



Steuerung eines Schutzmechanismus der Mitochondrien identifiziert

(Wien, 12-02-2020) Mitochondrien gelten als „Kraftwerke“ der Körperzellen. Bei kritischen zellschädigenden Bedingungen können sie aber die vorhandene Energie für den Selbsterhalt nutzen. Das passiert, indem die Arbeitsrichtung einer molekularen Maschine in der Mitochondrienhülle umgedreht wird. Eine internationale Forschungsgruppe unter Leitung des Zentrums für Physiologie und Pharmakologie der MedUni Wien identifizierte nun L-Typ Kalziumkanäle in der Zellmembran als Auslöser dieser Schutzfunktion. Eine bewusste Steuerung von L-Typ Kalziumkanälen des Gehirns könnte damit neue Therapieansätze bei Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson entscheidend verbessern.

Mitochondrien sind bekannt als die „Kraftwerke“ der Zelle, denn sie sind die Hauptproduktionsorte des Energiemoleküls ATP. Daneben sind die Mitochondrien ein bedeutender Ort der Biosynthese von verschiedenen Proteinen, Lipiden, Nukleotiden und Signalmolekülen. Interessanterweise dürften sich Mitochondrien von Bakterien ableiten, und im Laufe der Evolution von Zellen einverleibt und sozusagen in deren Dienst gestellt worden sein.

Das ist als „Endosymbiontentheorie“ bekannt. Bei dieser Symbiose haben beide Partner davon einen Nutzen: während die Mitochondrien die biosynthetischen und bioenergetischen Erfordernisse der Zellen unterstützen, werden umgekehrt die Mitochondrien bereitwillig von den Zellen gefüttert. Denn nur bei ausreichender Nährstoffversorgung können die Mitochondrien das für sie lebensnotwendige Membranpotenzial von ungefähr -150 Millivolt aufrechterhalten.

Enzym dreht molekulare Arbeitsrichtung um und wird zur Ionenpumpe

Unter gewissen zellschädigenden Einflüssen kann es aber zu einer starken Bedrohung des mitochondrialen Membranpotentials kommen, was aufgrund der wichtigen Rolle der Mitochondrien letztendlich auch zum Zelltod führen kann. Dafür sind die Mitochondrien mit Schutzmechanismen ausgestattet, um kritische Bedingungen unbeschadet überstehen zu können. Einen wesentlichen Mechanismus stellt dabei die Umkehr der molekularen Arbeitsrichtung jenes Enzyms dar, welches in der Mitochondrienhülle für den letzten Schritt der ATP Produktion zuständig ist. Dieses Enzym, welches als ATP Synthase bekannt ist, verbraucht nun ATP, anstatt es zu generieren. Als kleiner Motor nutzt es die vorhandene Energie, um Ionen aus dem Mitochondrium zu pumpen und so dessen Membranpotential nicht zusammenbrechen zu lassen.

Unklar war bislang aber, welche Signalwege die ATP Synthase-Umkehr kontrollieren. Die



gerade eben von Helmut Kubista und seinem Forschungsteam im Fachjournal Science Signaling veröffentlichte Studie (Erstautor ist Matej Hotka) liefert dazu einen Hinweis. An Nervenzellen konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Einstrom von Kalziumionen über sogenannte L-Typ Kalziumkanäle in der Zellmembran nämlich genau dazu in der Lage ist. Während ein für normale neuronale Aktivität üblicher Kalziumioneneinstrom über L-Typ Kanäle die ATP-Produktion stimuliert, kommt es zur ATP-Synthase-Umkehr, sobald die L-Typ Kalziumkanäle vermehrt Kalzium ins Zellinnere einströmen lassen. Diese Funktion von L-Typ Kalziumkanälen bei der Regulation der mitochondrialen ATP Synthese war bislang völlig unbekannt.

„Wir kennen diesen Kalziumkanaltyp eher von anderen Funktionskreisen, wie zum Beispiel der Skelettmuskelkontraktion, der Regulation und Ausführung des Herzschlags, der Insulinausschüttung in der Bauchspeicheldrüse, sowie von Sinnesleistungen wie dem Sehen und Hören“, erklärt Helmut Kubista, „bekannt war bisher auch, dass L-Typ Kalziumkanäle eine wichtige Rolle im Zentralnervensystem spielen, und zwar bei der Steuerung des neuronalen Erregungsverhaltens sowie bei höheren Funktionen wie dem Lernen und dem Gedächtnis.“

Fehlfunktionen an neurologischen Erkrankungen beteiligt

In den vergangenen Jahren gab es zahlreiche Hinweise, dass Fehlfunktionen der L-Typ Kalziumkanäle an neurologischen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson beteiligt sind. „In Fachkreisen wird eine pharmakologische Steuerung von L-Typ Kalziumkanälen des Gehirns als Therapieoption bei diesen Erkrankungen in Erwägung gezogen“, erklärt Kubista, „unsere Erkenntnisse rund um eine mitochondriale Schutzwirkung der L-Typ Kalziumkanäle könnte einen entscheidenden Einfluss auf die Sinnhaftigkeit eines solchen Vorgehens haben.“

Die Studie wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF, Projektnummer P28179) und von der Herzfelder'schen Familienstiftung gefördert.

Service: Science Signaling

L-type Ca^{2+} channel-mediated Ca^{2+} -influx adjusts neuronal mitochondrial function to physiological and pathophysiological conditions. Matej Hotka, Michal Cagalinec, Karlheinz Hilber, Livia Hool, Stefan Boehm and Helmut Kubista Science Signaling; DOI: 10.1126/scisignal.aaw6923

Rückfragen bitte an:



Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag. Thorsten Medwedeff
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 26 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 12 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.