

## Parkinson: Ionenkanal als vielversprechender Ansatz für Wirkstoffe

**Lysosomen sind die Recycling-Zentren menschlicher Zellen. Im Inneren der membranumschlossenen Bläschen werden größere Moleküle zerlegt. Fehlfunktionen können neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson zur Folge haben. Forschende der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg (H-BRS), der LMU München, der TU Darmstadt und des Unternehmens Nanion Technologies haben nun die Funktionsweise des Ionenkanals TMEM175 entschlüsselt, der entscheidend an der Regulation der Abbauprozesse beteiligt ist. Daraus ergeben sich neue Möglichkeiten für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung oder Vorbeugung der Parkinson-Krankheit.**

An allen Waschbecken, Badewannen und Spülen gibt es einen Überlaufschutz, welcher verhindert, dass Wasser über den Beckenrand schwappt. Einen solchen Sicherheitsmechanismus gibt es auch in den Recycling-Zentren menschlicher Zellen. Das zeigt eine neue Studie von Forschenden der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg (H-BRS), der LMU München, der TU Darmstadt und des Unternehmens Nanion Technologies, die jetzt in der Fachzeitschrift PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences) veröffentlicht wurde. „Der Ionenkanal TMEM175 übernimmt in Lysosomen vermutlich die Rolle eines Überflussventils, das eine zu starke Ansäuerung verhindert“, sagt Dr. Oliver Rauh, Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der H-BRS. Gemeinsam mit Professor Christian Grimm (LMU München) ist er der korrespondierende Autor der Studie. Die Forschenden haben mit elektrophysiologischen und bioinformatischen Methoden die bislang kontrovers diskutierte Funktionsweise dieses Ionenkanals entschlüsselt. Ein Ionenkanal ist ein Protein, das in biologische Membranen eingebettet ist und deren Durchlässigkeit für elektrisch geladene Teilchen (Ionen) ermöglicht.

### Feineinstellung des sauren pH-Wertes in Lysosomen

Lysosomen sind kleine, membranumschlossene Vesikel (Bläschen), die in menschlichen Zellen die Funktion von Recycling-Zentren übernehmen - das bedeutet, dass sie Makromoleküle wie Proteine, Polysaccharide und Nukleinsäuren in ihre Grundbausteine zerlegen. Diese Abbaureaktionen im Inneren der Lysosomen werden von Enzymen, sogenannten Hydrolasen, ermöglicht. Voraussetzung dafür ist ein saurer pH-Wert. Der pH-Wert ist nichts anderes als ein Maß für die Konzentration von Protonen in einer wässrigen Lösung. Dabei gilt: Je niedriger der pH-Wert, desto höher ist die Protonenkonzentration. Damit das Innere der Lysosomen sauer bleibt, pumpt ein Transmembranprotein, die sogenannte V-ATPase, Protonen in die Lysosomen hinein. Die Feineinstellung des pH-Werts ist jedoch von weiteren Proteinen abhängig, die sich in der lysosomalen Membran befinden. Die in PNAS veröffentlichte Arbeit belegt hier nun die entscheidende Rolle von TMEM175.

Die Forschenden vermuten, dass die Ventilfunktion von TMEM175 in gesunden Zellen für einen optimal sauren pH-Wert sorgt und damit den reibungslosen Ablauf lysosomaler Abbauprozesse ermöglicht. Dagegen kommt es bei Patientinnen und Patienten, die eine Mutation in diesem Ionenkanal tragen, zu einem Verlust der pH-Regulation. Dadurch werden die Abbauprozesse von Proteinen im Lysosom gehemmt, was wiederum zum Absterben von Nervenzellen führen kann. Zahlreiche Forschungsarbeiten der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass Störungen der

lysosomalen Abbaufunktion am Prozess des Alterns und der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie Parkinson beteiligt sind.

