**Pressemitteilung | 21. April 2020**

**Was tun unsere Zellen unter Stress?**

**Molekularbiologen rekonstruieren komplexe Zellstruktur, die bei neurodegenerativen Erkrankungen wie ALS eine Rolle spielt**

Auch Zellen können gestresst sein. Und dieser Stress – ausgelöst z.B. durch Gifte oder hohe Temperaturen – ist für sie oft lebensbedrohlich. Zum Glück sind unsere Zellen Meister der Stressbewältigung mit einer ganz eigenen Strategie: Sie hören auf zu wachsen, produzieren schützende Moleküle und formen mikroskopisch kleine Abwehreinheiten, sogenannte Stress-Granuli. Wie sich diese rätselhaften Einheiten bilden und auflösen, was sie tun und warum sie Nervenzellen auch krankhaft verändern können, haben Wissenschaftler des Biotechnologischen Zentrums (BIOTEC) der TU Dresden und des Max-Planck-Instituts für Molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG) mit Partnern in Heidelberg und St. Louis (USA) untersucht. Ihre Ergebnisse wurden im renommierten [*Wissenschaftsjournal Cell*](https://www.cell.com) veröffentlicht.

Besonderes Augenmerk haben die Wissenschaftler dabei auf die Krankheit ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) gelegt. ALS ist eine bislang unheilbare Erkrankung des zentralen Nervensystems, bei der die Motoneuronen – für die Muskulatur und Bewegung des Körpers zuständige Nervenzellen – zunehmend absterben. Spielen hierbei die Stress-Granuli eine Rolle?

Stress-Granuli bilden sich im Zytoplasma der Zelle und setzen sich aus einer großen Anzahl makromolekularer Komponenten zusammen, u.a. aus Boten-RNAs und RNA-bindenden Eiweißen. Wenn der Stress nachlässt, zerfallen die Granuli normalerweise wieder. Neuere Arbeiten haben jedoch gezeigt, dass sich bei bestimmten Krankheitsbildern die Stress-Granuli in der Zelle nicht auflösen, sondern auch ohne Stress fortbestehen. Dies ist bei ALS der Fall.

“ALS-Patienten leiden an Muskelschwäche und Lähmungserscheinungen. Motorneuronen, die Stress-Granuli beinhalten, degenerieren langsam, was zu einem fortschreitenden Verlust der motorischen Fähigkeiten dieser Patienten führt. Wir müssen die komplexe Biologie der Stress-Granuli besser verstehen, um auf dieser Basis Therapien zu entwickeln, die dem Krankheitsverlauf entgegenwirken. Aber die komplexe Umgebung von Zellen im Organismus macht dies unmöglich”, erklärt Dr. Titus Franzmann, einer der Senior-Autoren der Publikation.

Um ihre Annahmen zur Entstehung der Stress-Granuli zu testen, arbeiteten die Wissenschaftler außerhalb des lebenden Organismus und entwickelten stattdessen im Labor eine kontrollierte Umgebung mit reinsten Komponenten. Sie beobachteten im Reagenzglas, wie sich Stress-Granuli Schritt für Schritt bilden und analysierten die kritischen Faktoren in diesem Prozess.

“Stress-Granuli sind sehr komplexe Gebilde. Trotzdem hängt ihre Entstehung in erster Linie vom Verhalten eines einzigen Eiweißes ab – vom RNA-bindenden Protein G3BP”, sagt Dr. Jordina Guillén-Boixet, eine der Erst-Autorinnen der Studie. “Dieses Protein verändert seine Struktur enorm. Ohne Stress zeigt G3BP einen kompakten Zustand, der die Bildung von Stress-Granuli nicht erlaubt. Aber unter Stress lässt G3BP Bindungen von RNA-Molekülen zu, wodurch das Protein dann auf vielfältige Art interagiert und die Entstehung von Stress-Granuli fördert. Der anschließende Übergang von dynamischen zu nicht-dynamischen Stress-Granuli, zum Beispiel durch anhaltenden Stress, führt vermutlich zum Absterben der Motoneuronen, wie wir es bei der Krankheit ALS beobachten können.“

Das Forschungsprojekt wurde 2015 von der [Forschungsgruppe Alberti am BIOTEC der TU Dresden](http://www.biotec.tu-dresden.de/de/forschung/alberti.html) initiiert und geleitet. Ausschlaggebend für den Erfolg war die enge Zusammenarbeit von 23 Wissenschaftlern der TU Dresden, des Max-Planck-Instituts für Molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden, des Europäischen Molekularlabors in Heidelberg und der Washington University in St. Louis (USA). Prof. Simon Alberti: „Viele Fragen sind noch immer offen. Wir werden unser Versuchssystem am BIOTEC weiter intensiv nutzen, um die Suche nach neuen Diagnosemöglichkeiten und Therapien zur Bekämpfung neurodegenerativer Erkrankungen wie ALS zu unterstützen.”

Das Forschungsprojekt wurde mit Mitteln des Europäischen Forschungsrates (ERC), des Human Frontiers Science Program (HFSP), der European Molecular Biology Organization (EMBO), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und des Joint Neurodegenerative Disease Research Program (JPND) der EU finanziert.

**Veröffentlichung:**

Cell: „RNA-Induced Conformational Switching and Clustering of G3BP Drive Stress Granule Assembly by Condensation“, Autoren: Jordina Guillén-Boixet, Andrii Kopach, Alex S. Holehouse, Sina Wittmann, Marcus Jahnel, Raimund Schlüßler, Kyoohyun Kim, Irmela R.E.A. Trussina, Jie Wang, Daniel Mateju, Ina Poser, Shovamayee Maharana, Martine Ruer-Gruß, Doris Richter, Xiaojie Zhang, Young-Tae Chang, Jochen Guck, Alf Honigmann, Julia Mahamid, Anthony A. Hyman, Rohit V. Pappu, Simon Alberti, Titus M. Franzmann

[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30342-1](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674%2820%2930342-1)

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.049>

**Weitere Informationen für Journalisten:**

Prof. Dr. Simon Alberti

Tel.: +49 351 463 40236

Email: simon.alberti@tu-dresden.de

**Graphik:**



Modelldarstellung, welche das Verhalten des Eiweißes G3BP unter Stress erläutert: G3BP bindet Boten-RNA-Moleküle (mRNA), wodurch das Eiweiß dann auf vielfältige Art interagiert, kleine Anhäufungen bildet (microclusters), die dann die Entstehung von Stress-Granuli (SG) durch Quervernetzungen (crosslinks) fördern. Das Bild links zeigt eine Zelle in der die Stress-Granuli durch einen Fluoreszenzfarbstoff angefärbt wurden. Das Schema rechts beschreibt den molekularen Aufbau von Stress-Granuli.

**Das Biotechnologische Zentrum (BIOTEC)** wurde 2000 als zentrale wissenschaftliche Einrichtung der Technischen Universität Dresden (TU Dresden) mit dem Ziel gegründet, modernste Forschungsansätze in der Molekular-und Zellbiologie mit den in Dresden traditionell starken Ingenieurswissenschaften zu verbinden. Seit 2016 ist das BIOTEC eines von drei Instituten der zentralen wissenschaftlichen Einrichtung Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMCB) der TU Dresden. Das BIOTEC nimmt eine zentrale Position in Forschung und Lehre im Forschungsschwerpunkt Molecular Bioengineering ein und verbindet zellbiologische, biophysikalische und bioinformatische Ansätze miteinander. Es trägt damit entscheidend zur Profilierung der TU Dresden im Bereich Gesundheitswissenschaften, Biomedizin und Bioengineering bei.

[www.tu-dresden.de/biotec](http://www.tu-dresden.de/biotec)

[www.tu-dresden.de/cmcb](http://www.tu-dresden.de/cmcb)