

Press release**Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn****Svenja Ronge**

07/22/2022

<http://idw-online.de/en/news798869>Research results, Scientific Publications
Biology, Medicine
transregional, national**Gendefekt führt bei Fliegen zu Bewegungsstörungen**

Forschende der Universitäten Bonn und Osnabrück haben ein Protein entdeckt, dessen Defekt bei Fliegen zu Bewegungsstörungen führt. Zuvor war das Eiweiß auch schon bei menschlichen Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung aufgefallen. Man wusste bislang aber nicht, welche Funktion es in der Zelle hat. Die Studie liefert nun eine Antwort auf diese Frage. Die Arbeit, an der auch das Universitätsklinikum Aachen beteiligt war, ist nun in der Zeitschrift Science Advances erschienen.

Die Arbeitsgruppen haben in ihrer Studie ein Protein namens Creld untersucht. Eine Studie aus Bonn hatte kürzlich zeigen können, dass Creld in Säugern für die Entwicklung des Herzens eine wichtige Rolle spielt. „Wir wollten herausfinden, was das Protein genau macht“, erklärt die Privatdozentin Dr. Margret Helene Bülow vom LIMES-Institut der Universität Bonn.

Dazu untersuchten die Forschenden Taufliegen der Gattung Drosophila, die sie genetisch so verändert hatten, dass sie kein Creld bilden können. Bei den Tieren war die Herzfrequenz auf eine charakteristische Weise verlangsamt – ein Zeichen für Energiemangel. Zudem wiesen sie starke Bewegungsstörungen auf. Für die Bereitstellung von Energie sind die Kraftwerke der Zelle verantwortlich, die Mitochondrien. Wenn sie nicht richtig arbeiten, kann das in Menschen zum Tod von Nervenzellen führen, die für die Motorik verantwortlich sind. Das Krankheitsbild ist unter dem Namen Parkinson bekannt.

„Creld könnte also nicht nur für eine gestörte Herzfunktion, sondern auch bei der Parkinson-Erkrankung eine wichtige Rolle spielen“, sagt Dr. Nicole Kucharowski vom LIMES-Institut, die zusammen mit ihrer Kollegin Marie Paradis einen zentralen Teil der Experimente in der Studie durchgeführt hat. „Dazu passen die Ergebnisse einer kürzlich erschienenen Analyse. Demnach ist bei Parkinson-Patientinnen und -Patienten die Creld-Produktion oft reduziert.“ Doch wie Creld mit Parkinson zusammenhängen könnten, war rätselhaft: Das Protein kommt gar nicht in Mitochondrien vor. Es lässt sich ausschließlich in einem weit verzweigten Netzwerk von Röhren nachweisen, das in der Zelle der Herstellung verschiedener Moleküle dient – dem Endoplasmatischen Retikulum (ER). Wie kann es von dort in die Funktion der zellulären Kraftwerke eingreifen?

Pestizid unter Parkinson-Verdacht

Um das herauszufinden, verabreichten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gesunden Taufliegen (also solchen, die Creld bilden können) geringe Mengen eines Pestizids. Es enthält den Wirkstoff Rotenon, der beim Menschen in Verdacht steht, Parkinson auslösen zu können. Rotenon wirkt direkt in den Mitochondrien, indem es einen zentralen Schritt der Energiegewinnung hemmt. Die Fliegen zeigten nach Gabe des Pestizids ähnliche Bewegungsstörungen wie die Creld-Mutanten. „Wir haben zudem festgestellt, dass bei ihnen die Mitochondrien sehr oft mit dem ER in Kontakt treten“, erläutert Bülow.

In weiteren Experimenten konnten die Forschenden zeigen, dass bei diesem Kontakt bestimmte Klassen von Fetten vom ER in die Mitochondrien transportiert werden. Diese sogenannten Phospholipide kurbeln den Schritt in der

Energiegewinnung, der durch Rotenon gehemmt wird, wieder an. Mit Hilfestellung durch das ER versuchen die Mitochondrien auf diese Weise, die Energieversorgung wieder hochzufahren. „Und für diese Weitergabe der Phospholipide scheint Creld zwingend benötigt zu werden“, betont Bülow. „In Fliegen, die kein Creld bilden können, sammeln sich in den Kontaktstellen zwischen ER und Mitochondrien Phospholipide an. Sie werden also nicht in die Mitochondrien transportiert, sondern stauen sich.“

Creld steigert die Energieproduktion in der Zelle

Creld ist also wichtig, um die Energieproduktion in der Zelle zu steigern. Dazu passt die Beobachtung, dass Drosophila-Mutanten ohne Creld in ihren Mitochondrien kaum Wasserstoffperoxid bilden – das ist ein Molekül, das bei der Arbeit der Kraftwerke als Abfallstoff entsteht. Wasserstoffperoxid kann Zellen schädigen. Bislang vermutete man, dass es bei Menschen mit Parkinson in zu großer Menge produziert oder nicht ausreichend entsorgt wird. Die für die Motorik zuständigen Nervenzellen würden dadurch nach und nach vergiftet.

Möglicherweise kann aber noch ein anderer Effekt zu ihrem Untergang führen – nämlich die chronische Unterversorgung mit Energie, die durch eine Schädigung oder Unterproduktion von Creld ausgelöst wird. „Das ist eine These, die wir nun noch weiter untersuchen müssen“, sagt Bülow, Mitglied im Transdisziplinären Forschungsbereich „Leben und Gesundheit“ der Universität Bonn.

