

Osmotischer Stress als Stimulator der zellulären Müllabfuhr identifiziert

Die zelluläre Müllabfuhr, ein Zusammenspiel von Autophagie und Lysosomen, hält Zellen jung und schützt zum Beispiel vor Eiweißverklumpungen, wie sie bei neurodegenerativen Erkrankungen auftreten. Forscher vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin haben jetzt erstmals gezeigt, dass Wasserverlust in der Zelle, der sogenannte osmotische Stress, dieses wichtige System in Gang setzt. Die jetzt in „Nature Cell Biology“ publizierte Arbeit liefert entscheidende Grundlagen, um Umwelteinflüsse auf unser zelleigenes Recycling- und Abbausystem besser zu verstehen und therapeutisch zu nutzen.

Unsere Zellen benötigen hin und wieder einen „Frühjahrsputz“, damit fehlgefaltete Eiweißmoleküle oder beschädigte Zellorganellen abgebaut werden und die Eiweißmoleküle nicht verklumpen. Zuständig für den Abbau ist die sogenannte Autophagie und das damit eng verknüpfte lysosomale System, deren Entdeckung 2016 mit dem Nobelpreis für Medizin gewürdigt wurde. Etliche Studien deuten darauf hin, dass Autophagie und Lysosomen eine zentrale Rolle bei der Zellalterung sowie bei neurodegenerativen Erkrankungen spielen. Zudem gilt es als gesichert, dass Fasten bzw. Nahrungsentzug diesen zellulären Abbau- und Recyclingprozess anschmeißen kann. Ansonsten weiß man wenig darüber, wie Zellen und Organe die Qualität ihrer Eiweißmoleküle kontrollieren und welche Umwelteinflüsse das entscheidende Signal zum Aufräumen geben.

Wasserverlust induziert die Bildung von Lysosomen und Autophagie

Einen neuen Auslöser haben nun Wissenschaftler vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin identifiziert: Es ist osmotischer Stress, also jener Zustand, in dem Zellen Wasser verlieren, der das System der Autophagie und des lysosomalen Abbaus hochfährt. Die Arbeit wurde soeben im renommierten Fachjournal „Nature Cell Biology“ publiziert.

„Wenn es zu Wasserentzug kommt, sehen wir auf einmal mehr Lysosomen in den Zellen, also mehr von den Organellen, in denen der Abbau von verklumpten Eiweißmolekülen passiert“, erklärt Co-Letztautorin PD Dr. Tanja Maritzen. „Das ist eine schlaue Anpassung, da der zelluläre Wasserverlust gleichzeitig die Verklumpung von Eiweißen begünstigt. Diese Verklumpungen müssen rasch abgebaut werden, um die Zellen funktionsfähig zu halten, und das geht besser, wenn die Zellen mehr Lysosomen haben.“

Ionentransporter NHE7 schaltet neu entdeckten Weg an

Was auf molekularer Ebene in den dehydrierten Zellen passiert, konnten die Forscher an Astrozyten beobachten, sternförmigen Gehirnzellen, die unsere Nervenzellen in ihrer Arbeit unterstützen: Bei Wasserentzug wandert der Ionentransporter NHE7 vom Zellinneren, wo er normalerweise sitzt, nach draußen an die Plasmamembran. Dadurch strömen Natriumionen in die Zelle ein, was indirekt die Konzentration des wichtigen Botenstoffs Kalzium im Zytosol erhöht. Die erhöhte Kalziumkonzentration aktiviert wiederum einen Transkriptionsfaktor namens TFEB, und der schaltet schließlich Autophagie und lysosomale Gene an. Das System wird also initial von dem Ionentransporter NHE7 hochgefahren – ausgelöst durch osmotischen Stress.

„Diesen Weg kannte man überhaupt nicht“, sagt Arbeitsgruppenleiter und Letztautor der Studie Prof. Dr. Volker Haucke. „Das ist ein neuer Mechanismus, der auf eine ganz andere Art von physiologischer Herausforderung anspringt, als bislang bekannt.“

Verklumpte Eiweiße in Gehirnzellen gefunden

Wie bedeutsam dieser Weg für die menschliche Gesundheit ist, zeigten Gegenexperimente: Nahmen die Forscher eine Komponente des Signalwegs weg, zum Beispiel den Transporter NHE7 oder den Transkriptionsfaktor TFEB, dann sammelten sich unter osmotischen Stressbedingungen verklumpte Eiweißmoleküle in den Astrozyten an; sie konnten nicht abgebaut werden. In der Arbeit wurde das unter anderem für Synuklein gezeigt, ein Eiweiß, das in die Parkinsonsche Krankheit involviert ist. „Gerade neurodegenerative Erkrankungen sind eine mögliche Folge, wenn dieser Weg nicht korrekt eingeschaltet wird“, sagt Tania López-Hernández, Post-Doc in Prof. Hauckes und Dr. Maritzens Arbeitsgruppen und Erstautorin der Arbeit. „Hinzukommt, dass NHE7 ein sogenanntes Alzheimer Risiko-Gen ist. Jetzt haben wir neue Erkenntnisse, warum dieses Gen so kritisch sein könnte.“ Interessant ist auch, dass eine auf dem X-Chromosom vererbte geistige Behinderung bei Jungen auf eine Mutation im NHE7-Gen zurückgeht. Die Forscher vermuten, dass der Krankheitsmechanismus mit dem nun beschriebenen Abbau-Mechanismus zusammenhängt. Wäre lediglich der Schalter, das heißt das NHE7-Eiweiß defekt, könnte man versuchen, den Weg auf andere Weise anzuschalten. „Einen Gendefekt zu reparieren ist praktisch sehr schwierig und extrem teuer, aber man könnte sich vorstellen, das NHE7-Eiweiß pharmakologisch zu beeinflussen oder andere Stimuli wie etwa den Nahrungszusatz Spermidin zu benutzen, um das Autophagie-System bei diesen Patienten anzuschalten“, sagt Zellbiologe und Neurocure-Forscher Volker Haucke.

Grundlagenforschung medizinisch relevant

Doch um solche Eingriffe vornehmen zu können, müssen die Grundlagen noch besser erforscht werden. Zum Beispiel ist noch unklar, wie osmotischer Stress die Wanderung von NHE7 an die Zelloberfläche bewirkt. Auch ist nicht bekannt, ob gleich das ganze Abbau-System hochgefahren wird oder nur einzelne Gene angeschaltet werden oder welche spezifischen Antworten es auf den osmotischen Stress braucht, damit das lysosomale System aktiviert wird. Ebenso unklar ist, mit welchen weiteren Stimuli dieser physiologische Vorgang angestoßen werden kann. Alle diese Fragen wollen die Grundlagenforscher nun in Folgeprojekten beantworten. „Wir haben aus unserer Arbeit gelernt, wie fundamental sich unser Wasser- und Ionen-Haushalt auf die Fähigkeit unserer Zellen und Gewebe auswirkt, defekte Eiweißmoleküle abzubauen“, sagt Volker Haucke. „Nun wollen wir diesen Mechanismus noch besser verstehen – auch weil er von großer Bedeutung für das Altern, die Neurodegeneration und die Prävention von etlichen Krankheiten ist.“

Originalpublikation:

Lopez-Hernandez, T., Puchkov, D., Krause, E., Maritzen, T., Haucke, V. Endocytic regulation of cellular ion homeostasis controls lysosome biogenesis. In: Nature Cell Biology July 2020 issue. DOI10.1038/s41556-020-0535-7