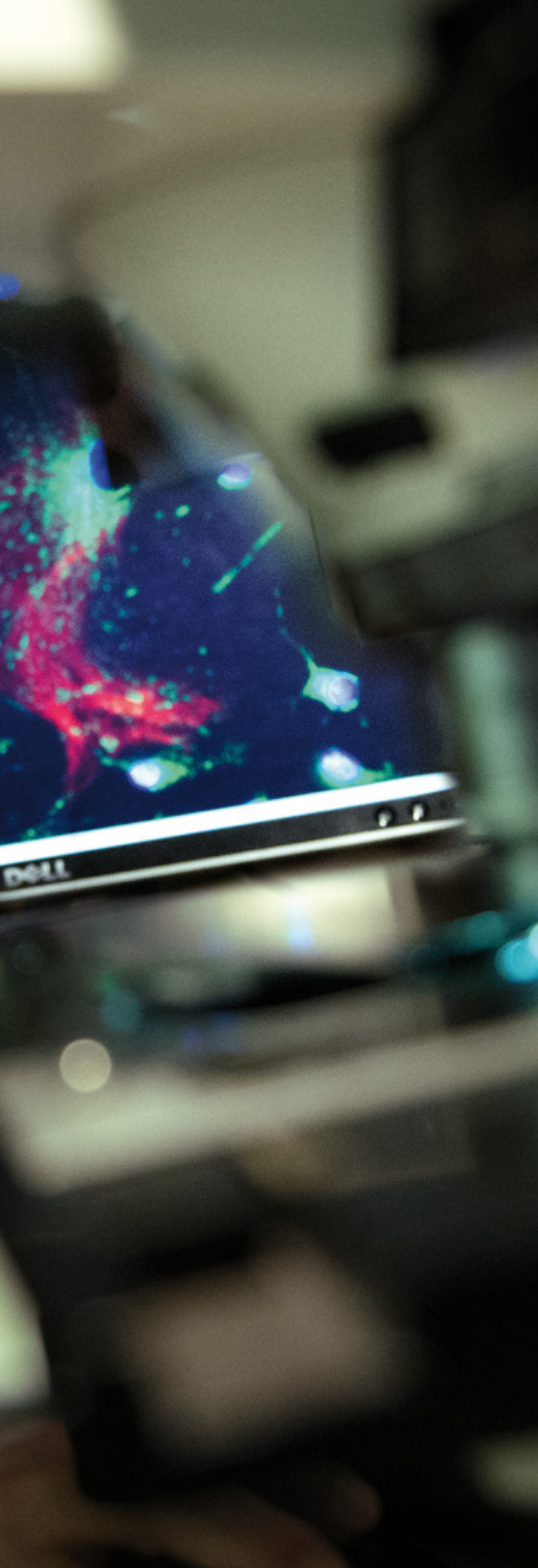


Erforscht zelluläre Überlebensstrategien: Prof. Dr. Christiane Richter-Landsberg, hier mit einem Fluoreszenzmikroskop. Das Computerbild zeigt eine Zelle, die mit Fluoreszenzfarbstoffen angefärbt wurde.

Researching cellular survival strategies: Prof. Dr. Christiane Richter-Landsberg, pictured here with a fluorescence microscope. The computer screen shows a cell that has been stained with fluorescent pigments.



Recycling-Strategien der Zellen

The Recycling Strategies of Cells

Christiane Richter-Landsberg

„Autophagie“ heißt die regelmäßige „Müllentsorgung“ in den Zellen unseres Körpers, eine Art Selbstverdauung. Eine Fehlfunktion dieses Prozesses ist vor allem für Zellen des Gehirns fatal und kann zu neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson beitragen. Die molekularen Grundlagen der Selbstverdauung in zellulären Systemen erforscht die Arbeitsgruppe „Molekulare Neurobiologie/Neurochemie“.

Regular "waste disposal" in the cells of our bodies is carried out in a process called autophagy, a kind of self-digestive mechanism. A malfunction in this process is particularly lethal for the cells of the brain and can contribute to the onset of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. The research group "Molecular Neurobiology/Neurochemistry" is currently studying the molecular fundamentals of this process in cellular systems.



1,2 Millionen Menschen in Deutschland leiden an Erkrankungen des zentralen Nervensystems, zwei Drittel davon an Alzheimer.

