

Überraschende Erkenntnisse zur Rolle der Autophagie in Nervenzellen

Autophagie scheint unsere Nervenzellen im Gehirn zu schützen, doch offenbar aus ganz anderen Gründen als bislang angenommen, wie Forscher vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare [Pharmakologie](#) (FMP) und der Charité jetzt zeigen konnten. Schalteten sie die „zelluläre Müllabfuhr“ über einen genetischen Trick aus, wurden statt der vermuteten Proteinablagerungen erhöhte Mengen des Endoplasmatischen Retikulums gefunden, eines Systems aus Membransäcken, das unter anderem als Kalziumspeicher dient. Dies führt zu einer vermehrten Freisetzung von Neurotransmittern und letztlich zu einer fatalen Übererregbarkeit der Nervenzellen. Die Erkenntnisse sind im Fachmagazin „Neuron“ veröffentlicht.

Die Autophagie nimmt eine Schlüsselrolle für die Gesunderhaltung unserer Zellen ein, werden mit Hilfe der sogenannten Autophagosomen doch zum Beispiel beschädigte Eiweißmoleküle oder ganze Organellen wie beispielsweise defekte Mitochondrien abgebaut und ihre Bestandteile recycelt. Insbesondere für Nervenzellen im Gehirn, die uns während unseres gesamten Lebens dienen, ist dieser Reinigungsmechanismus wichtig, um Eiweißverklumpungen, wie sie bei neurodegenerativen Erkrankungen entstehen, zu verhindern. Die neuroprotektiven Effekte der Autophagie wurden mittlerweile durch zahlreiche Experimente in Modellorganismen belegt.

Allerdings könnte die schützende Wirkung ganz andere Ursachen haben, als bislang vermutet. Prof. Volker Haucke vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare [Pharmakologie](#) (FMP) und seine Arbeitsgruppe sind jetzt nämlich zu ganz neuen Erkenntnissen gekommen, indem sie die Rolle der Autophagie im zentralen Nervensystem junger, gesunder Mäuse untersuchten.

Mit einem genetischen Trick schalteten die Forscher zunächst ein [Gen](#) aus, das essentiell für die Autophagie ist, und analysierten dann den Proteingehalt der Nervenzellen mittels Proteomics. Doch Proteine, von denen spekuliert wurde, dass sie vornehmlich über Autophagie abgebaut werden, waren in den Neuronen gar nicht angereichert – obwohl dies zu erwarten gewesen wäre.

„Das hat uns wirklich sehr überrascht, sagt Marijn Kuijpers, Erstautorin der jetzt in „Neuron“ publizierten Studie, „aber fast noch überraschender war, was wir stattdessen in den Nervenzellen vorgefunden haben.“

Größter intrazellulärer Kalziumpuffer wird nicht mehr abgebaut

Statt der erwarteten Autophagie-Substrate fanden die Forscher ungewöhnlich große Mengen des Endoplasmatischen Retikulums in den Axonen der Nervenzellen. Diese Membransäckchen kommen in jeder [Zelle](#) vor und dienen unter anderem als größter intrazellulärer Kalziumspeicher. Die Kalziumregulation wiederum ist für die Erregungsweiterleitung im zentralen Nervensystem elementar: Kommunizieren Nervenzellen miteinander öffnen sich Kalziumkanäle an den Synapsen, extrazelluläres [Kalzium](#) strömt in die Synapse ein und über Botenstoff enthaltende Vesikel werden Neurotransmitter (neuronale Botenstoffe) ausgeschüttet. Anschließend wird das eingeströmte [Kalzium](#) vom Endoplasmatischen Retikulum aufgenommen, kann aber bei Bedarf auch aus dessen Innerem freigesetzt werden.

In Nervenzellen, in denen Autophagie ausgeschaltet war, hatte der Kalziumspeicher des Endoplasmatischen Retikulums aber Schaden genommen. Die Forscher konnten zeigen, dass die Kalzium-Pufferfunktion des Endoplasmatischen Retikulums nicht mehr richtig funktionierte, so dass in Axonen und an Synapsen erhöhte Kalziumspiegel messbar waren. Diese wiederum verstärkten die

Freisetzung des erregenden Botenstoffs Glutamat, was zu einer permanenten Hyperaktivität der Nervenzellen führte.

Zu viele Neurotransmitter sind das Problem

„Bislang ist man davon ausgegangen, dass weniger Autophagie weniger Freisetzung von Botenstoffen bedeutet. Wir haben nun das genaue Gegenteil gezeigt“, kommentiert Postdoktorandin Marijn Kuijpers die Studienergebnisse. „Nicht zu wenig, sondern zu viele Botenstoffe sind das Problem. Dadurch werden Nervenzellen weniger plastisch und wir vermuten, dass sie letztlich an Übererregbarkeit zu Grunde gehen“, ergänzt Prof. Dietmar Schmitz von der Charité, dessen Team an der Studie mitgewirkt hat.

Da die Studie ausschließlich mit jungen und gesunden Tieren durchgeführte wurde, sagt sie nichts über die pathologischen Mechanismen etwa bei Alzheimer aus. Aber um die Physiologie der Autophagie grundsätzlich zu verstehen, ist die Arbeit von enormer Bedeutung.

„Alles in allem stellt unsere Entdeckung unser Bild von der Autophagie im zentralen Nervensystem auf eine völlig neue Grundlage“, sagt Arbeitsgruppenleiter Prof. Volker Haucke. Mit den neuen Erkenntnissen lasse sich beispielsweise gut erklären, warum man im Alter schlechter lernt. „Eine Synapse, die bereits überstimuliert ist, lässt sich nicht weiter hochfahren, die ist sozusagen am Limit und ist darum kaum noch plastisch verstärkbar, eine Grundvoraussetzung des Lernens.“

Mit neuem Verständnis an der Kernfrage des Auslösers forschen

Offen bleibt indes die Kernfrage, welche Steuerungsmechanismen die Autophagie in Nervenzellen in Gang setzen. Während in anderen Körperzellen das Nahrungsgebot regulierend wirkt – Hungern stimuliert nachgewiesenermaßen die zelluläre Müllabfuhr – ist für das zentrale Nervensystem bislang kein Auslöser bekannt.

„Wenn wir wüssten, was in den Nervenzellen mehr oder weniger Autophagie erzeugt, wären wir irgendwann in der Lage, auch therapeutisch einzugreifen“, betont Prof. Haucke. „Dieses fundamental wichtige Problem wollen wir jetzt weiter verstehen und unsere vorliegende Arbeit liefert uns dafür einen hervorragenden Ausgangspunkt.“

Originalpublikation:

Kuijpers, M.; Kochlamazashvili, G., Stumpf, A., Puchkov, D, Swaminathan, A., Lucht, M., Krause, E., Maritzen, T., Schmitz, D., Haucke, V. Neuronal autophagy regulates presynaptic neurotransmission by controlling the axonal endoplasmic reticulum. In: Neuron (2020), Vol. 108, November 5, 2020.