



Zellulärer Stoffwechsel

Die Rolle von mTORC1 in der Verstoffwechslung extrazellulärer Proteine

JULIA HERMANN, WILHELM PALM
DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM (DKFZ), HEIDELBERG

The kinase mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) is a central regulator of cellular metabolism and growth. While mTORC1 promotes growth under favourable conditions, mTORC1 inactivation is critical during starvation. We discovered that mTORC1 antagonizes starvation responses by preventing cells from feeding on extracellular proteins, as happens in nutrient-poor tumors. Thus, whether mTORC1 promotes or antagonizes growth depends on a cell's metabolic environment.

DOI: 10.1007/s12268-020-1481-4
© Die Autoren 2020

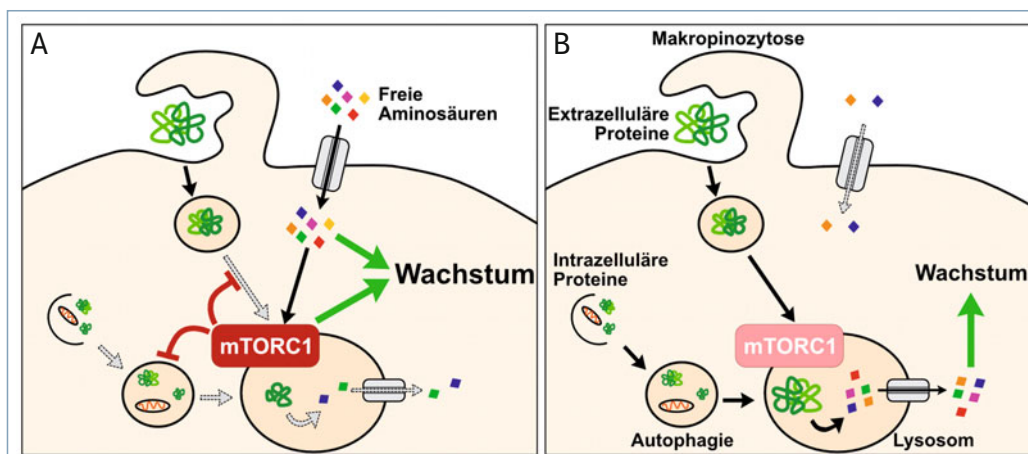
■ Vor 60 Jahren wurde aus Bodenbakterien der Osterinsel Rapa Nui ein Wirkstoff mit beeindruckenden antimykotischen und immunsuppressiven Eigenschaften isoliert: Rapamycin. Nachfolgende Untersuchungen zeigten, dass Rapamycin einen Komplex mit der Peptidyl-Prolyl-Isomerase FKBP12 eingeht und Signaltransduktionswege inhibiert, welche Zellwachstum und -proliferation fördern. Erst in den 90er-Jahren konnte durch genetische Experimente in Hefe und biochemische Experimente in Säugerzellen das funktionelle Ziel des Rapamycin-FKBP12-Komplexes identifiziert werden: die Serin-Threonin-Kinase *mechanistic target of rapamycin* (mTOR) [1, 2].

mTOR formt die katalytische Untereinheit des Signalkomplexes mTORC1 (*mTOR complex 1*), welcher als zentraler Nährstoffsensoren eukaryotischer Zellen fungiert. mTOR ist zudem die Kinaseuntereinheit eines verwandten Signalkomplexes, mTORC2, welcher in der zellulären Antwort auf Wachstumsfaktoren eine Rolle spielt. Die Kinaseaktivität von mTORC1 wird durch einen hohen intrazellulären Gehalt an Nährstoffen, insbesondere Aminosäuren, induziert (**Abb. 1A**). In vielzelligen Tieren benötigt die Aktivierung von mTORC1 zudem Stimulation durch Wachstumsfaktoren. Damit wird gewährleistet, dass eine Zelle mTORC1 nur dann aktiviert, wenn sowohl

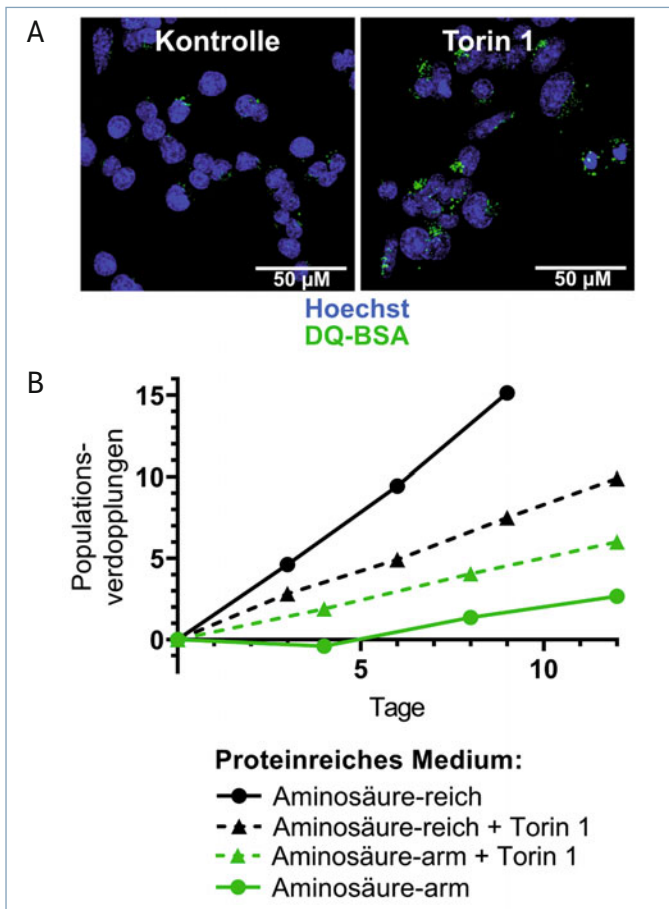
ausreichend Nährstoffe als auch Wachstumssignale vorliegen.

Die Kinase mTORC1 fördert Zellwachstum unter günstigen Bedingungen durch Hochregulierung anaboler Prozesse sowie Repression kataboler Prozesse (**Abb. 1A**). Im Hinblick auf anabole Prozesse stimuliert mTORC1 insbesondere die Synthese neuer Proteine durch Phosphorylierung mehrere Translationsregulatoren. Neben Proteinen benötigt Zellwachstum die Biosynthese einer Reihe anderer Makromoleküle. Als zentraler wachstumsinduzierender Signalweg verstärkt mTORC1 folglich die Biosynthese von Lipiden und Nukleotiden. Hierdurch wird sichergestellt, dass Zellen konzentriert neben Proteinen die erforderlichen Komponenten zur Bildung von Membranen, DNA und Ribosomen herstellen [2].

Eine wichtige katabole Aktivität, welche von mTORC1 inhibiert wird, ist die Autophagie (**Abb. 1A**). Bei Autophagie handelt es sich um einen Prozess, durch welchen intrazelluläre Makromoleküle und Organellen in Autophagosomen eingeschlossen und zum Lysosom transportiert werden, wo sie durch hydrolytische Enzyme verdaut werden. mTORC1 reprimiert die Bildung von Autophagosomen. Wird mTORC1 im Zuge von Nährstoffmangel inaktiviert, initiieren Zellen Autophagie, um ihre eigenen Makromoleküle zu verdauen (**Abb. 1B**). Die so freigesetzten Nährstoffe ermöglichen Zellen für begrenzte Zeit das



◀ **Abb. 1:** mTORC1 koordiniert Nährstoffverfügbarkeit und Stoffwechsel. **A,** Die Kinase mTORC1 wird unter Nährstoffreichtum aktiviert. mTORC1 fördert das Zellwachstum durch Erhöhung von Biosynthese und gleichzeitiger Repression lysosomaler Degradationswege. **B,** Die Inaktivierung von mTORC1 unter Nährstoffmangel ermöglicht Zellen, Nährstoffe durch Verstoffwechslung von Makromolekülen zu generieren.



◀ **Abb. 2:** mTORC1 reprimiert die Verwendung extrazellulärer Proteine als Nährstoffe. Pharmakologische Inhibition von mTORC1 (z. B. mit Torin 1) in Pankreas-Krebszellen erhöht lysosomalen Abbau endozytierter Proteine sowie Zellwachstum mit extrazellulären Proteinen als Aminosäurequelle. **A**, erhöhte lysosomale Fluoreszenz des Proteolyse-Reporters DQ-BSA. **B**, erhöhtes Zellwachstum mit extrazellulärem Serum Albumin als essenzieller Aminosäurequelle.

