

Neuer Signalweg für das mTor-abhängige Zellwachstum entdeckt

Die Aktivierung des mTor-Komplexes 1 in der Zelle ist zentral für viele lebenswichtige Vorgänge im Körper, zum Beispiel für das Zellwachstum und den Stoffwechsel. Ist dieser Signalweg jedoch überaktiv, können Krankheiten wie diabetische Insulinresistenz oder Krebs resultieren. Ein Team um den Forscher Volker Haucke (Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie und Freie Universität Berlin) hat nun herausgefunden, wie eine bestimmte Lipid-Kinase reguliert wird, die entscheidend für die Inaktivierung des mTor-Komplexes 1 ist und damit einen neuen Angriffspunkt zur Behandlung von Diabetes und Krebs darstellt. Die Ergebnisse sind soeben in der renommierten Fachzeitschrift Nature Cell Biology erschienen.

Signalwege in Körperzellen sind enorm komplex: Damit ein bestimmter Mechanismus ausgelöst wird, müssen mehrere „Schalter“ in einer festgelegten Reihenfolge „umgelegt“ werden. Diese „Schalter“ zu finden, kann jedoch knifflig sein, weil an der zellulären Signalübermittlung zahlreiche Substanzen und Stoffkomplexe beteiligt sind, deren Rolle nicht immer einfach zu identifizieren ist. So war lange unbekannt, wie der mTor-Komplex 1 in der Zelle deaktiviert werden kann. Diesen „Schalter“ hatten Forschende des FMP bereits 2017 identifizieren können: Eine bestimmte Lipid-Kinase (PI3KC2 β) fungiert als natürliche Bremse für das Protein mTor und sorgt dafür, dass der mTor-Komplex 1 abgeschaltet wird, etwa wenn bestimmte hormonelle Signale wie Insulin ausbleiben.

Alexander Wallroth aus der Arbeitsgruppe von Volker Haucke hat nun genauer untersucht, wie diese Lipid-Kinase reguliert wird. „Wir haben die Lipidkinase auf verschiedene Weise manipuliert und uns angeschaut, welche Effekte das auf die Aktivität von mTOR und auf das Zellwachstum hat“, so der Biologe. Dabei fanden die Forschenden einen Mechanismus, wie die Lipid-Kinase PI3KC2 β inaktiviert wird. Eine wichtige Rolle spielt dabei eine weitere Kinase, die Protein-Kinase N (PKN). Sie hemmt die Lipid-Kinase PI3KC2 β und sorgt dadurch indirekt für die Aktivierung von mTOR. Die Proteinkinase N wird über Wachstumsfaktoren reguliert: Wachstumsfaktoren stimulieren an der Zellmembran den mTor-Komplex 2, den zweiten Protein-Komplex, in dem mTor in der Zelle vorliegt. Dieser wiederum aktiviert die PKN, die ihrerseits die Lipid-Kinase deaktiviert.

„Damit haben wir zwei weitere Komponenten gefunden, die pharmakologisch angegriffen werden könnten“, erklärt Alexander Wallroth. Schafft man es nämlich, PKN zu hemmen, wird die Lipid-Kinase PI3KC2 β aktiviert und schlussendlich mTOR-abhängiges Zellwachstum unterbunden. Wird der Signalweg über Wachstumsfaktoren, den mTor-Komplex 2 und, schließlich, PKN hingegen aktiviert, bleibt die Lipid-Kinase inaktiv und der mTOR-Komplex 1 kann das Zellwachstum befördern. Inhibitoren, die PKN hemmen könnten, kennt man bereits. Diese sind allerdings nicht sehr spezifisch und blockieren auch viele andere lebenswichtige Vorgänge in der Zelle, so dass sie im lebenden Gewebe derzeit noch nicht eingesetzt werden können. „Interessant an unseren Ergebnissen ist insbesondere, dass wir einen zellbiologischen Signalweg gefunden haben, der die mTor-Komplexe 1 und 2 miteinander verbindet. Schaltet man z.B. 2 aus, wirkt sich das auch auf 1 aus“, sagt Alexander Wallroth.

So konnten die Forschenden in der vorangegangenen Arbeit zeigen, dass die Lipid-Kinase PI3KC2 β direkt auf den mTor-Komplex 1 einwirkt, wenn sie aktiviert ist. Wird nun durch mTor-Komplex 2 die PKN aktiviert und damit die Lipid-Kinase deaktiviert, wirkt sich das auch auf den mTor-Komplex 1

aus. Über den mTor-Komplex 2 war im Verhältnis zu Komplex 1 bisher weniger bekannt. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen nun, dass mTOR Komplex 2 die Aktivität des wichtigen Komplex 1 mitsteuert. „Das gibt weiteren Forschungen zu medizinischen Eingriffsmöglichkeiten bei verschiedenen Krankheiten wie Insulinresistenz oder Krebs neuen Spielraum“, betont Alexander Wallroth.

Quelle

Marat, A.L., Wallroth, A., Lo, W., Müller, R., Norata, G.D., Falsaca, M., Schultz, C., Haucke, V. (2017) mTORC1 activity repression by late endosomal phosphatidylinositol 3,4 biphosphate. Science, Ausgabe vom 2. Juni 2017

Wallroth, A., Koch, P. A., Marat, A. L., Krause, E., Haucke, V. (2019). Protein kinase N controls a lysosomal lipid switch to facilitate nutrient signalling via mTORC1. Nature Cell Biology, Ausgabe September 2019

Das Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) gehört zum Forschungsverbund Berlin e.V. (FVB), einem Zusammenschluss von acht natur-, lebens- und umweltwissenschaftlichen Instituten in Berlin. In ihnen arbeiten mehr als 1.900 Mitarbeiter. Die vielfach ausgezeichneten Einrichtungen sind Mitglieder der Leibniz-Gemeinschaft. Entstanden ist der Forschungsverbund 1992 in einer einzigartigen historischen Situation aus der ehemaligen Akademie der Wissenschaften der DDR.