

Press release**Ludwig-Maximilians-Universität München**
LMU

03/04/2020

<http://idw-online.de/en/news742766>Research results
Biology
transregional, national**Zellbiologie - Resilienz der Energiepakete****Mitochondrien können Stress nicht selbst bewältigen, sondern müssen Hilfe der Zelle, die sie umgibt, einholen. Jetzt haben LMU-Genetiker einen lange gesuchten Signalweg für diesen Schutzmechanismus gefunden.**

Mitochondrien, die Kraftwerke der Zellen, produzieren die universelle Energiewährung, das sogenannte ATP, und sind an zahlreichen essenziellen Stoffwechselfvorgängen beteiligt. Geraten sie unter Stress, etwa wenn sich fehlerhafte Proteine anreichern, wird ihre Funktion gestört. Dies kann schwerwiegende Folgen für den Organismus haben. Damit die Zelle mit Schutzmaßnahmen reagieren kann, muss der Stress sozusagen aus den Mitochondrien an das Zellinnere, das Cytosol, gemeldet werden. Wissenschaftler um Professor Lucas Jae vom Genzentrum der LMU berichten nun im renommierten Fachblatt Nature erstmals davon, auf welchem Weg dies bei menschlichen Zellen geschieht. Fehlfunktionen von Mitochondrien tragen zur Entstehung zahlreicher Krankheiten bei und gelten auch als ein zentraler Aspekt bei der Frage des Alterns. Daher könnten die jüngsten Ergebnisse neue therapeutische Strategien eröffnen.

Mitochondrien haben keinerlei Gene, die es ihnen ermöglichen würden, selbstständig mit Stress umzugehen; deshalb müssen sie ihn ans Cytosol übermitteln. Dort kommen dann die Mechanismen in Gang, die den Stress kompensieren oder, wenn ein bestimmtes Stresslevel überschritten ist, den programmierten Zelltod auslösen. Die Signalübertragung vom Mitochondrium zum Cytosol wurde bisher vor allem im Fadenwurm *C. elegans* untersucht, dessen Signalwege dafür sind mit denen des Menschen aber nicht zu vergleichen. Menschliche Zellen reagieren auf mitochondriale Stress – aber auch auf zahlreiche andere Stressfaktoren – mit einer eher unspezifischen Reaktion im Cytosol, der sogenannten „Integrated Stress Response (ISR)“. „Den zugehörigen Signalweg vom Mitochondrium zum Cytosol allerdings haben Forscher mithilfe klassischer biochemischer Verfahren seit mehr als 20 Jahren vergeblich gesucht“, sagt Jae. „Deshalb haben wir nun einen genetischen Ansatz gewählt, um diese Frage zu klären.“

Die Wissenschaftler verwendeten spezielle menschliche Zellen, in denen jedes Gen nur einmal vorliegt, sodass der Ausfall eines spezifischen Gens nicht durch eine zweite Kopie kompensiert werden kann. Dann fügten sie nach dem Zufallsprinzip Mutationen in Gene ein und schalteten sie damit aus. „Mithilfe dieses genomweiten Screening-Verfahrens haben wir zwei mitochondriale Schlüsselfaktoren für den bisher unbekanntem Signalweg zur mitochondrialen Stressübertragung nachgewiesen: ein mitochondriales Protein-spaltendes Enzym namens OMA₁ und das bisher kaum charakterisierte Protein DELE₁“, sagt Jae.

Werden die Mitochondrien gestresst, wird OMA₁ aktiviert und schneidet DELE₁ in ein kürzeres Stück, das vom Mitochondrium ins Cytosol verlagert wird. Dort bindet dieses Bruchstück an ein weiteres Enzym, das wiederum die bekannte Stressantwort ISR auslöst. „Von diesem Enzym glaubte man bisher, dass es hauptsächlich für die Bildung roter Blutkörperchen benötigt wird“, sagt Jae. „Wir haben nun gefunden, dass es unabhängig davon auch durch DELE₁ aktiviert werden kann.“

Nach Ansicht der Forscher stecken in diesen Ergebnissen womöglich neue Chancen, die zelluläre Stressantwort medikamentös zu modulieren. Dies könnte zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei Krankheiten

beitragen, die durch mitochondriale Fehlfunktionen ausgelöst werden. Dazu gehören unter anderem altersassoziierte schwere neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson. Bisher gibt es lediglich Moleküle, die unspezifisch die komplette Stressreaktion ISR blockieren. Trotz ihrer geringen Spezifität haben solche Moleküle im Mausmodell bereits positive Effekte auf die Kognition gezeigt. Eine generelle Inhibition der ISR hat allerdings auch ungewünschte Effekte, da die Stressreaktion unter anderem auch einen antiviralen Schutz vermittelt. „Nun wäre es alternativ denkbar, durch die Manipulation der von uns identifizierten Schlüsselfaktoren selektiv die zelluläre Antwort auf mitochondrialen Stress zu modulieren“, sagt Jae.

contact for scientific information:

Professor Lucas T. Jae
Gene Center | Dept. of Biochemistry
Tel.: +49.89.2180.71134
jae@genzentrum.lmu.de
genzentrum.uni-muenchen.de/research-groups/jae

Original publication:

A pathway coordinated by DELE1 relays mitochondrial stress to the cytosol
E. Fessler, E.-M. Eckl, S. Schmitt, I. A. Mancilla, M. F. Meyer-Bender, M. Hanf, J. Philippou-Massier, S. Krebs, H. Zischka, L. Jae
Nature 2020
<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2076-4>