



## Pressemitteilung

Ansprechpartner Christian Wißler  
Stellv. Pressesprecher  
Wissenschaftskommunikation  
Telefon +49 (0)921 / 55-5356  
E-Mail christian.wissler@uni-bayreuth.de  
Thema **Forschung / Naturwissenschaften**

# Muskelkrankheit ALS: Bayreuther Biologen entdecken gestörte zelluläre Selbstreinigung

**Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine bis heute unheilbare Erkrankung des Nervensystems. Dabei werden die für die Muskelbewegungen zuständigen Nervenzellen fortschreitend geschädigt. Der kürzlich verstorbene britische Physiker Stephen Hawking litt unter dieser degenerativen Krankheit. Ein internationales Forscherteam unter Leitung des Bayreuther Zellbiologen Dr. Ralf Braun hat jetzt zelluläre Vorgänge entdeckt, die möglicherweise wesentlich an der Entstehung von ALS beteiligt sind: Das pathogene Protein TDP-43 behindert seinen eigenen Abbau und stört so die Selbstreinigung der Nervenzellen. In der Zeitschrift Human Molecular Genetics stellen die Wissenschaftler ihre Erkenntnisse vor.**

### Proteinklumpen schädigen Nervenzellen

Im Zellplasma der Nervenzellen von Menschen, die an ALS erkrankt sind, sind zahlreiche Verklumpungen falsch gefalteter Proteine enthalten. In vielen Fällen bestehen sie aus dem Protein TDP-43. Im Zellkern wird dieses Protein unter anderem für das Ablesen von Erbinformationen benötigt. Wenn es sich jedoch im Zellplasma anreichert, kann es pathogene Wirkungen entfalten.

Dr. Ralf Braun hat nun mit seiner Arbeitsgruppe untersucht, wie Zellen die schädlichen Proteinklumpen abbauen können und welchen Einfluss dies auf das Überleben der Zellen hat. Die Bayreuther Zellbiologen haben dabei eng mit Forschern aus Graz, Stockholm und Utrecht zusammengearbeitet. Die Untersuchungen wurden an Hefezellen durchgeführt, die in der zellbiologischen Grundlagenforschung als Modellorganismen anerkannt sind. Denn einige wesentliche zelluläre Prozesse sind in Hefezellen und menschlichen Nervenzellen sehr ähnlich.

### Zwei Wege der Selbstreinigung im Zellplasma

Jede Nervenzelle des Menschen und jede Hefezelle enthält Organellen, die für die Verdauung zuständig sind. Sie werden im Menschen als Lysosomen und in der Hefe als Vakuolen bezeichnet. Ihre Aufgabe ist es, schädliches oder nicht benötigtes Biomaterial zu entsorgen oder zu recyceln. Damit nun die Lysosomen pathogenes TDP-43 beseitigen können, müssen sie dieses Protein aufnehmen. Das



geschieht im Wesentlichen auf zwei Wegen, die entsprechend auch in Hefezellen vorkommen:

- Einerseits werden Proteinklumpen aus TDP-43 im Zellplasma von einer Doppelmembran umschlossen. Dabei entstehen kleine kugelförmige Strukturen, die Autophagosomen. Diese verschmelzen mit den Lysosomen und setzen hier die Proteinklumpen den Enzymen aus, die für den Abbau von TDP-43 zuständig sind.
- Andererseits enthält das Zellplasma multivesikuläre Körperchen, in deren Einbuchtungen TDP-43-Moleküle eingeschlossen werden können. Die multivesikulären Körperchen verschmelzen ebenfalls mit den Lysosomen und ermöglichen so den Abbau von TDP-43.

### **Das pathogene Protein TDP-43 sabotiert den eigenen Abbau**

Wie die Bayreuther Forscher jetzt herausgefunden haben, bewirkt eine hohe Konzentration von TDP-43 im Zellplasma, dass der über die multivesikulären Körperchen führende Entsorgungsweg gestört ist. „Offensichtlich haben wir es mit einem pathogenen Protein zu tun, das seinen eigenen Abbau sabotiert. Die Vakuolen in Hefe und die Lysosomen im Menschen können ihrer Funktion als Recyclingstelle nur unzureichend nachkommen“, sagt Christine Leibiger, die Erstautorin der neuen Studie.

Die Forscher vermuten, dass dadurch auch die Entsorgung von TDP-43 durch Autophagosomen beeinträchtigt ist. Denn die multivesikulären Körperchen führen den Lysosomen nicht nur TDP-43 zu, sondern versorgen sie auch mit Enzymen, die für Verdauungsprozesse benötigt werden. Sobald die Zulieferung nicht mehr reibungslos funktioniert, kann – so die Hypothese – auch das von den Autophagosomen transportierte TDP-43 nicht mehr zügig abgebaut werden.

### **Weitere Forschungsschritte**

„Viele Forschungsarbeiten, die sich mit der Entstehung von ALS und mit möglichen Therapieansätzen befassen, interessieren sich hauptsächlich für den Abbau von TDP-43 durch Autophagosomen. Mit unserer Studie rücken wir dagegen die multivesikulären Körperchen in den Fokus. Möglicherweise haben sie für die Selbstreinigungskräfte von Nervenzellen eine grundlegende, bisher unterschätzte Bedeutung“, erklärt Dr. Ralf Braun. Schon jetzt plant er mit seiner Arbeitsgruppe weitere Untersuchungen, die auf den jetzt veröffentlichten Ergebnissen aufbauen. Dabei wird es insbesondere um die Frage gehen, welche Enzyme die durch TDP-43 geschwächte Selbstreinigung der Nervenzellen wieder in Gang setzen und robuster machen können.

