

## Zelluläre Stressprozesse

# Gestresste Mitochondrien: zwischen Zellschutz und Zelltod

HANNA FIELER, LUCAS T. JAE  
GENE CENTER AND DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY, LMU MÜNCHEN

**Mitochondrial dysfunction is a hallmark of aging and important human diseases. Mitochondrial defects disturb protein import and lead to cytosolic accumulation of mitochondrial precursor proteins, disrupting cellular homeostasis. In human cells, this activates an integrated stress response to halt translation, and a heat shock response to counteract protein misfolding and aggregation. The interplay between these responses is critical for cellular fate in the face of mitochondrial perturbation.**

DOI: 10.1007/s12268-024-2254-2  
© The Author(s) 2024

■ Mitochondrien sind nahezu universell vorkommende zelluläre Strukturen (Organellen) eukaryotischen Lebens. Am besten bekannt für die Synthese von ATP in der Atmungskette, erfüllen Mitochondrien eine Vielzahl kritischer zellulärer Funktionen, etwa im Metabolismus, der Signalübertragung oder bei der Apoptose. Nicht überraschend stehen mito-

chondriale Fehlfunktionen daher im Zusammenhang mit dem Alterungsprozess und zahlreichen menschlichen Erkrankungen, darunter der Morbus Parkinson.

Mitochondrien stammen von Alphaproteobakterien ab, die in frühen Evolutionsphasen in eine Urzelle aufgenommen wurden. Bis heute besitzen sie daher ihr eigenes Erbgut

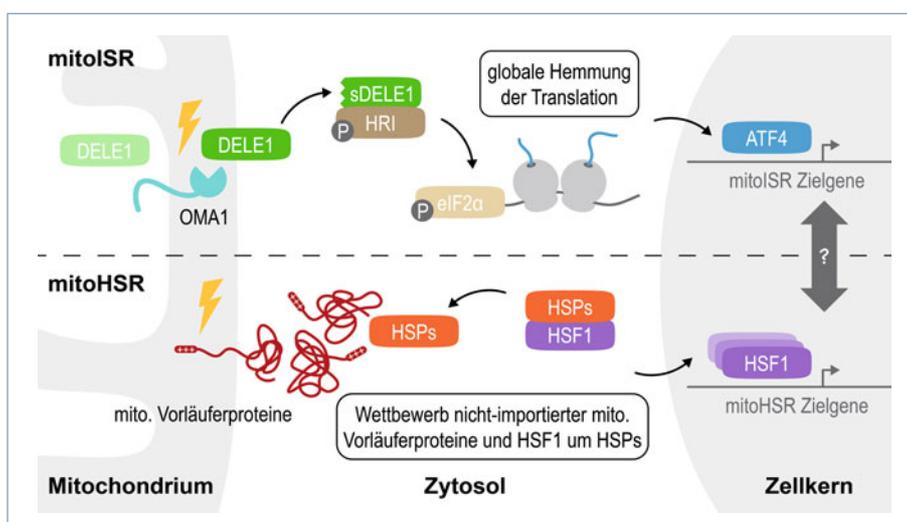
und können einige Proteine selbst herstellen. Im Laufe der Evolution wurde der Großteil der genetischen Information jedoch in den Zellkern ausgelagert. Heutzutage müssen menschliche Mitochondrien etwa 99 % ihrer Proteine aus dem Zytoplasma importieren. Der Import bedarf eines feinen Zusammenspiels verschiedener Proteine und des Membranpotenzials der inneren Membran [1]. Die Komplexität der mitochondrialen Struktur, bestehend aus zwei Membranen, die den Intermembranraum umschließen und von der Matrix abgrenzen, erschwert diesen Prozess zusätzlich.

Mitochondrialer Stress entsteht, wenn das Organell seine zellulären Funktionen nicht mehr vollständig erfüllen kann. Mögliche Ursachen hierfür sind beispielsweise Störungen in der Atmungskette, des mitochondrialen Ribosoms oder fehlerhafte Faltung von Proteinen. Vermutlich führen die meisten Quellen mitochondrialen Stresses letztlich zu Defekten im Proteinimport [1]. Obwohl Mitochondrien Faktoren beherbergen, die den Import, die Faltung und den Abbau von Proteinen regulieren, werden diese im Zellkern codiert. Mitochondrien können Defekte daher meist nicht eigenständig lösen, sondern müssen mit der Zelle kommunizieren.

### Die mitochondriale integrierte Stressreaktion (ISR)

Zwei wichtige Achsen, mit denen Säugerzellen auf mitochondrialen Stress reagieren, sind die integrierte Stressreaktion (ISR) und die Hitzeschockreaktion (HSR) [2, 3]. Die ISR erlaubt es der Zelle, die Proteinsynthese global zu reduzieren. Sie kann von unterschiedlichen Kinasen ausgelöst werden: PERK (als Antwort auf Stress im endoplasmatischen Retikulum), GCN2 (durch metabolische Stimuli), und PKR (bei Infektionen). Infolge mitochondrialer Störungen wird die mitoISR durch eine vierte Kinase – HRI – eingeleitet.

Um mitochondrialen Stress an HRI zu melden, nutzt die Zelle ein Warnsystem, das den Proteinimport in die Mitochondrien überwacht. Unter normalen Bedingungen wird das im Zytoplasma hergestellte Protein DELE1 in



▲ **Abb. 1:** Zweigleisige Reaktion auf mitochondrialen Stress. Mitochondriale Fehlfunktionen stören den Proteinimport in das Organell. Infolgedessen wird DELE1 von OMA1 gespalten und aktiviert die mitochondriale integrierte Stressreaktion (ISR), wodurch die reguläre Translation gehemmt wird und spezielle ISR-Faktoren (ATF4) exprimiert werden. Parallel aktivieren mitochondriale Vorläuferproteine im Zytoplasma HSF1 und induzieren die Transkription von Hitzeschockproteinen (HSPs).

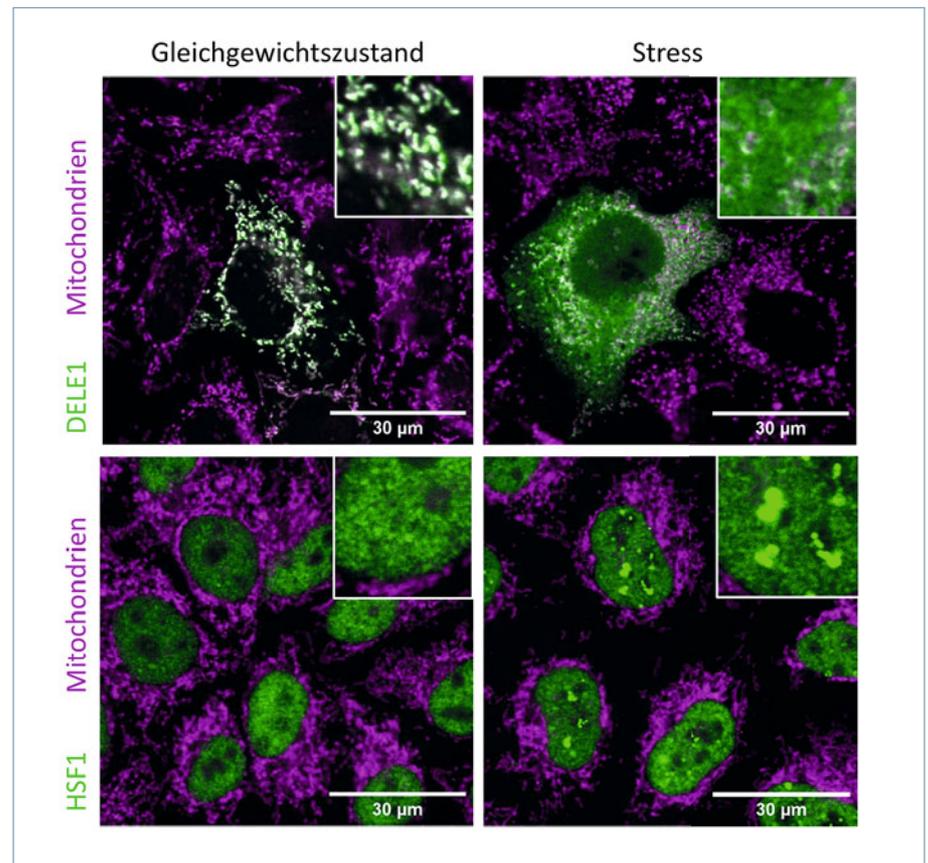
die mitochondriale Matrix importiert und dort abgebaut [4]. Bei mitochondrialen Störungen wird DELE1 jedoch während seines Imports durch die Protease OMA1 gespalten. Das resultierende verkürzte (short) S-DELE1 gelangt daraufhin ins Zytosol (**Abb. 1, Abb. 2**), wo es an HRI bindet und dieses aktiviert [2, 3]. Scheitert der Proteinimport bereits an der Mitochondrienoberfläche oder kommt es zu länger währenden Importstörungen, akkumuliert auch die lange Vorläuferform (long) L-DELE1 im Zytosol und aktiviert über Interaktion mit HRI ebenfalls die ISR [4].

