

Freiburger Forscher lösen Rätsel um Stoffwechselregulator

Freiburger Forschende haben in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern der Newcastle University in Newcastle Upon Tyne/Großbritannien den Mechanismus ergründet, mit dem Insulin den Stoffwechselregulator "mammalian Target Of Rapamycin" (mTOR) aktiviert. Er ist das Zielmolekül für mehrere Krebsmedikamente und spielt eine wichtige Rolle bei der zellulären Stoffwechselregulation. mTOR ist zentraler Angriffspunkt zur Behandlung alterungsbedingter Erkrankungen wie Krebs, Typ II Diabetes und neurodegenerativer Krankheiten.

Der Stoffwechselregulator mTOR ist Bestandteil der Proteinkomplexe mTORC1 und mTORC2, die unterschiedliche Funktionen im Insulinstoffwechsel erfüllen. Wie Insulin mTORC1 aktiviert, ist gut erforscht. Obwohl unstrittig ist, dass auch mTORC2 auf Insulin antwortet, wird der zugrunde liegende Mechanismus in der Literatur kontrovers diskutiert. Mehrere Feedback-Mechanismen im mTOR-Signalnetzwerk erschweren dessen Erforschung. In der Vergangenheit waren komplexe experimentelle Ansätze erforderlich, die mit der natürlichen Signalweiterleitung interferierten. Dadurch kamen Wissenschaftler aus aller Welt zu unterschiedlichen Schlüssen in Bezug auf die mTORC2-Aktivierung durch Insulin.

Dr. Kathrin Thedieck, Abteilung Bioinformatik und Molekulare Genetik unter Leitung von Prof. Dr. Ralf Baumeister an der Universität Freiburg, ist Mitglied des Exzellenzclusters BIOSS und des Zentrums für Systembiologie. Ihre Freiburger Nachwuchsforschergruppe wählte einen systembiologischen Ansatz. Dieser kombiniert Experimente und computergestützte Modellierung. Die Forscher können so das mTOR-Netzwerk unter minimalen Eingriffen in die Zelle untersuchen. Mit dem datengestützten mathematischen Modell des mTOR-Signalnetzwerks können sie die Signaldynamiken simulieren und deren Antwort auf Eingriffe vorhersagen.

Piero Dalle Pezze von der Newcastle University/Großbritannien und Annika Sonntag vom Institut für Biologie III der Universität Freiburg und ihren Kolleginnen und Kollegen gelang es mit experimenteller Überprüfung der Modellvorhersagen, einen neuen Aktivierungsweg für mTORC2 aufzuzeigen. Darüber hinaus beschrieben sie erstmals einen Mechanismus zur Insulinantwort von AMPK, eines Zielmoleküls für das Diabetesmedikament Metformin. Das detaillierte Verständnis der mTOR-Netzwerkstrukturen ist Grundlage für die Entwicklung personalisierter Behandlungsansätze. Es ermöglicht die Vorhersage der Wirkung von Medikamenten, die gezielt in das Insulin-mTOR-Netzwerk eingreifen.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie die EU unterstützen das Projekt. Die Ergebnisse sind in „Science Signaling“ und „The FEBSJournal“ veröffentlicht.

Pressemitteilung

18.04.2012

Quelle: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (30.03.2012)(P)

Weitere Informationen

Publikationen:

P. Dalle Pezze, A. G. Sonntag et al.: A Dynamic Network Model of mTOR Signaling Reveals TSC-Independent mTORC2 Regulation. SCIENCE Signaling (2012) 27 March Vol 5 Issue 217 ra25, DOI: 10.1126/scisignal.2002469

A. G. Sonntag, P. Dalle Pezze et al.: A modelling-experimental approach reveals IRS dependent regulation of AMPK by Insulin. FEBS Journal (2012), Accepted manuscript online: 27 MAR 2012 05:17AM EST, DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08582.x

Dr. Kathrin Thedieck

Institut für Biologie III

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Tel.: 0761/ 203 - 2725

E-Mail: [kathrin.thedieck\(at\)biologie.uni-freiburg.de](mailto:kathrin.thedieck(at)biologie.uni-freiburg.de)

