

Stress oder Hunger: interner Sensor in Zellen koordiniert zelluläre Stressantwort

Kölner Wissenschaftler:innen entdecken eine wichtige Rolle des Proteinkomplexes mTORC1, der die Kommunikation von Zellen zentral reguliert. Die Erkenntnisse können künftig zur Entwicklung neuer Behandlungsmethoden führen

Forscher:innen der Universität zu Köln und des Max Planck Instituts für die Biologie des Alterns haben entdeckt, dass der Proteinkomplex mTORC1 als zentraler Koordinator Informationssignale über Nahrung, Energie oder Sauerstoffhaushalt nutzt, um den Transport spezifischer Proteine an die Zelloberfläche oder in die Umgebung zu regulieren, und so das Wachstum und die Zellteilung beeinflusst. Obwohl seit Jahrzehnten bekannt ist, dass diese wechselseitige Kommunikation essentiell für das Zellgleichgewicht ist und bei vielen Erkrankungen und im Alter gestört ist, war der genaue Mechanismus bisher unbekannt. Der Artikel „An mTORC1-GRASP55 signaling axis controls unconventional secretion to reshape the extracellular proteome upon stress“ erscheint in der Fachzeitschrift *Molecular Cell*.

“Ein Weg, den Zellen zum Transport und zur Sekretion von Proteinen nutzen, ist die unkonventionelle Proteinsekretion, kurz UPS. Dieser Weg wird bei Stress aktiviert und es konnte bereits früher gezeigt werden, dass über UPS Proteine transportiert werden, die eine wichtige Rolle bei Krebs, Entzündungen und der Knochenbildung spielen“, erklärt Dr. Julian Nüchel, Erstautor der Studie. „Wir haben nun in unserer detaillierten Untersuchung entdeckt, dass der Zellsensor mTORC1 UPS kontrolliert.“

Mit ihren Experimenten konnten die Kölner Wissenschaftler:innen zeigen, dass verschiedene Zellstressfaktoren wie Hunger den Proteinkomplex mTORC1 abschalten und somit UPS Transportwege öffnen. Unter normalen Bedingungen ist mTORC1 aktiv und addiert bei bestimmten Proteinen eine kleine chemische Modifikation, auch Phosphorylierung genannt, um deren Aktivität oder intrazelluläre Lokalisation zu ändern. In der Kölner Studie kontrolliert mTORC1 die Lokalisation und Funktion des Proteins GRASP55, das normalerweise am Golgi-Apparat, dem

Frachtsortierungszentrum der Zelle sitzt. Unter Stressbedingungen, wenn mTORC1 inaktiv ist, wird GRASP55 nicht länger am Golgi gehalten, sondern setzt sich an andere Zellbestandteile, um UPS zu ermöglichen.

Neben der Klärung, wie UPS in Zellen reguliert wird, konnten die Forscher:innen zahlreiche Proteine identifizieren, deren Transport zur Zelloberfläche von diesem Weg abhängt, darunter auch Faktoren mit wichtigen Rollen in der Zellbewegung und Kommunikation, beide Prozesse sind bei menschlichen Erkrankungen oft beeinträchtigt. In Zellen mit gestörter mTORC1-Aktivität ist auch der UPS-Transportweg fehlreguliert. Daher liegt es nahe, dass in mTOR-abhängigen Erkrankungen wie der tuberösen Sklerose dieser Sekretionsweg eine entscheidende Rolle spielt. Die Bedeutung der unkonventionellen Proteinsekretion bei humanen Erkrankungen und im Alter müssen künftige Studien klären.

Diese Studie war eine Kollaboration zwischen der Arbeitsgruppe von Dr. Markus Plomann am Zentrum für Biochemie der Universität zu Köln und derjenigen von Dr. Constantinos Demetriades am Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns. Sie wurde unterstützt von Dr. Beate Eckes von der Arbeitsgruppe Translationale Bindegewebsforschung (Prof. Thomas Krieg) an der Universität zu Köln, Wissenschaftler:innen des Exzellenzclusters CECAD für Altersforschung an der Universität zu Köln sowie der Colzyx AB aus Lund, Schweden. Das Projekt wurde finanziert durch den European Research Council (ERC), die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Max-Planck-Gesellschaft (MPG).

Die Meldung entstand in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns.

Inhaltlicher Kontakt:

Dr. Markus Plomann

+49 221 478 6944

markus.plomann@uni-koeln.de

Presse und Kommunikation:

Dr. Anna Euteneuer

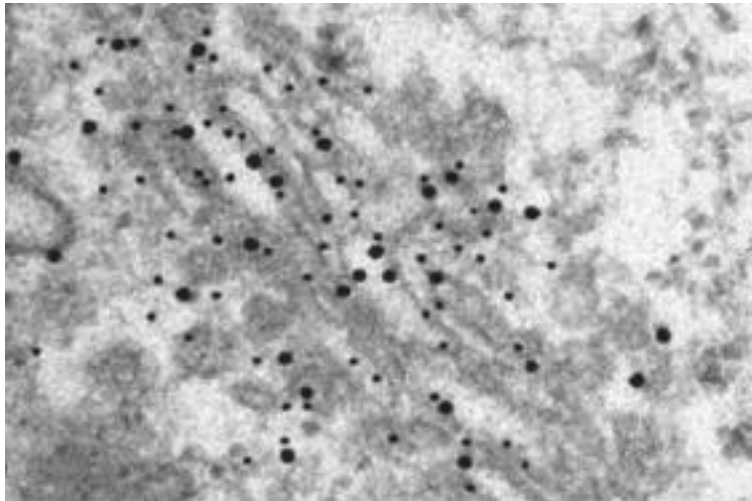
+49 221 478 84043

anna.euteneuer@uni-koeln.de

Weitere Informationen:

Nüchel J, Tauber M, Nolte JL, Mörgelin M, Türk C, Eckes B, Demetriades C, Plomann M. An mTORC1-GRASP55 signaling axis controls unconventional secretion to reshape the extracellular proteome upon stress. **Molecular Cell** 2021

[https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(21\)00497-4](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(21)00497-4)



In nicht gestressten Zellen reguliert mTORC1 GRASP55 direkt am Golgi, wo beide Proteine kolokalisieren (schwarze Punkte). Elektronenmikroskopische Aufnahme. Bild: Nüchel/Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns.