

Press release**Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns****Dr. Maren Berghoff**

08/10/2023

<http://idw-online.de/en/news818936>Research results
Biology, Medicine
transregional, national**Aufeinander abgestimmt: Wie Stoffwechsel und Signalwege gemeinsam das Zellwachstum optimieren**

Körpereigenes Stoffwechselprodukt hemmt direkt die Aktivität von mTORC₁ Zellen nutzen eine Vielzahl von Stoffwechselwegen, um Bausteine für Wachstum und Vermehrung zu bilden. Für ein ausgewogenes Wachstum müssen diese biosynthetischen Prozesse eng aufeinander abgestimmt sein. Forschende des Max-Planck-Instituts für Biologie des Alterns haben nun zusammen mit einem Team von nationalen und internationalen Kolleg:innen eine molekulare Maschinerie entdeckt. Diese Maschinerie erkennt, ob eine Zelle die Fähigkeit hat, Lipide zu bilden, und reguliert daraufhin alle anderen biosynthetischen Prozesse in der Zelle, einschließlich der Proteinsynthese, indem sie diese blockiert oder aktiviert.

Zellen wachsen, indem sie Nährstoffe und Energie nutzen, um Membranen, Proteine, Nukleinsäuren und andere makromolekulare Strukturen aufzubauen. Dies geschieht durch das koordinierte Zusammenspiel verschiedener Stoffwechselwege. Nährstoffsensoren sorgen dafür, dass Zellen nur dann wachsen, wenn alle Bedingungen optimal sind. Der wichtigste Nährstoffsensor in der Zelle ist ein Proteinkomplex namens mTORC₁. Sind Aminosäuren, die Bausteine von Proteinen, im Überfluss vorhanden, wird mTORC₁ aktiv und fördert die Proteinsynthese, indem es die Verfügbarkeit von Aminosäuren mit der jeweiligen Zellfunktion verknüpft. Wie die Fähigkeit der Zellen, Fette zu produzieren, wahrgenommen wird und ob mTORC₁ dabei eine Rolle spielt, ist bisher jedoch kaum verstanden.

Bei der Fettsäurebiosynthese wird Acetyl-CoA, ein Stoffwechselprodukt, das hauptsächlich beim Abbau von Glukose (einem weiteren wichtigen Nährstoff) entsteht, zunächst durch ein Enzym namens ACC₁ in Malonyl-CoA umgewandelt, das dann durch ein Enzym namens FASN (Fettsäure-Synthase) in Fettsäuren umgewandelt wird. Die Forschenden konnten zeigen, dass eine Anhäufung von Malonyl-CoA, die bei niedrigen FASN-Spiegeln oder geringer FASN-Aktivität auftritt, die mTORC₁-Aktivität hemmt und andere biosynthetische Funktionen, die von mTORC₁ kontrolliert werden, wie die Proteinsynthese, herunterreguliert. Überraschenderweise entdeckten sie, dass Malonyl-CoA direkt an die katalytische Tasche von mTOR bindet und ATP verdrängt, ein weiteres Stoffwechselprodukt, das für die Aktivität von mTOR notwendig ist.

"Malonyl-CoA ist das erste beschriebene körpereigene Stoffwechselprodukt, das mit ATP konkurriert und in einer Signalkinase in Säugerzellen wirkt", sagt Constantinos Demetriades, Forschungsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns und Leiter der Studie. "Bemerkenswert ist, dass dieses Phänomen von der Hefe bis zum Menschen evolutionär konserviert ist und damit einen uralten Mechanismus darstellt, über den der Fettstoffwechsel mit dem zentralen Regulator aller anderen Stoffwechselvorgänge, dem mTORC₁, kommuniziert".

Fettsäure-Biosynthese und Zellwachstum über mTORC₁ verknüpft

Auf molekularer Ebene fanden die Forscher heraus, dass mTORC₁ physikalische Wechselwirkungen mit ACC₁ und FASN eingeht und so den Malonyl-CoA-Spiegel direkt am Ort der Entstehung des Stoffwechselprodukts messen kann. Die direkte Bindung von Malonyl-CoA an mTORC₁ schaltet auf diese Weise alle anderen zellulären Prozesse aus, die von

diesem Komplex nachgeschaltet gesteuert werden. Kann eine Zelle also nicht genügend Fettsäuren produzieren, blockiert die Hemmung von mTORC₁ auch die Proteinsynthese, andere anabole Prozesse und schließlich das Zellwachstum, bis wieder optimale Bedingungen herrschen.

Da pharmakologische Inhibitoren von FASN, wie sie in dieser Studie verwendet wurden, in der Klinik als Krebsmedikamente eingesetzt werden, könnten diese Erkenntnisse in Zukunft auch für die Krebstherapie von Bedeutung sein. Demnach wirken FASN-Inhibitoren in Krebszellen wahrscheinlich doppelt: Sie blockieren nicht nur die Fettsäuresynthese, die für den Membranaufbau und die Energiegewinnung notwendig ist, sondern hemmen auch die mTORC₁-Aktivität, die bei den meisten Krebsarten fehlreguliert ist.