1.2 million people in Germany suffer from diseases of the central nervous system; two-thirds have Alzheimer's.

Als Alois Alzheimer am 3. November 1906 auf der „37. Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte“ in Tübingen den Fall einer Patientin vorstellte, die in geistiger Umnachtung gestorben war, konnte er nicht ahnen, dass die später nach ihm benannte Demenz-Erkrankung zu einem drängenden gesellschaftlichen Problem unserer alternden Gesellschaft werden würde. In Deutschland leiden heute schätzungsweise 1,2 Millionen Menschen an Erkrankungen des zentralen Nervensystems, zwei Drittel davon an der Alzheimer Erkrankung. Jährlich treten etwa 200.000 neue Fälle auf.

Alzheimer entdeckte bei seinen Untersuchungen von Gewebeschnitten des Gehirns der verstorbenen Patientin zahlreiche Eiweißverklumpungen, die zum Zerfall der Nervenzellen geführt hatten. Krankhafte Ablagerungen von Proteinen im Gehirn sind auch bei Patienten mit Parkinson- oder Huntington-Krankheit und bei weniger bekannten Leiden wie Corticobasale Degeneration (CBD), Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP), Pick Krankheit und Multisystematrophie (MSA) zu beobachten.

All diese neurodegenerativen Erkrankungen werden Proteinopathien genannt und sind bis heute nicht heilbar. Die Proteinaggregate dienen wegen ihrer unterschiedlichen Zusammensetzung auch als diagnostische Marker, mit denen man die Krankheiten eindeutig charakterisieren und unterscheiden kann. Während bei der Alzheimer-Krankheit vor allem Nervenzellen betroffen sind, die der Informationsübertragung dienen, werden bei anderen Erkrankungen auch die Stützzellen (Gliazellen) des Gehirns befallen. So treten bei der MSA typische halbmondförmige oder dreieckige Ablagerungen in den Gliazellen auf, die die Fortsätze von Nervenzellen mit einer isolierenden Schutzschicht umhüllen, den sogenannten Oligodendrozyten.

Die krankhaften Veränderungen in diesen Zellen und ihre zugrunde liegenden molekularen Ursachen untersuchen wir in der Arbeitsgruppe Molekulare Neurobiologie/Neurochemie im Institut für Biologie und Umweltwissenschaften.

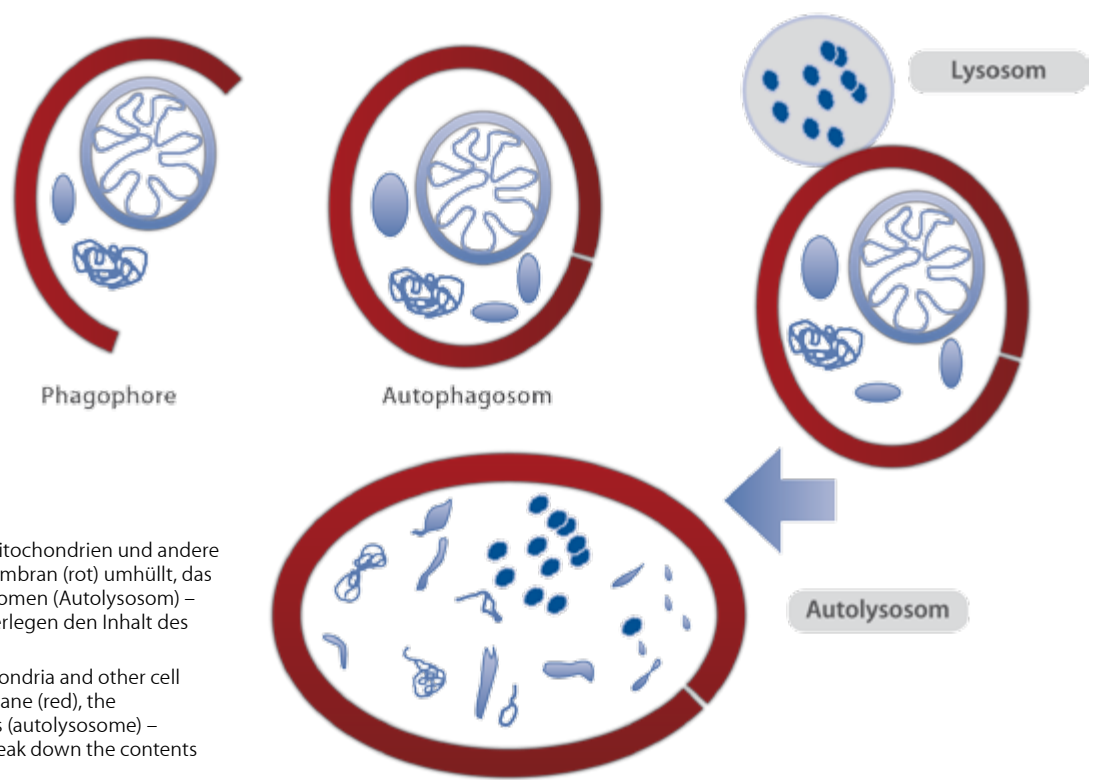
MSA ist eine rasch fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die multiple Systeme betrifft und mit Symptomen einhergeht, die der Parkinson Krankheit ähneln. Typisch sind beispielsweise verlangsamte Bewegungen, Gleichgewichtsstörungen, Schluck- und Sprechstörungen sowie Zittern. Die dynamische Entstehung der Aggregate und die molekularen Mechanismen untersuchen wir bei Ratten und Mäusen. Aus den Gehirnen dieser Tiere legen wir Zellkulturen an, die über längere Zeiträume im Inkubator gehalten werden und als Modellsysteme dienen.