Der aktuelle Erfolg ist auch Ergebnis einer gelungenen Kooperation. So liefen zentrale Teile der Arbeit an der Universität Osnabrück. Dr. Julia Sellin, die die Studie ursprünglich mit initiiert hatte, ist zudem kürzlich an das Universitätsklinikum in Aachen gewechselt. „Auch die Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Christoph Thiele vom Exzellenzcluster Immunsensatz hier an der Universität Bonn lief hervorragend“, betont Bülow.

Förderung:

An der Studie waren Arbeitsgruppen der Universitäten Bonn und Osnabrück, des Universitätsklinikums Aachen sowie des Leuven Center for Brain and Disease Research in Belgien beteiligt. Die Arbeiten wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert.

contact for scientific information:

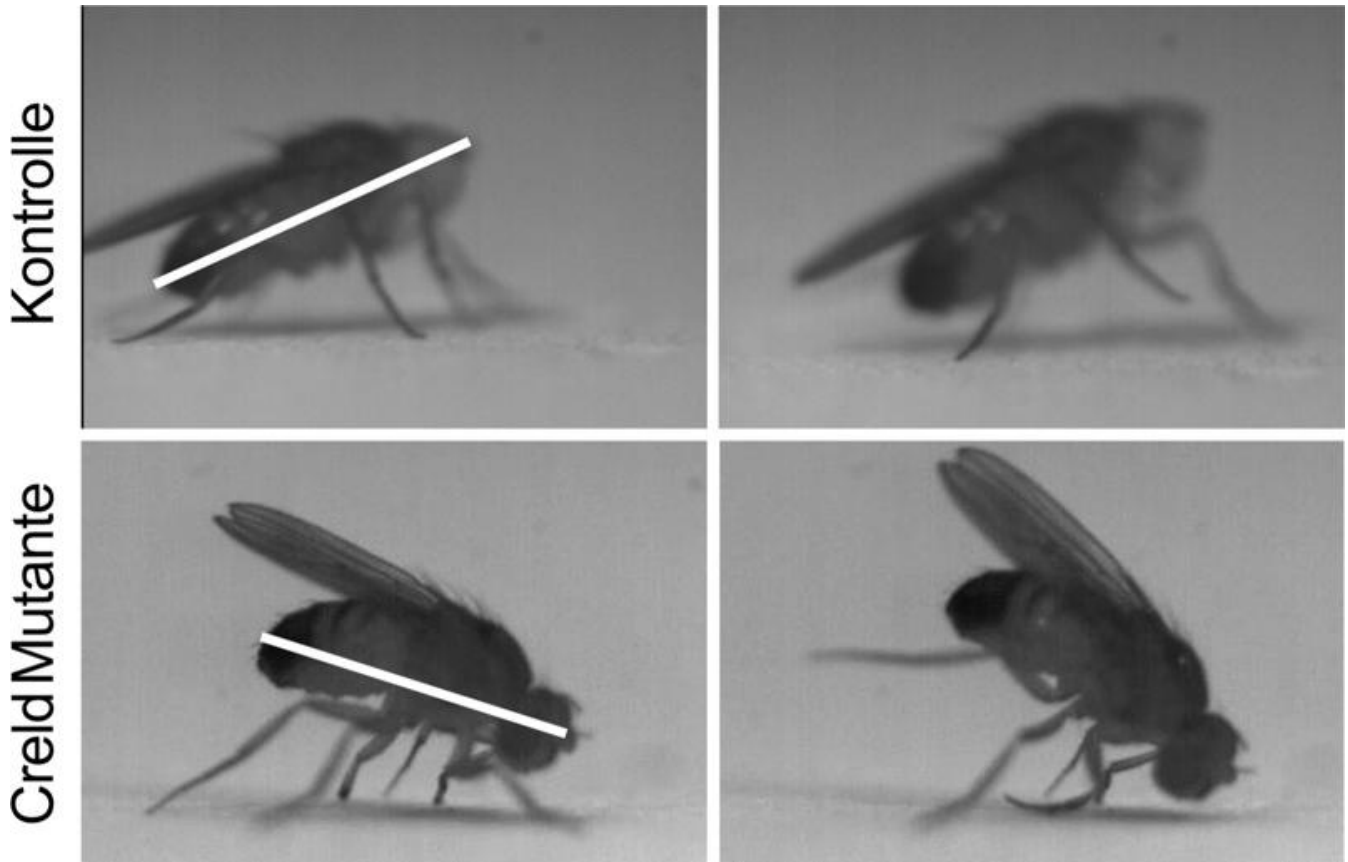
PD Dr. Margret Bülow
Development, Genetics & Molecular Physiology Unit
LIMES (Life and Medical Sciences Bonn)
Universität Bonn
Tel.: 0228/73-62708
E-Mail: mbuelow@uni-bonn.de

Original publication:

Marie Paradis et al.: The ER protein Creld regulates ER-mitochondria contact dynamics and respiratory complex 1 activity; Science Advances; <https://doi.org/10.1126/sciadv.ab00155>



Ein Forschungsteam der Uni Bonn hat die Funktion eines Proteins in Fliegen untersucht. Von links nach rechts: Santiago Maya, Dr. Gabriela Edwards Faret, Nicole Kucharowski und Studienleiterin PD Dr. Helene Margret Bülow.
Meike Böschemeyer
© Meike Böschemeyer/ Universität Bonn



Fliegen ohne Creld leiden unter starken Bewegungsstörungen.
Meike Böschemeyer
© Meike Böschemeyer/ Universität Bonn