TSC integriert Wachstums- und Stresssignale, um mTORC1-Aktivität an die vorherrschenden Umweltbedingungen anzupassen. Genetische Deletion einzelner TSC-Untereinheiten führt zu einer konstitutiven Hyperaktivierung von mTORC1, was eine deutlich erhöhte Anfälligkeit von Zellen gegenüber Stressfaktoren und Nährstoffmangel zur Folge hat [4, 5]. Diese Ergebnisse decken sich mit dem Befund, dass der Verlust von TSC zu gutartigen Tumoren führt und Mutationen, welche die Kinaseaktivität von mTOR erhöhen, in Krebs vergleichsweise selten sind. Zusammen legen diese Hinweise nahe, dass konstitutive Hyperaktivierung von mTORC1 von Krebszellen schlecht toleriert wird – vielmehr bietet die Inaktivierung von mTORC1 unter bestimmten Umständen wie Nährstoffmangel und Stress adaptive Vorteile.

mTORC1 reguliert den Abbau extrazellulärer Proteine

Wie genau kann eine Inaktivierung von mTORC1 das Überleben und Wachstum von Zellen fördern? Um diese Frage zu beantworten, mussten Wissenschaftler das bisherige Vorgehen bei Zellkulturexperimenten überdenken. Um möglichst schnelles Wachstum zu erzielen, werden in der Regel Zellkulturmedien genutzt, welche einen hohen Überschuss an freien Aminosäuren und Glucose, aber nur wenig Proteine enthalten. Unter physiologischen Bedingungen liegt jedoch ein Großteil der extrazellulären Biomasse in Proteinen vor. Zellen können extrazelluläre Proteine durch den unselektiven endozytischen Prozess der Makropinozytose aufnehmen und im Lysosom verdauen, um ihren Aminosäuregehalt als Nährstoffquelle zu erschließen (**Abb. 1B**). Unser Labor und andere Gruppen konnten zeigen, dass verschiedene onkogene Mutationen die Makropinozytose extrazellulärer Proteine induzieren, was erheblich zu einer metabolischen Flexibilität von Krebszellen beiträgt [7–9]. Makropinozytose tritt aber nicht nur in Krebszellen auf. Auch nicht-transformierte Zellen können durch Verstoffwechslung extrazellulärer Proteine überleben, wenn Aminosäuren in der Umgebung knapp sind.

Durch eine Untersuchung der Signalwege, welche die Verwendung extrazellulärer Proteine als Nährstoffe regulieren, konnten wir zeigen, dass mTORC1 den lysosomalen Abbau extrazellulärer Proteine unterdrückt (**Abb. 2A**, [8, 9]). Somit induziert die Inaktivierung von mTORC1 die Nährstoffgewinnung sowohl von intrazellulären Proteinen

Überleben unter Mangelzuständen. Zusammenfassend koordiniert mTORC1 Nährstoffverfügbarkeit mit anabolen und katabolen Prozessen und passt somit Stoffwechsel und Wachstum an die metabolische Umgebung der Zelle an.

Die Rolle von mTORC1 bei Krebs

Krebszellen zeichnen sich durch unkontrolliertes Wachstum aus und decken ihren erhöhten Bedarf an bioenergetischen und biosynthetischen Substraten durch vermehrte Nährstoffaufnahme. Folglich treten onkogene Mutationen häufig in Genen auf, welche Krebszellen eine unkontrollierte Nährstoffaufnahme ermöglichen. Eine besonders gut untersuchte metabolische Veränderung ist die verstärkte Aufnahme und glykolytische Verstoffwechslung von Glucose unter aeroben Bedingungen (Warburg-Effekt). Erst in den letzten Jahren wurde jedoch deutlich, dass Krebszellen auch Mutationen selektieren, welche metabolische Flexibilität und Strapazierfähigkeit erhöhen. Dies liegt darin begründet, dass Tumore oft schlecht durchblutet sind und Krebszellen in dieser nährstoffarmen

Umgebung auf alternative Nährstoffquellen angewiesen sind [3].

Genetische Untersuchungen verschiedener Krebsarten zeigten, dass Mutationen häufig in Wachstumsfaktor-Signalwegen auftreten, welche unter nährstoffreichen Bedingungen zu einer Hyperaktivierung von mTORC1 und somit schnellem Zellwachstum führen können. Aufgrund dieser Befunde wurde eine Reihe von mTOR-Inhibitoren zur Krebstherapie entwickelt. Trotz vielversprechender Ergebnisse in präklinischen Krebsmodellen waren klinische Studien zur Effizienz von mTOR-Inhibitoren in vielen Krebsarten enttäuschend [2]. Interessanterweise zeigten mTOR-Inhibitoren den geringsten Behandlungserfolg in schlecht durchbluteten und somit nährstoffarmen Tumoren.

