

Autophagie - eine dumme Idee?

Auf den ersten Blick erscheint einem das Phänomen der Autophagie als eine dämliche Idee der Natur. Beim näheren Hinsehen entpuppt sich der Mechanismus als kluger Schachzug. Gelingt es doch auf diese Weise der Zelle, sich selbst sauber und intakt zu halten. Der Begriff Autophagie kommt aus dem Griechischen und bedeutet so viel wie „sich selbst essen“. Im normalen Zellbetrieb fällt permanent störender Abfall an, der irgendwie beseitigt werden muss, weil er sonst die wichtigen Abläufe behindert. Aber auch in Hungerzeiten verhält sich die Zelle im Kleinen wie der Körper im Großen: Das System wird nicht sofort funktionsunfähig und stirbt, sondern greift auf Reserven zurück. Und dies geschieht auf zellulärer Ebene durch Autophagie. Dr. Jörn Dengjel hat mit seiner Arbeitsgruppe am Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA) der Universität Freiburg neue regulatorische Mechanismen aufgedeckt, wie solch ein zelluläres Recycling vonstattengeht.

Zugvögel tun es auf ihren langen Reisen, um zu überleben, und Insekten, wenn sie vom Larvenstadium in die Adultform wechseln: Eigene Organe und Gewebe werden zum Teil eingeschmolzen, um daraus Energie oder Rohmaterial für neue Organe zu gewinnen. Auf Zellebene wird das Überleben wichtiger Zellorganellen durch den Abbau anderer, nicht so bedeutender, gewährleistet. Autophagie ist vermutlich einst zur Überbrückung zellulärer Mangelzustände entstanden. Selbst unter normalen Umständen ist die konstitutive Autophagie ein hilfreicher Prozess, das Gleichgewicht zwischen der Produktion neuer und dem Abbau alter Zellbestandteile aufrechtzuerhalten. Mitochondrien beispielsweise haben eine Lebensdauer von nur zehn Tagen, dann werden sie entsorgt. Defekte Proteine bleiben durch die stete Erneuerung auf einem niedrigen Level.

Bei der Autophagie werden drei Arten unterschieden. Es gibt Mikroautophagie, bei der das zu zersetzende Zellgut direkt aus dem Zytoplasma von den Lysosomen aufgenommen wird. Bei der Makroautophagie werden größere Bestandteile wie Proteinkomplexe oder Organellen entsorgt. Als dritter Mechanismus der Chaperon-vermittelten Autophagie fängt ein Chaperon die abzubauenen Proteine ein und begleitet sie zum Lysosom. Allen Arten gemeinsam ist die Aufspaltung der Stoffe im Zellmagen, dem sogenannten Lysosom.

Zellstress erhöht Autophagie-Aktivität

Dr. Jörn Dengjel und sein Team von der Universität Freiburg widmen sich seit viereinhalb Jahren der klassischen Makroautophagie. Sie versuchen die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen zu verstehen, die Autophagie auslösen können.

Makroautophagie unterscheidet sich von den anderen Selbstverdauprozessen durch die Ausbildung eines Autophagosoms mit Doppelmembran. Betrachtet man den Ablauf genauer, so wird klar,