Die ISR wirkt wie eine Notbremse, die die Proteinproduktion unterbricht. Dies gibt der Zelle Zeit, die Ursachen des Stresses zu bekämpfen, ohne dass ständig neue Proteine produziert werden, die den Schaden potenziell vergrößern. Besonders kritisch ist dies bei mitochondrialen Vorläuferproteinen, die im Zytosol instabil sind und aggregieren können, wenn sie nicht zeitnah importiert werden. Eine andauernde Hemmung der Proteinsynthese ist jedoch für die Zelle problematisch. Bei lang anhaltendem oder sehr intensiven Stress kommt es letztlich zur Apoptose [5]. Für das Überleben der Zelle ist es deshalb maßgeblich, möglichst schnell die Ursache des Stresses aufzulösen.

### Die mitochondriale Hitzeschockreaktion (HSR)

Neben Programmen wie der ISR bilden Hitzeschockproteine (HSPs) ein wichtiges Instrument zur Bekämpfung zellulären Stresses. Diese besondere Proteinklasse unterstützt andere Proteine bei ihrer Faltung, kann Fehlfaltungen korrigieren oder, wenn nötig, Proteine für deren Abbau markieren. Während einige Arten von HSPs konstant exprimiert werden, sind andere speziell in Stresssituationen induzierbar.

Die Induktion von HSPs wurde erstmals 1962 in Fruchtfliegen als Reaktion auf Hitzestress beobachtet und infolgedessen als Hitzeschockreaktion (HSR) bekannt [6]. In Säugern wird die HSR weitestgehend durch den Transkriptionsfaktor HSF1 gesteuert. Unter normalen Umständen befindet sich HSF1 in monomerer Form und wird von verschiedenen HSPs gebunden und inaktiv gehalten. Wenn fehlgefaltete Proteine auftreten, beispielsweise infolge erhöhter Temperatur, konkurrieren diese mit HSF1 um die Bindung der HSPs. Hierdurch entstehen freie HSF1-Moleküle, die trimerisieren und sich in den Zellkern verlagern können. Dort fördert



▲ **Abb. 2:** Zelluläre Stressantworten werden durch Umverteilung von Schlüsselfaktoren angestoßen. Mitochondrialer Stress führt zu einer Verlagerung von DELE1 (grün) von Mitochondrien (magenta) in das Zytosol, wo es die mitochondriale integrierte Stressreaktion (ISR) aktiviert (oben). In ähnlicher Weise konzentriert sich HSF1 (grün) im Rahmen der HSR in speziellen Strukturen im Zellkern und steuert dort die Expression von Zielgenen (unten).

HSF1 u. a. die Transkription zusätzlicher HSPs, um den fehlgefalteten Proteinen entgegenzuwirken (**Abb. 1, Abb. 2**). Wurde der Stress erfolgreich bekämpft, binden diese HSPs erneut an HSF1 und beenden so die HSR. Neben Hitzestress wird die HSR beispielsweise auch durch oxidativen Stress, Glukosemangel, oder Fehlfunktionen des Ribosoms oder des Proteasoms ausgelöst [7]. Man vermutet, dass diesen Szenarien gemein ist, dass es zu einer Ansammlung fehlgefalteter Proteine im Zytosol kommt und so eine Störung des Gleichgewichts von Proteinherstellung, Faltung, und Abbau (Proteostase) auftritt.

Während eine gestörte Proteostase im Zytosol so direkt zu einer HSR führt, gestaltet sich die Bekämpfung fehlerhafter Proteine in Mitochondrien komplizierter. Da Mitochondrien für keinerlei Proteostasefaktoren codieren, muss die Störung zunächst ins Zytosol übermittelt werden, wie es bei der mitoISR durch DELE1 geschieht (**Abb. 1, Abb. 2**). Studien in Modellorganismen zeigen, dass mito-

chondrialer Stress auf unterschiedlichen Wegen eine HSR auslösen kann, wie beispielsweise durch Änderungen im Fettsäurestoffwechsel, ATP-Mangel, oder Ansammlung von mitochondrialen Proteinen im Zytosol [8]. Im Gegensatz hierzu ist die mitoHSR im menschlichen System bisher kaum erforscht. Erst kürzlich wurde bekannt, dass klassische Auslöser der mitoHSR bewirken, insbesondere wenn erstere unproduktiv verläuft [2, 3]. Bei Störungen der Proteostase in der mitochondrialen Matrix wurde beobachtet, dass eine Kombination aus Proteinfehlfaltung und Redoxstress HSF1 aktivieren kann [9]. Viele grundlegende Fragen zur Funktionsweise der mitoHSR und ihrer Wechselwirkung mit der mitoISR und anderen Stressreaktionen sind bislang jedoch ungelöst. Dabei birgt eine gezielte Beeinflussung der verschiedenen Stressreaktionen erhebliches biomedizinisches Potenzial. So wirkt die mitoISR unter gewissen Umständen schützend, etwa in Modellen für Kardiomyopathie oder Neuro-

degeneration; sie kann bei überschießender Aktivierung jedoch zellschädigend sein [2–5, 10]. In solchen Szenarien könnte sich ein Verschieben der Stressreaktion zugunsten der mitoHSR als vorteilhaft erweisen.