Die Studie wurde im Rahmen einer langfristigen Zusammenarbeit zwischen der Demetriades-Gruppe am Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns und CECAD Exzellenzcluster für Alternsforschung und den Gruppen von Aurelio Telean (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ), Claudio De Virgilio (Universität Freiburg) und Stefano Vanni (Universität Freiburg) durchgeführt.

contact for scientific information:

Constantinos Demetriades, Demetriades@age.mpg.de

Original publication:

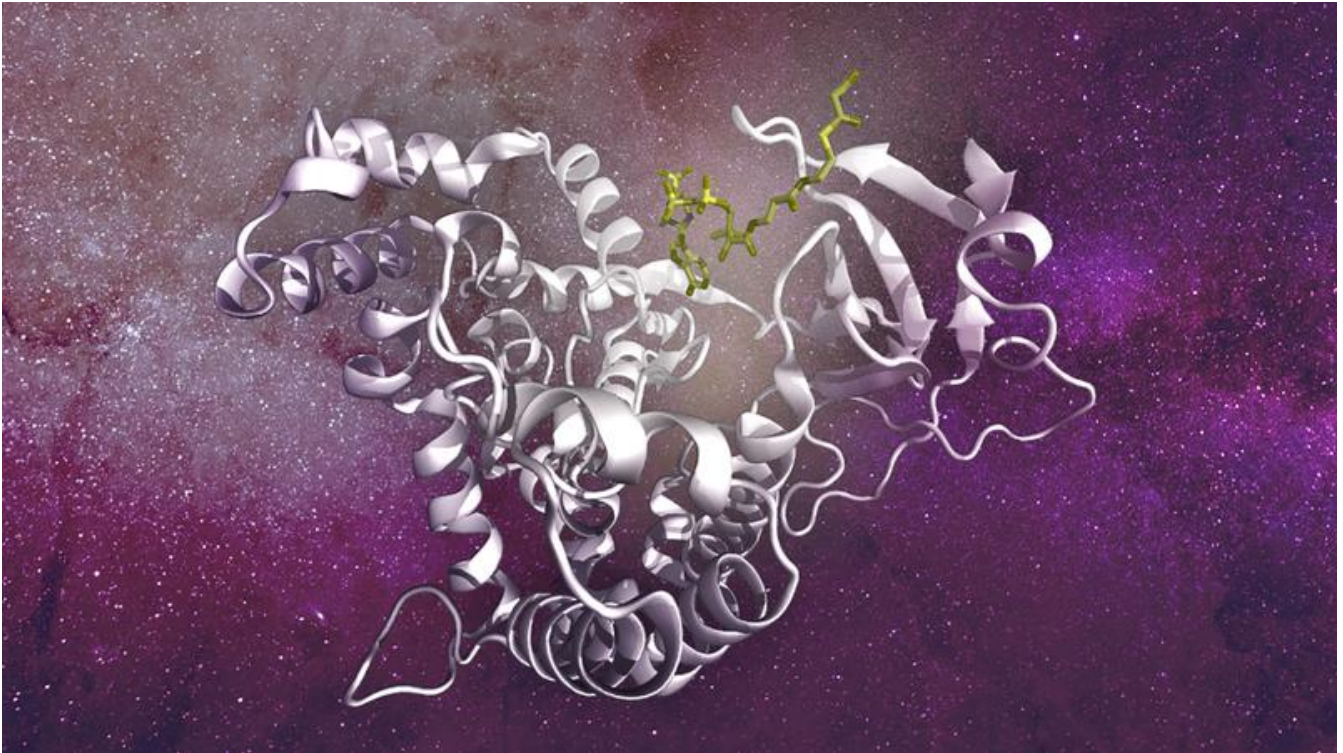
Raffaele Nicastro, Laura Brohée, Josephine Alba, Julian Nüchel, Gianluca Figlia, Stefanie Kipschull, Peter Gollwitzer, Jesus Romero-Pozuelo, Stephanie A. Fernandes, Andreas Lamprakis, Stefano Vanni, Aurelio A. Telemann, Claudio De Virgilio, Constantinos Demetriades

Malonyl-CoA is a conserved endogenous ATP-competitive mTORC₁ inhibitor

Nature Cell Biology, 10.8.2023

URL for press release: <http://www.age.mpg.de>

URL for press release: <https://www.nature.com/articles/s41556-023-01198-6>



Das Stoffwechselprodukt Malonyl CoA bindet direkt an die katalytische Tasche von mTOR und verdrängt ATP, ein weiteres Stoffwechselprodukt, das für die Aktivität von mTOR notwendig ist.
©K. Link / Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns