

Neuer Signalweg entschlüsselt

Abbau beschädigter Lysosomen

Lysosomen sind die Recyclinghöfe in unseren Zellen: Die kugelförmigen Organellen bauen in ihrem Innern sowohl körpereigene als auch Fremdstoffe ab – zur anschließenden Weiterverwertung. Da ihr Inneres einen sauren pH-Wert aufweist, sind Schäden in der Membran, die die Lysosomen umschließt, gefährlich für Zellen. Wissenschaftler:innen der UDE haben einen neuen Signalweg identifiziert, der in diesem Fall zum Abbau des Lysosoms führt. Ihre Erkenntnisse, veröffentlicht in [Molecular Cell](#), könnten dazu beitragen, neue Ansätze für die Behandlung neurodegenerativer Krankheiten zu entwickeln.

Lysosomen sind von einer Lipid-Doppelschicht umgeben, die das saure Milieu und die Verdauungsenzyme des Organells vom Zellplasma trennen. Schäden in dieser Schicht – lysosomale Membranpermeabilisierungen, kurz LMP, – können Entzündungen auslösen und bis zum Zelltod führen. Beim Menschen sind LMP besonders schädlich für Nervenzellen beim Älterwerden, bei einer Entzündung oder einem Trauma, denn Nervenzellen können sich nicht leicht regenerieren. Die absichtlich herbeigeführte LMP in Krebszellen kann allerdings auch eine Therapiemöglichkeit darstellen.

Bei einem Membranschaden an einem Lysosom hat eine Zelle zwei Möglichkeiten: eine Reparatur zu versuchen oder das Organell unter sicheren Bedingungen aufzulösen. Wie diese Entscheidung getroffen wird, ist noch nicht vollständig geklärt. Wissenschaftler:innen aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Hemmo Meyer an der UDE haben gemeinsam mit Kolleg:innen aus München und Mailand die Reaktion von Zellen auf Schäden an lysosomalen Membranen untersucht. Sie konnten einen bis dahin unbekanntem Signalweg in menschlichen Zellen identifizieren, in dem das Protein SPG20 eine entscheidende Rolle spielt. Es erkennt Schäden an der äußeren Seite der Lysosomen-Membran, bindet an das poröse Organell und löst dessen Abbau aus, bevor die Membran reißt und das Überleben der Zelle gefährdet ist.

„Unsere Erkenntnisse könnten dazu beitragen, die zelluläre Reaktion auf Lysosomenschäden besser zu verstehen und neue Ansätze für die Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten zu entwickeln, die mit Lysosomenschäden verbunden sind“, sagt Pinki Gahlot, Doktorandin in der Molekularbiologie und Erstautorin der Veröffentlichung. „Umgekehrt scheinen bestimmte Tumorzellen besonders anfällig für LMP zu sein – eine gezielte Blockade der entdeckten Faktoren könnte also eine Strategie für die Krebstherapie sein.“

Wie die Zelle den nun entdeckten Signalweg steuert, um ihr eigenes Überleben zu sichern, will das Team in weiteren Studien erforschen. Dazu wird es neue HighTech-Geräte der zentralen Mikroskopie-Abteilung am Essener Campus nutzen.

Originalpublikation: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.02.029>