„Unsere Studie liefert den Nachweis, dass der Ionenkanal TMEM175 hierbei eine entscheidende Rolle spielt“, sagt Dr. Oliver Rauh. „Sie schafft eine wichtige Grundlage für ein genaues Verständnis von funktionalen Prozessen in Lysosomen und liefert gleichzeitig mit dem Protein TMEM175 eine vielversprechende Zielstruktur für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung oder Vorbeugung neurodegenerativer Erkrankungen wie Parkinson.“ Bei der Parkinson-Krankheit kommt es durch das Absterben von Nervenzellen zu einem Mangel am Botenstoff Dopamin. Dopamin wiederum wird unter anderem für die Steuerung bewusster Bewegungen benötigt. Wenn dieser Botenstoff fehlt, kommt es bei Betroffenen zu den typischen Parkinson-Symptomen wie Zittern, verlangsamten Bewegungen oder Haltungsinstabilität.

### **Kanalprotein TMEM175 leitet Kaliumionen und Protonen**

Zum Hintergrund: Die zelluläre Lokalisation und Funktion des Ionenkanals TMEM175 war lange Zeit unbekannt, was sich in seinem wenig aussagekräftigen Namen widerspiegelt: TMEM175 steht schlicht für Transmembran-Protein 175. In den vergangenen Jahren rückte es immer mehr in den Fokus der Forschung, als sich seine Rolle beim Auftreten verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen und hier vor allem Parkinson herauskristallisierte. Inzwischen haben mehrere Untersuchungen zweifelsfrei belegt, dass TMEM175 ein Kanalprotein ist, das Ionen durch die Membran von Lysosomen leitet. Doch bei der Frage, ob dieser Kanal vor allem Kaliumionen (K<sup>+</sup>) oder Protonen (H<sup>+</sup>) leitet, und welche Funktion die entsprechenden Ionenflüsse in Lysosomen von gesunden und kranken Zellen haben, waren sich die Forschenden nicht einig.

### **Spezifischer pH-Sensor im Inneren des Lysosoms**

„Ich habe schon an vielen Ionenkanälen gearbeitet, aber TMEM175 ist mit Abstand der seltsamste von allen“, sagt Dr. Oliver Rauh, der von der TU Darmstadt an die H-BRS wechselte, um im DFG-Forschungsverbund „CytoTransport“ zu arbeiten. „Als wir vor etwa sechs Jahren mit dem Projekt begonnen haben, wurde angenommen, dass es sich bei TMEM175 um einen Kaliumkanal handelt. Die Funktion war völlig unbekannt. Wir konnten nun zeigen, dass TMEM175 nicht nur Kaliumionen, sondern auch Protonen leitet und damit an der Regulation des pH-Wertes, also der Protonen-Konzentration, im Innern von Lysosomen direkt beteiligt ist.“ Die Forschenden wiesen nach, dass der Ionenkanal über einen spezifischen pH-Sensor verfügt, der dem Inneren des Lysosoms zugewandt ist. Auf diese Weise kann TMEM175 den kritischen Säurestatus erkennen und den Protonenfluss durch den Ionenkanal entsprechend anpassen.

Der Großteil der Experimente sei mit der Patch-Clamp-Technik durchgeführt worden, erläutert Dr. Oliver Rauh die Messmethode für die Studie. „Dabei haben wir uns mit einer sehr fein ausgezogenen Glaskapillare Zugriff zum Inneren einer Zelle oder eines Lysosoms verschafft. Das ermöglichte es uns, die Ionenströme direkt zu messen, die aufgrund der Aktivität von TMEM175 durch die Lipidmembran fließen.“

### **Originalpublikation:**

Tobias Schulze, Timon Sprave, Carolin Groebe, Jan Hendrik Krumbach, Magnus Behringer, Andre Bazzone, Rocco Zerlotti, Niels Fertig, Mike Althaus, Kay Hamacher, Gerhard Thiel, Christian Grimm, Oliver Rauh: Proton selective conductance and gating of the lysosomal cation channel TMEM175. In: Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), January 14, 2026, DOI: [10.1073/pnas.2503909123](https://doi.org/10.1073/pnas.2503909123)  
[www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2503909123](https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2503909123)