In mehreren von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projekten arbeiten wir intensiv mit Wissenschaftlern der University of Pennsylvania, USA, der Aarhus Universität in Dänemark, der Universität Göttingen und dem Klinikum Bremen zusammen. Unsere neuesten Untersuchungen, über die wir in internationalen Fachzeitschriften berichtet haben (z. B. PlosOne, Glia, Journal of Neurochemistry), zeigen, dass eine fehlerhafte „Qualitätskontrolle“ im Nervensystem und ein Versagen der Systeme, die am Abbau von Proteinen beteiligt sind, zu den Erkrankungsprozessen beitragen können. In aktuellen Forschungsarbeiten gehen wir der zentralen Frage nach, ob eine Modulation der Autophagie, eines zellulären Selbstreinigungsprozesses, als therapeutische Maßnahme bei Erkrankungen des Gehirns und auch bei Alterungsprozessen eingesetzt werden kann.

Im Laufe der Evolution haben Zellen eine Strategie entwickelt, nicht mehr gebrauchte zelleigene Proteine oder ganze Organellen in ihre Einzelteile zu zerlegen, sich sozusagen selbst zu verdauen und die Zerlegungsprodukte dem Stoffwechsel wieder zuzuführen. Dieser effiziente Recycling-Prozess wird als Autophagie (griechisch: sich selber fressen), genauer Makroautophagie, bezeichnet. Autophagie dient der Aufrechterhaltung des inneren Gleichgewichts der Zellen. Es ist eine Art Reinigungsprozess, bei dem auch defekte oder deformierte Proteine und alternde Organellen, also Abfall und zellulärer Schrott, entfernt und wiederverwertet werden. Übertriebenes Reinemachen allerdings kann zum Zelltod führen. Andererseits kann eine Störung oder Abschwächung des autophagischen Mechanismus fatale Folgen haben und zu Krankheiten wie Krebs, Parkinson oder Alzheimer beitragen.

Die Bezeichnung Autophagie stammt von dem belgischen Forscher Christian de Duve, der 1974 für seine grundlegenden biochemischen Untersuchungen und die Entdeckung der Lysosomen den Nobelpreis für Medizin erhielt. Lysosomen sind kleine membranumschlossene Kompartimente, angefüllt mit speziellen Enzymen, den sogenannten sauren Hydrolasen, die der intrazellulären Verdauung oder Zerlegung von Proteinen, Fetten, Zuckermolekülen und Nukleinsäuren dienen. Ihre Aufgabe ist der kontrollierte Abbau komplexer Makromoleküle zu einfachen Bausteinen, die dann aus den Lysosomen wieder freigesetzt und zum Wiederaufbau von neuen Makromole-

Autophagie ist
effizientes Recycling.



Müllentsorgung durch Autophagie: Mitochondrien und andere Zellbestandteile werden von einer Membran (rot) umhüllt, das Autophagosom verschmilzt mit Lysosomen (Autolysosom) – und die lysosomalen Enzyme (blau) zerlegen den Inhalt des Autophagosoms.

