

Abbauprozesse in Zellen: Die Gefahr im Innern kontrollieren

Milliarden von Zellen arbeiten in unserem Körper pausenlos daran, uns am Leben zu erhalten. Dabei entsteht Abfall, der in speziellen Zellorganen abgebaut wird. Doch was, wenn die zellulären Mülleimer nicht funktionieren? Die Forschung vermutet darin die Ursache zahlreicher Erkrankungen. Biolog:innen der Universität Duisburg-Essen (UDE) haben nun gemeinsam mit einem Team aus München zeigen können, wie Zellen sich selbst vor ihren lädierten Mülleimern schützen - denn deren Inhalt hat es in sich.

Analog zu Organen im menschlichen Körper haben Zellen ebenfalls spezialisierte Strukturen in ihrem Innern: die Organellen. Dazu gehören unter anderem die Lysosomen, die zellulären Mülleimer. Sie zersetzen nicht nur die in der Zelle anfallenden Abfälle, sie bauen auch eindringende Krankheitserreger wie Bakterien in ihrem Innern ab. Dazu sind die kleinen Kügelchen mit einem sauren Innern und vielen Enzymen ausgestattet. Umgeben sind sie von einer Membran, die das gefährliche Gemisch im Lysosom einsperrt.

Wird diese Membran verletzt, ergießt sich die Mischung ins Zellinnere und führt schlimmstenfalls zum Zelltod. Als Sicherheitsmaßnahme gegen die Bedrohung aus dem eigenen Innern haben Zellen daher folgenden Mechanismus entwickelt: Sie umschließen das perforierte Lysosom mit einer weiteren, intakten Membran und transportieren es wie in einem Beutel zu einem anderen Lysosom, wo es abgebaut wird.

Gemeinsam mit einem Team der Ludwig-Maximilians-Universität München konnten die Forschenden der UDE um Arbeitsgruppenleiter Prof. Hemmo Meyer zeigen, dass dieser Abbauprozess von verschiedenen Faktoren abhängt: Das Protein Calponin 2 unterstützt dabei, eine neue Hülle um das beschädigte Lysosom aufzubauen. Anschließend muss es rasch wieder entfernt werden. Dazu wird es mit dem kleinen Molekül Ubiquitin markiert wie ein Paket mit einem Adressaufkleber. Diesen Aufkleber liest das Enzym p97 und entfernt daraufhin das Calponin 2 wieder. Ist dieser Ablauf an irgendeiner Stelle gestört, kann ein beschädigtes Lysosom nicht abgebaut werden und führt letztlich zum Tod der Zelle.

Ein gestörter Prozess könnte bei der Entstehung verschiedener Krankheiten wie Tumorentwicklungen, Entzündungen, neurodegenerativen Störungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine Rolle spielen. „Unsere Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung helfen dabei, die Prozesse zu verstehen, die mit der Entstehung und dem Fortschreiten von Krankheiten verbunden sind“, erklärt Erstautorin Dr. Bojana Kravic. „Nur wenn man diese Vorgänge kennt, lassen sich wirksame therapeutische Ansätze entwickeln.“

Originalpublikation:

Ubiquitin profiling of lysophagy identifies actin stabilizer CNN2 as a target of VCP/p97 and uncovers a link to HSPB1

<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.06.012>