### **Veröffentlichung:**

Christine Leibiger, Jana Deisel, Andreas Aufschnaiter, Stefanie Ambros, Maria Tereshchenko, Bert M Verheijen, Sabrina Büttner, Ralf J Braun: TDP-43 controls lysosomal pathways thereby determining its own clearance and cytotoxicity, Human Molecular Genetics (2018), DOI: 10.1093/hmg/ddy066

### **Forschungsförderung:**

Die Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM), dem Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF) und dem Schwedischen Forschungsrat gefördert.

## Kontakt:

PD Dr. Ralf Braun  
Institut für Zellbiologie  
Universität Bayreuth  
Telefon: +49 (0)921 55-4311 // E-Mail: ralf.braun@uni-bayreuth.de

**4.960 Zeichen, Abdruck honorarfrei, Beleg wird erbeten.**

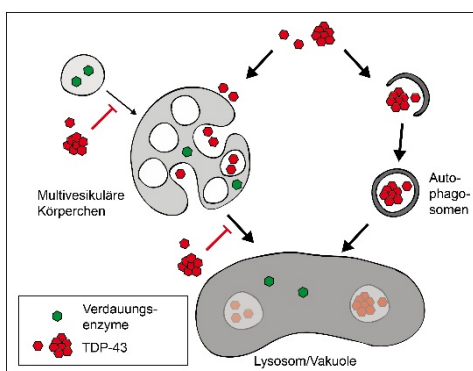
## Redaktion:

Christian Wißler  
Stellv. Pressesprecher, Wissenschaftskommunikation  
Stabsstelle Presse, Marketing und Kommunikation  
Universität Bayreuth  
Telefon: +49 (0)921 / 55-5356 // E-Mail: christian.wissler@uni-bayreuth.de

## Abbildungen:



PD Dr. Ralf Braun und Jana Deisel M.Sc. in einem Labor der Bayreuther Zellbiologie. Foto. Christian Wißler.



Abbau des Proteins TDP-43 in einer menschlichen Zelle / einer Hefezelle: Die Transportwege zum Lysosom / zur Vakuole führen einerseits über die Autophagosomen, andererseits über multivesikuläre Körperchen. Letztere führen zugleich nötige Verdauungsenzyme mit sich. Grafik: Christine Leibiger und Ralf Braun.

## Abbildungen zum Download:

[www.uni-bayreuth.de/de/universitaet/presse/pressemitteilungen/2018/048-Nervenzellen](http://www.uni-bayreuth.de/de/universitaet/presse/pressemitteilungen/2018/048-Nervenzellen)



## Kurzporträt der Universität Bayreuth

**Die Universität Bayreuth ist eine junge, forschungsorientierte Campus-Universität. Gründungsauftrag der 1975 eröffneten Universität ist die Förderung von interdisziplinärer Forschung und Lehre sowie die Entwicklung von Profil bildenden und Fächer übergreifenden Schwerpunkten.**

Die Forschungsprogramme und Studienangebote decken die Natur- und Ingenieurwissenschaften, die Rechts- und Wirtschaftswissenschaften sowie die Sprach-, Literatur und Kulturwissenschaften ab und werden beständig weiterentwickelt.

Gute Betreuungsverhältnisse, hohe Leistungsstandards, Fächer übergreifende Kooperationen und wissenschaftliche Exzellenz führen regelmäßig zu Spitzenplatzierungen in Rankings. Die Universität Bayreuth liegt im ‚Times Higher Education (THE) Young University Ranking‘ auf Platz 29 der 200 weltweit besten Universitäten, die jünger als 50 Jahre sind. Die Universität Bayreuth ist auch eine Top-Adresse für ein Studium der Rechts- und Wirtschaftswissenschaften in Deutschland. Dies belegt erneut das im Mai 2017 veröffentlichte Hochschulranking des Centrums für Hochschulentwicklung (CHE).

Seit Jahren nehmen die Afrikastudien der Universität Bayreuth eine internationale Spitzenposition ein; die Bayreuther Internationale Graduiertenschule für Afrikastudien (BIGSAS) ist Teil der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder. Die Hochdruck- und Hochtemperaturforschung innerhalb des Bayerischen Geoinstituts genießt ebenfalls ein weltweit hohes Renommee. Die Polymerforschung hat eine herausragende Position in der deutschen und internationalen Forschungslandschaft. Die Universität Bayreuth verfügt über ein dichtes Netz strategisch ausgewählter, internationaler Hochschulpartnerschaften.

Derzeit sind an der Universität Bayreuth rund 13.300 Studierende in 151 verschiedenen Studiengängen an sechs Fakultäten immatrikuliert. Mit ca. 1.100 wissenschaftlichen Beschäftigten, 241 Professorinnen und Professoren und etwa 900 nichtwissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist die Universität Bayreuth der größte Arbeitgeber der Region (Stichtag 01.12.2016).