Waste disposal via autophagy: mitochondria and other cell components are enclosed in a membrane (red), the autophagosome fuses with lysosomes (autolysosome) – then the lysosomal enzymes (blue) break down the contents of the autophagosome.

When Alois Alzheimer presented the case of a patient who had died in a mentally deranged state at the "37th Meeting of South-West German Psychiatrists" in Tübingen on November 3, 1906, he could never have imagined that the dementia illness that was later named after him would become one of the pressing social problems of our ageing society. An estimated 1.2 million people suffer from diseases of the central nervous system in Germany today. Two-thirds of them are Alzheimer's patients. Each year approximately 200,000 new cases are diagnosed.

When Alzheimer examined samples of brain tissue from the dead patient histologically he discovered numerous clumps of protein that had led to the degeneration of the nerve cells. Pathological protein deposits in the brain are also found in patients with Parkinson's disease and Huntington's disease, as well as in lesser known diseases such as corticobasal degeneration (CBD), progressive supranuclear palsy (PSP), Pick's disease and multiple system atrophy (MSA).

All these neurodegenerative diseases are referred to as proteopathies and are to date incurable. Due to their specific composition, the protein aggregates also serve as diagnostic markers for characterising and differentiating the different diseases. While with Alzheimer's disease it is mainly the nerve cells (neurons) which transmit signals that are affected, with other diseases the supportive cells (glial cells) of the brain are also affected. For example in cases of MSA, typical half-moon shaped or triangular deposits can be found in the glial cells that cover the axons of nerve cells with an insulating protective layer, the so-called oligodendrocytes.

In the "Molecular Neurobiology/Neurochemistry" research group at the Department of Biology and Environmental Sciences, we are examining the pathological changes in these cells and the molecular causes underlying these changes.

MSA is a rapidly progressive neurodegenerative disease that affects multiple systems and exhibits symptoms similar to those in Parkinson's disease. Typical symptoms are slowed movements, difficulties with balance and swallowing, speech

impairment and trembling. We are using rats and mice to study the dynamic origins of the aggregates and the molecular mechanisms. We make cell cultures from the brains of these animals, which are then kept in incubators over long periods of time and serve as model systems.

In several projects funded by the German Research Foundation (DFG), we have collaborated intensely with researchers at the University of Pennsylvania (USA), Aarhus University in Denmark, the University of Göttingen and Klinikum Bremen. Our most recent research, the results of which we reported in several international science journals (e.g., PlosOne, Glia, Journal of Neurochemistry), demonstrated that impaired "quality control" in the nervous system and a malfunction of the systems involved in the degradation of proteins can contribute to pathological processes. In our current research we are examining the key question of whether the modulation of autophagy, a cellular self-cleaning process, can be used as a therapeutic measure to treat diseases of the brain and also to regulate ageing processes.

In the course of evolution, cells have developed a strategy for breaking down intra-cellular proteins or entire organelles they no longer need into their individual components. They "self-digest", so to speak, to make the products of this decomposition available for metabolism again. This highly efficient recycling process is called "autophagy" (Greek: to eat oneself), or to be precise "macroautophagy". Autophagy serves to maintain the inner balance of cells. It is a kind of cleaning mechanism that removes and recycles defect or deformed proteins and ageing organelles, or in other words waste materials and cellular debris. Over-cleansing can lead to cell death. On the other hand a disruption or weakening of the autophagic mechanism can have fatal consequences and contribute to the development of diseases such as cancer, Parkinson's or Alzheimer's.

The term "autophagy" was coined by the Belgian researcher Christian de Duve, who was awarded the Nobel Prize for Medicine in 1974 for his seminal research in the field of bio-



Heilungschancen bei neurodegenerativen Krankheiten wie zum Beispiel Alzheimer sind derzeit noch nicht in Sicht.

A cure for neurodegenerative diseases like Alzheimer's is not in sight at present.

külen verwendet werden. Lysosomen werden daher auch als „Müll-Recycling-Anlage“ bezeichnet. Sie sind am autophagischen Prozess maßgeblich beteiligt.