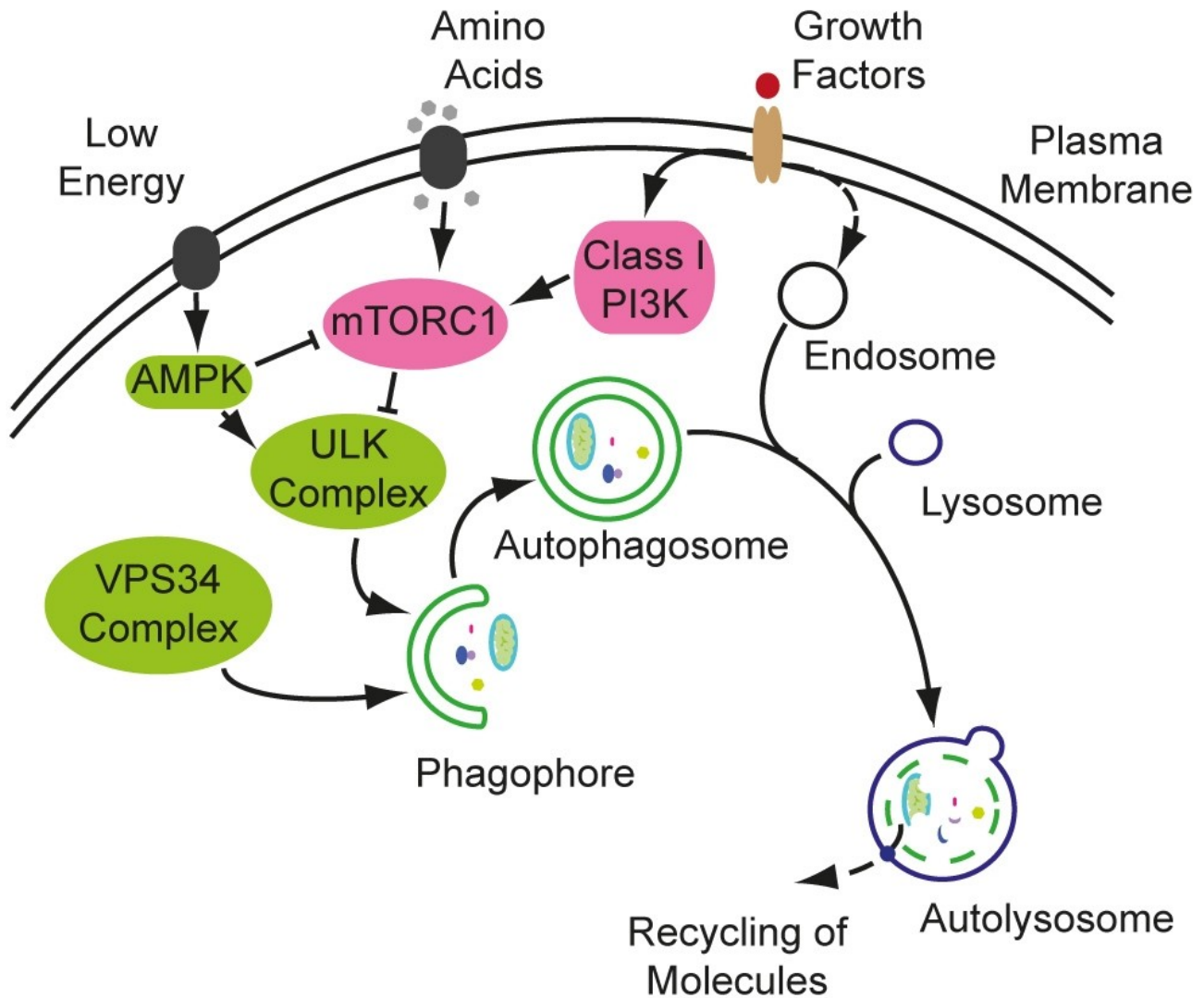
Erforschen Autophagie-Prozesse: Mitarbeiter des Dengjel-Teams (Dr. Jörn Dengjel 4. v.l. hintere Reihe)
 © Dr. Jörn Dengjel, Universität Freiburg

warum das so ist. „Eine neue Membran in der Zelle lässt sich nur mit Vesikeln aufbauen“, erklärt Dengjel, „wird dieses Vesikel dann plattgedrückt, entsteht automatisch eine Doppelmembran.“ Diese muss anschließend größer werden und sich sichelförmig einkrümmen, damit der Sperrmüll der Zelle eingeschlossen werden kann. Und woher nimmt das System die Bausteine dafür? „Es wird heftig diskutiert, woher die Lipide zum Aufbau der Doppelmembran kommen“, so der Biochemiker, „sie scheinen von überall herzukommen, in kleinen Vesikeln aus den Mitochondrien, aus dem Endoplasmatischen Retikulum und aus der Plasmamembran.“

Er weiß auch, was Autophagie induziert: „Jede Art von Zellstress führt dazu, dass mehr Autophagosomen gebildet werden.“ Nährstoffmangel oder UV-Strahlung können solche Faktoren sein. Dieses Wissen nutzen er und seine Mitarbeiter aus, indem sie bestimmte Säugerzellen in Kultur Hungerstress aussetzen. Sie lassen sie im Hinblick auf Aminosäuren, Glukose oder Wachstumsfaktoren hungern, und sehen, dass etwas passiert. „Jeder Stress löst eine spezifische Form der Autophagie aus“, sagt Dengjel. Je nachdem, welchem Hunger die Zellen ausgesetzt sind, verändert sich die Zusammensetzung des Autophagosoms sehr stark. Fehlen der Zelle Aminosäuren, baut sie vermehrt Ribosomen ab, da sie keine Baustoffe für Proteine hat.

