



Herr Mark Nolden, geboren am 19. Juli 1976 in Euskirchen, studierte an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main Biologie und promovierte im November 2005 am Institut für Genetik der Universität zu Köln bei Herrn Prof. Dr. Thomas Langer. Herr Nolden beschäftigte sich in seiner Dissertation mit der Analyse von proteolytischen Prozessen in der inneren Mitochondrienmembran.

Funktion der *m*-AAA-Protease bei der Regulation mitochondrialer Translation

Zahlreiche neurodegenerative Erkrankungen des Menschen sind auf Störungen der Qualitätskontrolle zellulärer Proteine zurückzuführen. Hierzu sind auch spastische Paraplegien zu rechnen, eine genetisch heterogene Erkrankung des Menschen, die durch eine zellspezifische Degeneration von Axonen des Corticospinaltraktes gekennzeichnet ist. Eine Mutation im Gen Paraplegin wurde als eine Ursache für spastische Paraplegie beschrieben. Das Protein Paraplegin stellt eine konservierte Untereinheit einer energieabhängigen Protease in den Mitochondrien, der sogenannten *m*-AAA Protease, dar. Untersuchungen in der Bäckerhefe *S. cerevisiae* haben gezeigt, dass diese Protease für den Abbau nicht-nativer Proteine in der inneren Membran der Mitochondrien verantwortlich ist. Jedoch blieb unklar, welche weiteren Funktionen dieses Enzym in den Mitochondrien ausübt und welche dieser Funktionen letztlich der Neurodegeneration bei der spastischen Paraplegie zugrundeliegt.

Herr Nolden hat daher im Rahmen seiner Doktorarbeit nach Substraten der *m*-AAA Protease gesucht, deren defekte Proteolyse zu Störungen der Funktion der Mitochondrien (und möglicherweise zur Neurodegeneration) führt. Mit Hilfe eines biochemischen Ansatzes konnte in der Bäckerhefe eine Untereinheit der mitochondrialen Ribosomen als Substrat identifizieren. Es zeigte sich, dass dieses Protein von der Protease nicht vollständig abgebaut, sondern vielmehr durch die Abspaltung eines Teils des Proteins aktiviert wird. Damit reguliert die *m*-AAA Protease die Proteinsynthese in den Mitochondrien und übt auf diese Weise eine Schlüsselfunktion für die Aufrechterhaltung der Energieversorgung der Zellen aus. Weitere Untersuchungen an einem Mausmodell für spastische Paraplegien belegten, dass dieser Prozess auch in Säugerzellen konserviert ist und lieferten erste Hinweise, dass Störungen der Proteinsynthese der Mitochondrien die Grundlage für die axonale Degeneration in Menschen sein könnten.

Die von Herrn Nolden im Rahmen seiner Doktorarbeit erarbeiteten Befunde stellen einen Meilenstein für das Verständnis der zellulären Funktion energieabhängiger Proteasen dar und erlauben erste Einblicke in die Pathogenese spastischer Paraplegien.