

Aufeinander abgestimmt: Wie Stoffwechsel und Signalwege gemeinsam das Zellwachstum optimieren

Körpereigenes Stoffwechselprodukt hemmt direkt die Aktivität von mTORC1

Zellen nutzen eine Vielzahl von Stoffwechselwegen, um Bausteine für Wachstum und Vermehrung zu bilden. Für ein ausgewogenes Wachstum müssen diese biosynthetischen Prozesse eng aufeinander abgestimmt sein. Forschende des Max-Planck-Instituts für Biologie des Alterns haben nun zusammen mit einem Team von nationalen und internationalen Kolleg:innen eine molekulare Maschinerie entdeckt. Diese Maschinerie erkennt, ob eine Zelle die Fähigkeit hat, Lipide zu bilden, und reguliert daraufhin alle anderen biosynthetischen Prozesse in der Zelle, einschließlich der Proteinsynthese, indem sie diese blockiert oder aktiviert.

Zellen wachsen, indem sie Nährstoffe und Energie nutzen, um Membranen, Proteine, Nucleinsäuren und andere makromolekulare Strukturen aufzubauen. Dies geschieht durch das koordinierte Zusammenspiel verschiedener Stoffwechselwege. Nährstoffsensoren sorgen dafür, dass Zellen nur dann wachsen, wenn alle Bedingungen optimal sind. Der wichtigste Nährstoffsensor in der Zelle ist ein Proteinkomplex namens mTORC1. Sind Aminosäuren, die Bausteine von Proteinen, im Überfluss vorhanden, wird mTORC1 aktiv und fördert die Proteinsynthese, indem es die Verfügbarkeit von Aminosäuren mit der jeweiligen Zellfunktion verknüpft. Wie die Fähigkeit der Zellen, Fette zu produzieren, wahrgenommen wird und ob mTORC1 dabei eine Rolle spielt, ist bisher jedoch kaum verstanden.

Bei der Fettsäurebiosynthese wird Acetyl-CoA, ein Stoffwechselprodukt, das hauptsächlich beim Abbau von Glukose (einem weiteren wichtigen Nährstoff) entsteht, zunächst durch ein Enzym namens ACC1 in Malonyl-CoA umgewandelt, das dann durch ein Enzym namens FASN (Fettsäure-Synthase) in Fettsäuren umgewandelt wird. Die Forschenden konnten zeigen, dass eine Anhäufung von Malonyl-CoA, die bei niedrigen FASN-Spiegeln oder geringer FASN-Aktivität auftritt, die mTORC1-Aktivität hemmt und andere biosynthetische Funktionen, die von mTORC1 kontrolliert werden, wie die Proteinsynthese, herunterreguliert. Überraschenderweise entdeckten sie, dass Malonyl-CoA direkt an die katalytische Tasche von mTOR bindet und ATP verdrängt, ein weiteres Stoffwechselprodukt, das für die Aktivität von mTOR notwendig ist.

„Malonyl-CoA ist das erste beschriebene körpereigene Stoffwechselprodukt, das mit ATP konkurriert und in einer Signalkinase in Säugerzellen wirkt“, sagt Constantinos Demetriades, Forschungsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns und Leiter der Studie. „Bemerkenswert ist, dass dieses Phänomen von der Hefe bis zum Menschen evolutionär konserviert ist und damit einen uralten Mechanismus darstellt, über den der Fettstoffwechsel mit dem zentralen Regulator aller anderen Stoffwechselvorgänge, dem mTORC1, kommuniziert“.

Fettsäure-Biosynthese und Zellwachstum über mTORC1 verknüpft

Auf molekularer Ebene fanden die Forscher heraus, dass mTORC1 physikalische Wechselwirkungen mit ACC1 und FASN eingeht und so den Malonyl-CoA-Spiegel direkt am Ort der Entstehung des Stoffwechselprodukts messen kann. Die direkte Bindung von Malonyl-CoA an mTORC1 schaltet auf diese Weise alle anderen zellulären Prozesse aus, die von diesem Komplex nachgeschaltet gesteuert

werden. Kann eine Zelle also nicht genügend Fettsäuren produzieren, blockiert die Hemmung von mTORC1 auch die Proteinsynthese, andere anabole Prozesse und schließlich das Zellwachstum, bis wieder optimale Bedingungen herrschen.

Da pharmakologische Inhibitoren von FASN, wie sie in dieser Studie verwendet wurden, in der Klinik als Krebsmedikamente eingesetzt werden, könnten diese Erkenntnisse in Zukunft auch für die Krebstherapie von Bedeutung sein. Demnach wirken FASN-Inhibitoren in Krebszellen wahrscheinlich doppelt: Sie blockieren nicht nur die Fettsäuresynthese, die für den Membranaufbau und die Energiegewinnung notwendig ist, sondern hemmen auch die mTORC1-Aktivität, die bei den meisten Krebsarten fehlreguliert ist.

Die Studie wurde im Rahmen einer langfristigen Zusammenarbeit zwischen der Demetriades-Gruppe am Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns und CECAD Exzellenzcluster für Alternsforschung und den Gruppen von Aurelio Telean (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ), Claudio De Virgilio (Universität Freiburg) und Stefano Vanni (Universität Freiburg) durchgeführt.

Originalpublikation:

Raffaele Nicastro, Laura Brohée, Josephine Alba, Julian Nüchel, Gianluca Figlia, Stefanie Kipschull, Peter Gollwitzer, Jesus Romero-Pozuelo, Stephanie A. Fernandes, Andreas Lamprakis, Stefano Vanni, Aurelio A. Telemann, Claudio De Virgilio, Constantinos Demetriades
Malonyl-CoA is a conserved endogenous ATP-competitive mTORC1 inhibitor
Nature Cell Biology, 10.8.2023

Weitere Informationen:

<http://www.age.mpg.de>

<https://www.nature.com/articles/s41556-023-01198-6>