

Weiteres Puzzlestück im Selbstreinigungsprozess der Zelle entdeckt

Zellen befinden sich in einem ständigen Prozess der Erneuerung und Säuberung, mithilfe dessen sie zellulären Müll entsorgen. Die so genannte Autophagie stellt sicher, dass der gesamte Organismus gesund bleibt. Dabei sind verschiedenste Akteure in der Zelle involviert, was eine perfekte Kommunikation voraussetzt. Ein internationales Team unter der Leitung von Sascha Martens, Gruppenleiter an den Max F. Perutz Laboratories, unter Beteiligung von ForscherInnen des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin und der Universität von Berkeley, beschreiben nun erstmals wie zwei wesentliche Akteure der Autophagie kommunizieren und somit das korrekte Funktionieren der Zellreinigung sicherstellen.

Neben anderen Faktoren spielen vor allem die Proteine p62 und FIP200 eine wichtige Rolle. FIP200 hilft der Zelle das Autophagosom zu bilden, eine Art Müllsack, in dem zellulärer Abfall eingeschlossen wird. Das Protein p62 sammelt und bereitet das nicht benötigte Material vor, sodass sich das Autophagosom um den Abfall bilden kann. Bisher war eine Verbindung der beiden Proteine unbekannt. Die ForscherInnen haben nun entdeckt, wie die zwei Akteure auf molekularer Ebene miteinander kommunizieren. Eine Störung dieser Kommunikation beeinträchtigt auch den weiteren Prozess der Autophagie. Mit Strukturanalysen konnte das Team auch zeigen, dass Teile des Proteins FIP200 wie eine „Kralle“ geformt sind. Ähnlich wie ein Arbeiter einen Müllsack greifen würde, interagiert diese „Kralle“ mit p62 und dem angesammelten Zellmaterial.

Erstautorin Eleonara Turco beschreibt den Forschungsansatz im Detail: „Mit verschiedensten Techniken der Biochemie, Strukturbiologie und Zellbiologie konnten wir die Interaktion zwischen p62 und FIP200 aufzeigen. Wir haben entdeckt, dass p62 nicht nur zellulären Müll erkennt und vorbereitet, sondern durch die Interaktion mit FIP200 die Maschinerie der Autophagie in Gang setzt, die zur Ausbildung des Autophagosoms und damit dem Abbau des Materials führt.“

„Zusammen mit unseren Kollegen konnten wir zeigen, dass die FIP200 ‚Kralle‘ eine Tasche besitzt, die sich mit Teilen von p62 verbindet. Damit ist eine lange gesuchte Verbindung zwischen der Sammlung des Materials und dem Abbau durch Autophagie entdeckt“, fasst Sascha Martens die Bedeutung der Ergebnisse zusammen.

Störungen in der Autophagie beim Menschen führen zu verschiedensten Krankheiten, da sich fehlerhafte Proteine und anderes gefährliches Material in der Zelle ansammeln. Mutationen im Protein p62 verursachen unter anderem neurodegenerative Erkrankungen. Ein besseres Verständnis der Prozesse hinter Autophagie kann daher langfristig auch helfen die Entstehung bestimmter Erkrankungen beim Menschen zu verstehen.

Publikation in Molecular Cell

FIP200 Claw Domain Binding to p62 Promotes Autophagosome Formation at Ubiquitin Condensates. Eleanora Turco, Marie Witt, Christine Abert, Tobias Bock-Bierbaum, Ming-Yuan Su, Riccardo Trapannone, Martin Sztacho, Alberto Danieli, Xiaoshan Shi, Gabriele Zaffagnini Annamaria Gamper, Martina Schuschnig, Dorotea Fracchiolla, Daniel Bernklau, Julia Romanov, Markus Hartl, James H. Hurley, Oliver Daumke, Sascha Martens.

DOI: 10.1016/j.molcel.2019.01.035