war bislang weitgehend unklar. Jetzt konnten die Mainzer Wissenschaftler BAG3 als diejenige Komponente identifizieren, die fehlgefaltete Proteine von dem Chaperon Hsp70, das sie als solche erkennt, auf das Dynein transferiert.

Um die beschriebenen Prozesse zu veranschaulichen, greift Christian Behl auf den Vergleich mit der Sammlung und Beseitigung von Hausmüll zurück: „BAG3 agiert gewissermaßen als ‚Müllmann‘ der Zelle und sorgt dafür, dass die für den Abbau vorgesehenen Eiweiße sortiert und an einer Sammelstelle konzentriert werden. Der Proteinabbau durch die BAG3-vermittelte Autophagie kombiniert dann Müllabfuhr und Müllverbrennung in Einem.“

Abschließend hält Christian Behl fest: „Dass wir unsere Ergebnisse prinzipiell in einem Modell der Amyotrophen Lateralsklerose bestätigen konnten, zeigt uns deren physiologische Relevanz für den Abbau krankheitsassoziiertes Proteine. In einem nächsten Schritt können wir daran denken, über die Steuerung der Abbauprozesse das Überleben von Neuronen zu fördern und haben damit einen neuen experimentellen Ansatz zur Prävention altersassoziiertes neurodegenerativer Krankheiten.“

Publikationen

Gamerdinger M, Hajieva P, Kaya AM, Hartl FU, **Behl C** (2009) Protein quality control during aging involves recruitment of the macroautophagy pathway by BAG3. *EMBO J.* 28, 889-901.

Gamerdinger M, Kaya AM, Wolfrum U, Clement AM, **Behl C**. (2011) BAG3 mediates chaperone-based aggresome-targeting and selective autophagy of misfolded proteins. *EMBO Rep.* 12(2):149-56. Epub 2011 Jan 21.

Kontakt:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Christian Behl
Direktor des Instituts für Pathobiochemie
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Telefon 06131 39 25890, Fax 06131 39 25792
E-Mail: cbehl@uni-mainz.de
<http://www.unimedizin-mainz.de/pathobiochemie>

Dr. Christine Ziegler
Institut für Pathobiochemie
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Telefon 06131 39 24552, E-Mail: christine.ziegler@uni-mainz.de

Pressekontakt

Dr. Renée Dillinger-Reiter, Stabstelle Kommunikation und Presse Universitätsmedizin Mainz,
Telefon 06131 17-7424, Fax 06131 17-3496, E-Mail: pr@unimedizin-mainz.de

Über die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ist die einzige Einrichtung dieser Art in Rheinland-Pfalz. Mehr als 60 Kliniken, Institute und Abteilungen sowie zwei Einrichtungen der medizinischen Zentralversorgung – die Apotheke und die Transfusionszentrale – gehören zur Universitätsmedizin Mainz. Mit der Krankenversorgung untrennbar verbunden sind Forschung und Lehre. Rund 3.500 Studierende der Medizin und Zahnmedizin werden in Mainz kontinuierlich ausgebildet. Weitere Informationen im Internet unter www.unimedizin-mainz.de