### Laborspezifische Zielsetzungen

Wir widmen uns der Entschlüsselung zellulärer Stressprozesse und Signalkaskaden durch genomische Screens in menschlichen Zellen. Unser Ansatz stützt sich vor allem auf ungerichtete Mutagenese mittels viraler Transduktion, wodurch sich ultrakomplexe Populationen von Mutanten generieren lassen. Diese Populationen lassen sich anschließend verschiedenen Stimuli aussetzen und mittels Durchflusszytometrie anhand ihrer Reaktion stratifizieren. Über Next Generation Sequencing lässt sich identifizieren, welche genetische Veränderung das auffällige Verhalten verursacht hat. So untersuchen wir beispielsweise, welche Gene für die Induktion der mitoHSR benötigt werden und welche Gene ihr entgegenwirken. Mithilfe von Modifier-Screens in durch CRISPR erzeugten Mutanten lässt sich so auch die Wechselwirkung verschiedener mitochondrialer Stressreaktionen genetisch entschlüsseln. Diesbezüglich interessiert uns insbesondere die Interaktion zwischen mitoHSR und mitoISR. Wir untersuchen, wie die Zelle je nach Kontext, Stresslevel und -art eine angemessene Antwort auswählt. Hierdurch möchten wir ein tiefgreifendes Verständnis davon erlangen, wie Mitochondrien in vulnerablen Geweben wie Nerven- oder Muskelzellen auf Störungen reagieren und ob sich im Rahmen einer Manipulation dieser Prozesse Ansatzpunkte zukünftiger Therapien für

altersbedingte Erkrankungen identifizieren lassen.

### Literatur

- [1] Shpilka T, Haynes CM (2018) The mitochondrial UPR: mechanisms, physiological functions and implications in aging. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19: 109–120
- [2] Fessler E, Eckl E M, Schmitt S et al. (2020) A pathway coordinated by DELE1 relays mitochondrial stress to the cytosol. *Nature* 579: 433–437
- [3] Guo X, Aviles G, Liu Y et al. (2020) Mitochondrial stress is relayed to the cytosol by an OMA1–DELE1–HRI pathway. *Nature* 579: 427–432
- [4] Fessler E, Krumwiede L, Jae LT (2022) DELE1 tracks perturbed protein import and processing in human mitochondria. *Nat Commun* 13: 1853
- [5] Ahola S, Rivera Mejias P, Hermans S et al. (2022) OMA1-mediated integrated stress response protects against ferroptosis in mitochondrial cardiomyopathy. *Cell Metab* 34: 1875–1891
- [6] Ritossa F (1962) A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in drosophila. *Experientia* 18: 571–573
- [7] Pincus D (2020) Regulation of Hsf1 and the Heat Shock Response. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, Cham, 41–50
- [8] Labbadia J (2023) Potential roles for mitochondria-to-HSF1 signaling in health and disease. *Front Mol Biosci* 10: 1332658

[9] Sutandy FXR, Göbner I, Tascher G et al. (2023) A cytosolic surveillance mechanism activates the mitochondrial UPR. *Nature* 618: 849–854

[10] Shamma MK, Huang X, Wu BP et al. (2022) OMA1 mediates local and global stress responses against protein misfolding in CHCHD10 mitochondrial myopathy. *J Clin Invest* 132: e157504

**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:

Prof. Dr. Lucas T. Jae  
 Gene Center Munich  
 Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Feodor-Lynen-Straße 25  
 D-81377 München  
 jae@genzentrum.lmu.de

### AUTORINNEN UND AUTOREN



#### Hanna Fielner

2015–2021 Studium in Molekularer Medizin an der Universität Tübingen mit Forschungsaufenthalten in Peking, China, und Edinburgh, UK. Seit 2021 Promotion am Genzentrum der LMU München.



#### Lucas Jae

2005–2010 Studium der Humanbiologie an der Universität Marburg mit Forschungsaufenthalten in Stockholm, Schweden, und Cambridge, USA. 2015 Promotion am Netherlands Cancer Institute in Amsterdam und der Universität Utrecht, Niederlande. 2016–2019 Unabhängiger Gruppenleiter am Genzentrum der LMU München. Seit 2019 Professor für Funktionelle Genomik am Genzentrum der LMU München.