

13 Januar 22

Tödliche Kombination: neuer direkter Auslöser für den Zelltod entdeckt

Das Verständnis von grundlegenden Mechanismen, die zum Zelltod (Apoptose) führen, ist essenziell für die Entwicklung von Therapien für Krebs und andere Erkrankungen. Wissenschaftler:innen haben nun eine Proteininteraktion entdeckt, die direkt den Zelltod auslöst / Veröffentlichung in „The EMBO Journal“.

Wissenschaftler:innen um Professorin Ana J. Garcia-Saez am CECAD Exzellenzcluster für Altersforschung der Universität zu Köln haben gezeigt, dass bei der Apoptose, dem programmierten Zelltod, ein direktes physisches Zusammenspiel der zwei Proteine BAX und DRP1 vorliegt. DRP1 kann durch die Bindung an BAX als direkter Zelltod-Aktivator dienen, ohne dass weitere Auslöser des Zelltods nötig sind. Diese Erkenntnis könnte zur Entwicklung neuer Zelltod-Regulatoren für beispielsweise Krebstherapien führen. Der Artikel „DRP1 interacts directly with BAX to induce its activation and apoptosis“ wurde in *The EMBO Journal* veröffentlicht.

Es ist bekannt, dass das sogenannte „apoptotische Vollstreckerprotein“ BAX in der Zelle an der Mitochondrienmembran auf DRP1 trifft. Letzteres ist ein Dynamin-ähnliches Protein, welches bei der Teilung von Mitochondrien eine entscheidende Rolle spielt. Die funktionellen Auswirkungen ihres Zusammenspiels und der Beitrag von DRP1 zur Apoptose waren bislang jedoch höchst umstritten.

BAX ist ein Schlüsselprotein auf dem Weg zum Zelltod. Das Verständnis des Wirkmechanismus von BAX ist entscheidend für die therapeutische Regulierung der Apoptose. Durch konfokale Fluoreszenzmikroskopie mit höchster Auflösung und biochemischen sowie biophysikalischen Methoden in Modellmembransystemen konnte das Forschungsteam das direkte Zusammenspiel der zwei Proteine in Zellen nachweisen. Zusätzlich untersuchten sie mit Hilfe eines Systems, das die zwei Proteine künstlich zusammenführt, die funktionellen Konsequenzen des Zusammenspiels von BAX und DRP1.

„Wenn wir die Interaktion beider Proteine künstlich erzwingen, verlagern sie sich vom Zellplasma in die Mitochondrien, wo der Proteinkomplex eine Umorganisation der

Mitochondrien auslöst. Das führt zu Löchern in der Membran. Der Inhalt der Mitochondrien gelangt ins Zellplasma, was letztlich zum Zelltod führt“, sagt Andreas Jenner, Erstautor der Studie.

Durch kombinieren von Methoden wie die bindungsabhängige Fluoreszenztechnik, Massenspektrometrie und die Analyse von verschiedenen Proteinstücken von BAX, konnte erstmals auch die Interaktionsfläche identifiziert werden. DRP1 bindet an das vordere Ende (N-Terminus) der Aminosäurekette von BAX, was sich als regulatorische Region für die BAX-Aktivität erweist. „Es war beeindruckend zu sehen, dass Zellen allein durch das Erzwingen der Interaktion zwischen BAX und DRP1 zu sterben begannen, ohne dass ein weiterer Todesauslöser erforderlich war“, sagt Garcia-Saez. „Es ist großartig, dass wir jetzt wissen, dass DRP1 als direkter Apoptose-Aktivator fungieren kann, was zum ersten Mal eine funktionelle Bedeutung der Verbindung zwischen den beiden Proteinen ergibt. Dies könnte den Weg für die Entwicklung neuer BAX-Regulatoren für therapeutische Anwendungen ebnet.“

Die Arbeiten für diese Studie begannen am IFIB (Interfakultäres Institut für Biochemie) in Tübingen und wurden am CECAD-Forschungszentrum, Institut für Genetik, im Labor von Garcia-Saez fertiggestellt.

Inhaltlicher Kontakt:

Professorin Dr. Ana J. Garcia-Saez
+49 221 478 84263
ana.garcia@uni-koeln.de

Presse und Kommunikation:

Dr. Anna Euteneuer
+49 221 478 84043
anna.euteneuer@uni-koeln.de

Veröffentlichung:

Jenner A, Peña-Blanco A, Salvador-Gallego R, Ugarte-Urbe B, Zollo C, Ganief T, Bierlmeier J, Mund M, Lee JE, Ries J, Schwarzer D, Macek B & Garcia-Saez AJ. tBID can act as a BAX-like effector of apoptosis. EMBO J 2021

<https://www.embopress.org/doi/10.15252/emj.2021108587>