In frühen elektronenmikroskopischen Aufnahmen entdeckten die Forscher membranumhüllte Bläschen, die cytoplasmatische Bestandteile und sogar ganze Organellen enthielten, wie beispielsweise Mitochondrien – das sind die Kraftwerke, die unsere Zellen mit Energie versorgen. Inzwischen sind die Schritte, die zum Abbau von cytoplasmatischen Bestandteilen und Zellorganellen führen, sehr gut untersucht. Zunächst wird im Cytoplasma (der wässrigen Substanz im Inneren der Zellen) eine doppelagige Membran ausgebildet (Phagophore), die sich vergrößert und Teile des Cytoplasmas und Organellen umschließt. So entsteht ein Autophagosom. Letztendlich verschmelzen Autophagosomen mit den Lysosomen, und so genannte Autolysosomen bilden sich. Im Autolysosom werden die Bestandteile mit Hilfe der lysosomalen Enzyme zerlegt oder „verdaut“ und das wieder verwertbare Material ins Cytoplasma entlassen. Auf diese Weise erneuern Zellen kontinuierlich ihren Inhalt und befreien sich von unliebsamen, schadhafte Bestandteilen. Autophagosomen arbeiten immer, bilden sich aber vermehrt bei Stress-Situationen, wie etwa einem Mangel an Nährstoffen, oder durch schädliche Einwirkungen aus der Umgebung.

Neben dem lysosomalen Abbau können Proteine auch in einem anderen System, dem so genannten Proteasom abgebaut werden. Hier werden vor allem kurzlebige cytoplasmatische Proteine entsorgt. Das

Zellen erneuern kontinuierlich ihren Inhalt.

als „Abfalltonne“ bezeichnete Proteasom besteht aus vielen verschiedenen Proteineinheiten, die zu einer fässchenartigen Struktur zusammengelagert sind. Größere Eiweißschollen können das Eingangstor zum Fässchen aber nicht durchdringen und müssen über den lysosomalen Weg verschrottet werden. Autophagie ist somit der einzige Prozess, durch den große Substrate wie Proteinklumpen und Organellen abgebaut werden können. Beide Prozesse, die Entsorgung durch Lysosomen oder Prote-

asomen, stehen miteinander in enger Kommunikation. Wenn der eine gehemmt ist, kann unter Umständen der andere in Aktion treten.

Die zelluläre Qualitätskontrolle durch Autophagie ist besonders im Nervensystem von großer Bedeutung. Da Nervenzellen sich nicht mehr teilen, kann der Ballast von fehlgefalteten, unnützen Proteinen und von beschädigten oder gealterten Organellen wie Mitochondrien durch Verteilung auf die Tochterzellen nach der Zellteilung nicht „verdünnt“ werden. So wird vermutet, dass eine fehlerhafte Müllentsorgung zu Proteinklumpen in Gehirnzellen führt, die die Zellen verstopfen, zelluläre Vorgänge behindern und den Zelltod auslösen. Es gibt Hinweise von verschiedenen Forschergruppen, dass gestörte Autophagie, also zum Beispiel ein abgeschwächtes Selbstverdauungssystem, an Krankheitsprozessen im Gehirn beteiligt ist. In Mäusen mit ausgeschalteter Autophagie wurden neuronale Degenerationsprozesse und das Auftreten von Proteinaggregaten beobachtet. Gehirne von Alzheimer Patienten zeigen ein erhöhtes Vorkommen von Autophagosomen. Man vermutet, dass diese Vakuolen zwar vermehrt gebildet werden, aber deren Verschmelzung mit den Lysosomen und somit die Verdauung gestört ist.

Unsere Forschungsgruppe konnte kürzlich nachweisen, dass Proteinablagerungen in den Gehirnen von MSA-Patienten Komponenten enthalten, die auf einen fehlerhaften Ablauf des autophagischen Prozesses hindeuten. In einem Zellkultur-Modell haben wir zudem Proteinablagerungen erzeugt, die denen im lebendigen Organismus gleichen. Es ist uns gelungen, diese Ablagerungen anschließend durch eine Stimulierung der Autophagie wieder zu entfernen und so die zelluläre Überlebensstrategie zu simulieren.