Über die letzten Jahre wurde zunehmend deutlich, dass eine Inaktivierung von mTORC1 unter harschen Bedingungen kritisch ist, um metabolisches Gleichgewicht zwischen anabolen und katabolen Signalwegen wieder herzustellen und somit Stressadaptation zu ermöglichen [4–6]. Eine besondere Rolle bei der Inaktivierung von mTORC1 spielt der *Tuberous Sclerosis Complex 1/2* (TSC 1/2).

durch Autophagie als auch von extrazellulären Proteinen durch Makropinozytose. Als überraschende Konsequenz fördert die Inhibition von mTORC1 *in vitro* und *in vivo* das Wachstum von Krebszellen, die sich in einer nährstoffarmen Umgebung befinden und deswegen auf extrazelluläre Proteine als Nährstoffe angewiesen sind. Folglich fördert mTORC1 das Wachstum von Zellen nicht generell, wie vormals angenommen, sondern spezifisch unter Nährstoffreichtum (**Abb. 2B**). Wenn hingegen Nährstoffmangel herrscht und Zellen Aminosäuren durch Makropinozytose und lysosomalen Abbau von Proteinen generieren, wirkt mTORC1 dem Überleben und Wachstum von Zellen entgegen.

Die Identifizierung der molekularen Effektoren von mTORC1, welche lysosomalen Katabolismus unterdrücken, ist Gegenstand aktueller Studien in unserem Labor. Wir versprechen uns von diesen Untersuchungen ein mechanistisches Verständnis wichtiger molekularer Prozesse, durch welche mTORC1 den zellulären Stoffwechsel reguliert. Zudem ist ein Verständnis der wachstumsfördernden Wirkung der mTORC1-Inhibition für Krebszellen unter Nährstoffmangel von entscheidender Bedeutung für die klinische Entwicklung von mTOR-Inhibitoren sowie Kombinationstherapien. ■

Literatur

- [1] González A, Hall MN (2017) Nutrient sensing and TOR signaling in yeast and mammals. *EMBO J* 36:397–408
- [2] Saxton RA, Sabatini DM (2017) mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell* 168:960–976
- [3] Palm W, Thompson CB (2017) Nutrient acquisition strategies of mammalian cells. *Nature* 546:234–242
- [4] Choo AY, Kim SG, Vander Heiden MG et al. (2010) Glucose addiction of TSC null cells is caused by failed mTORC1-dependent balancing of metabolic demand with supply. *Molecular Cell* 38:487–499
- [5] Demetriades C, Doumpas N, Teleman AA (2014) Regulation of TORC1 in response to amino acid starvation via lysosomal recruitment of TSC2. *Cell* 156:786–799
- [6] Ye J, Palm W, Peng M et al. (2015) GCN2 sustains mTORC1 suppression upon amino acid deprivation by inducing Sestrin2. *Genes Dev* 29:2331–2336
- [7] Comisso C, Davidson SM, Soydaner-Azeloglu RG et al. (2013) Macropinocytosis of protein is an amino acid supply route in Ras-transformed cells. *Nature* 497:633–637
- [8] Palm W, Park Y, Wright K et al. (2015) The utilization of extracellular proteins as nutrients is suppressed by mTORC1. *Cell* 162:259–270
- [9] Palm W, Araki J, King B et al. (2017) Critical role for PI3-kinase in regulating the use of proteins as an amino acid source. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:E8628–E8636

Funding note: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.
Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse:

Dr. Wilhelm Palm
 Signaltransduktion und Stoffwechsel der Zelle (A330)
 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
 Im Neuenheimer Feld 280
 D-69120 Heidelberg
 w.palm@dkfz.de

AUTOREN



Julia Hermann

2013–2019 Studium der Molekularen Biotechnologie an der Universität Heidelberg. Seit 2020 Promotion am Deutschen Krebsforschungszentrum unter Anleitung von Dr. W. Palm.



Wilhelm Palm

2002–2007 Biochemiestudium an der TU München. 2007–2012 Promotion und Postdoc bei Prof. Dr. S. Eaton am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden. 2013–2017 Postdoc bei Craig Thompson am Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA. Seit 2018 Juniorengruppenleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg.

Hier steht
eine Anzeige.

 Springer