Es dreht sich viel um ULK

Die quantitative Massenspektrometrie ist das Hauptwerkzeug des elfköpfigen Dengjel-Teams, dessen Fokus die „Räumlich-zeitliche Proteindynamik während der Autophagie“ ist. Die Forscher untersuchen hiermit das Proteom als Ganzes und können erkennen, ob Proteine in bestimmten Geweben, Zellen oder sogar einzelnen Organellen häufiger vorkommen als andere. Dies lässt Rückschlüsse zu, welche Proteine heiße Kandidaten für die molekulare Regulation von Autophagie



Bildung von Autophagosomen und zugrunde liegende Signale. mTORC1 inhibiert die Bildung von Autophagosomen, aktives AMPK, ULK und VPS34 induzieren sie. (grün: stimulierend; pink: inhibierend).

© Dr. Jörn Dengjel, Universität Freiburg

sein könnten.

Als gesichert gilt bereits, dass der Autophagie eine komplexe Reaktionskaskade vorausgeht, in die einige Proteine eingebunden sind, die je nach Stressart auch variieren können. Ein Kandidat, der bisher aufgefunden werden konnte, heißt AMBRA1, ein Protein, das mehrere Phosphorylierungsstellen aufweist. AMBRA1 ist mitverantwortlich für die hungerinduzierte Autophagie. Herrscht ein Mangel an Wachstumsfaktoren, wird eine bestimmte Phosphorylierung entfernt und AMBRA1 wird aktiviert und leitet Autophagie ein.

Der Masterregulator mTOR (mTOR: mammalian Target of Rapamycin) spielt nicht nur eine wichtige Rolle beim Zellwachstum, sondern auch in der Selbstverdauung. Ist die mTOR-Kinase aktiv, wächst die Zelle, es geht ihr gut und Autophagie wird unterdrückt. Wird mTOR inhibiert, wird Autophagie induziert. Da die Kinase als Masterregulator in vielen essenziellen molekularen Geschehen eine tragende Rolle spielt, ist sie für etwaige Medikamente jedoch kein gutes Ziel.

Hier eignet sich eventuell die Kinase ULK besser, die entscheidend für die Entstehung des Autophagosoms ist. „Momentan dreht sich viel um ULK“, kommentiert Dengjel den Fund, „wir hoffen, dass diese spezifische Kinase hauptsächlich für Autophagie-Regulation zuständig ist.“ ULK wird von AMP-K, einer anderen Kinase, dann aktiviert, wenn der Energielevel in der Zelle niedrig ist.

Die AMP-Kinase wird auch als Energiesensor der Zelle bezeichnet. Ist viel AMP vorhanden, steht gleichzeitig wenig ATP zu Verfügung, das als Energielieferant dringend benötigt wird. Die Zelle braucht neue Energie und Autophagie kann beginnen.

Gezielt Autophagie auf Trab bringen oder bremsen

Autophagie spielt eine elementare Rolle im Organismus. Das zeigt sich vor allem dann, wenn sie zu langsam, zu schnell oder fehlerhaft abläuft. Die Zellen altern schneller oder können ihre Aufgabe nicht mehr erfüllen. Dengjel und seine Mitarbeiter sind den molekularen Mechanismen auf der Spur: „Wir versuchen, durch die Deregulation von Autophagie etwas über die Pathologie bestimmter Krankheiten zu erfahren.“

Das Team arbeitet eng mit der Hautklinik Freiburg zusammen, um bei vererbbaaren Hauterkrankungen wie etwa der Schmetterlingskrankheit eine Ansatzstelle für Therapien zu finden. Bei Alzheimer oder Parkinson geht man davon aus, dass eine ineffiziente Autophagie zu langsamen, aber nicht aufzuhaltenden Veränderungen im Gehirn führt. In den Plaques von Alzheimer-Patienten steckten die Neurone voll unreifer Autophagosomen. Strahlen- oder Chemotherapie kann in Krebszellen überdurchschnittlich intensive Autophagie auslösen, die wiederum dazu führen kann, dass die Zellen diesen Stress überstehen und sich hinterher selbst reparieren.

Interessant ist außerdem, dass eine reduzierte Nahrungsversorgung, die aber alle Nährstoffe enthält, offenbar einen lebensverlängernden Effekt haben könnte. Da hier Autophagie in den Zellen hochgefahren wird, wird der ständige Aufräumprozess auf hohem Niveau gehalten und eine Anhäufung fehlerhafter Proteine vermieden.

Fachbeitrag

27.05.2013

sh

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Jörn Dengjel

Freiburg Institute for Advanced Studies

Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA)

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Habsburgerstr. 49

79104 Freiburg

Tel.: 0761/203-97208

Fax:0761/203-97451

E-Mail: joern.dengjel(at)frias.uni-freiburg.de

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Stress und molekulare Abwehrmechanismen



**UNI
FREIBURG**



zbsa

zentrum für
biosystemanalyse