In den letzten 25 Jahren hat es enorme Fortschritte gegeben, die die molekularen und klinischen Grundlagen neurodegenerativer Krankheiten weitgehend verständlich machen. Allerdings gibt es bislang keine Heilungschancen. Die weltweiten Forschungsaktivitäten lassen jedoch hoffen, dass in den nächsten Jahren Therapien entwickelt werden, die diese Krankheiten verhindern oder heilen.

chemistry and his discovery of lysosomes. Lysosomes are tiny compartments consisting of a membrane that is filled with special enzymes called acid hydrolases whose function is the intracellular digestion or degradation of proteins, lipids, sugar molecules and nucleic acids. Their task is to break down complex macromolecules into simple components that can then be released by the lysosomes and used for reconstructing new macromolecules. Lysosomes are therefore also commonly referred to as "recycling units". They play a key role in the autophagic process.

Autophagy is an efficient recycling process.

In early images made using the electron microscope, researchers discovered tiny vesicles consisting of a membrane which contained cytoplasmic components and even entire organelles such as mitochondria, the power plants that supply our cells with energy. Since then the steps that lead to the breakdown of cytoplasmic components and cellular organelles have been thoroughly investigated. First a double-layered membrane (phagophore) is formed, which expands and encloses parts of the cytoplasm and organelles. This process produces an autophagosome. Then the autophagosomes fuse with the lysosomes, resulting in the formation of what are known as autolysosomes. In autolysosomes, the components are broken down, or "digested", with the help of lysosomal enzymes and the recyclable material is released into the cytoplasm. In this way cells continually renew their contents and free themselves of unwanted, damaged components. Autophagosomes are continually at work but multiply in stress situations, such as when there is a lack of nutrients or in the presence of harmful external influences.

In addition to lysosomal degradation, proteins can also be broken down by a different system, the so-called proteasome. In particular short-lived cytoplasmic proteins are disposed of in this way. Frequently referred to as "waste bins", proteasomes consist of many different protein units that are assembled into a barrel-like structure. Large clumps of protein, however, cannot pass through the entrance to the barrel and must therefore be degraded by lysosomal digestion processes. Consequently autophagy is the only process by which large

substrates such as protein clumps and organelles can be broken down. The two processes, waste disposal via lysosomes and via proteasomes, are carried out in close communication with each other. If the one process is blocked, the other can potentially take over.

Cellular quality control through autophagy is especially important in the nervous system. Because nerve cells no longer divide, the ballast of misfolded, useless proteins and damaged or aged organelles such as mitochondria can no longer be "diluted" via distribution among daughter cells after cell division. The hypothesis is that impaired waste disposal mechanisms lead to the formation of protein clumps (amyloid plaques) in brain cells which then clog up cells, hamper cellular processes and trigger cell death.

There are indications from different research groups that impaired autophagy, for instance a weakened self-digestive system, plays a role in pathological processes in the brain. In mice whose autophagic processes have been switched off, neuronal degeneration processes and the formation of protein aggregates have been observed.

The brains of Alzheimer's patients exhibit an increased incidence of autophagosomes. It is suspected that although these vacuoles multiply at a higher rate than usual, their fusion with the lysosomes, and consequently digestion, is impaired.

Our research group was recently able to demonstrate that protein deposits in the brains of MSA patients contain components that are indicative of impaired autophagic processes. In a cell culture model we were also able to induce protein deposits similar to those found in living organisms. By stimulating autophagy we were subsequently able to remove these deposits, thus simulating the cellular survival strategy.

In the past 25 years enormous advances have enabled us to gain an extensive understanding of the molecular and clinical fundamentals of neurodegenerative diseases. Nevertheless, the possibility of a cure remains elusive. However research activities across the globe hold out the hope that in the coming years therapies can be developed to prevent or cure these diseases.

Cells continually renew their contents.

Die Autorin The author



Prof. Dr. Christiane Richter-Landsberg ist seit 1993 Hochschullehrerin für „Molekulare Neurobiologie“ in Oldenburg. Sie studierte Pharmazie in Marburg und promovierte im Fach Biologie in Göttingen. Nach Studienaufenthalten in Israel und USA habilitierte sie sich 1988 in Bremen. Ihr Forschungsinteresse gilt Nervenzellen und Glia, Stressantworten und der Bedeutung von Stressproteinen in Gehirnzellen.

Prof. Dr. Christiane Richter-Landsberg has been a lecturer in "molecular neurobiology" at Oldenburg since 1993. She studied pharmaceutical sciences in Marburg and received her PhD in biology from Göttingen. Following research visits to Israel and the US, in 1988 she earned her habilitation in Bremen. The main focuses of her research are neurones and glial cells, as well as stress responses and the role played by stress proteins in brain cells.