

Paper of the Quarter – QII/2023 – [TreatHSP.net](https://www.treathsp.net)

Heteromeric clusters of ubiquitinated ER-shaping proteins drive ER-phagy

Nature. 2023 Jun. [>>PubMed-Link<<](#)

Hector Foronda, Yangxue Fu, Adriana Covarrubias-Pinto, Hartmut T Bocker, Alexis González, Eric Seemann, Patricia Franzka, Andrea Bock, Ramachandra M Bhaskara, Lutz Liebmann, Marina E Hoffmann, Istvan Katona, Nicole Koch, Joachim Weis, Ingo Kurth, Joseph G Gleeson, Fulvio Reggiori, Gerhard Hummer, Michael M Kessels, Britta Qualmann, Muriel Mari, Ivan Dikić, Christian A Hübner

Unsere Zellen sind durchzogen von einem zusammenhängenden System aus Membranschläuchen und Kammern, dem Endoplasmatischen Retikulum (ER). Im ER werden Proteine hergestellt und modifiziert, Fette und Hormone produziert und auch die Kalziumspiegel in der Zelle kontrolliert. Das ER wird je nach den Bedürfnissen der Zellen umgebaut. Der Abbau von ER-Bereichen erfolgt über eine besondere Form der Autophagie, der sogenannten ER-Phagie. Bei diesem Prozess werden ER-Bereiche von einer mit dem Protein LC3 bestückten Isolationsmembran umschlossen. Diese mit ER-Stücken befüllten Autophagosomen können dann mit Lysosomen fusionieren, so dass das ER abgebaut und seine Bestandteile recycelt werden können. Damit gezielt nur ER abgebaut wird, sind Proteine in der ER-Membran vorhanden, die an LC3 andocken können.

Mit FAM134B konnten Forscher aus Frankfurt und Jena den ersten ER-Phagie-Rezeptor identifizieren (Khaminets/Heinrich et al., Nature, 2015 Jun 18;522(7556):354-8). Viele Jahre vorher hatten die Forscher aus Jena bereits gezeigt, dass FAM134B-Mutationen eine sehr seltene erbliche sensorische und autonome Neuropathie (HSAN) verursachen (Kurth/Pamminger et al, Nat genet, 2009;41(11):1179-8). Bei dieser Krankheit sterben sensorische Nerven ab, so dass die betroffenen Patient:innen Schmerz und Temperatur nicht richtig wahrnehmen können. In einer Folgearbeit zeigt das Forscher-Team aus Jena und Frankfurt nun, dass mit ARL6IP1 ein weiteres Membran-krümmendes Protein für ER-Phagie erforderlich ist, welches an FAM134B andocken kann (Foronda/Fu/Covarrubias-Pinto/Bocker et al., Nature, 618(7964):402-410). Wenn ARL6IP1 defekt ist, kommt es ebenfalls zu einer seltenen neurodegenerativen Erkrankung, der Hereditären Spastischen Paraplegie SPG61, bei der motorische und sensorische Defizite gemeinsam auftreten.

Bemerkenswerterweise wird dieser Prozess durch das Protein Ubiquitin reguliert: Das Anhängen von Ubiquitin an FAM134B und ARL6IP1 verstärkt das Clustern beider Proteine, was die Abschnürung von ER-Bereichen erleichtert. Die Auswirkungen des Anhängens von Ubiquitin wurde durch Zellkulturexperimente, biochemische und molekularbiologische Untersuchungen sowie durch Computersimulationen vor allem vom Frankfurter Team unter Mitwirkung des Jenaer Teams neben vielen anderen Wissenschaftler:innen untersucht und in einem weiteren Artikel beschrieben (Gonzales/Covarrubias-Pinto et al., Nature 2023, 618(7964):394-40). Damit gelang es mit der Aufklärung der genetischen Ursache auch einen grundlegenden zellulären Mechanismus zu verstehen. Es bleibt zu hoffen, dass diese Erkenntnisse in der Zukunft auch genutzt werden können, um den betroffenen Patienten zu helfen.

Paper of the Quarter – QII/2023 – [TreatHSP.net](https://www.treathsp.net)

Heteromeric clusters of ubiquitinated ER-shaping proteins drive ER-phagy

Nature. 2023 Jun. [>>PubMed-Link<<](#)

Hector Foronda, Yangxue Fu, Adriana Covarrubias-Pinto, Hartmut T Bocker, Alexis González, Eric Seemann, Patricia Franzka, Andrea Bock, Ramachandra M Bhaskara, Lutz Liebmann, Marina E Hoffmann, Istvan Katona, Nicole Koch, Joachim Weis, Ingo Kurth, Joseph G Gleeson, Fulvio Reggiori, Gerhard Hummer, Michael M Kessels, Britta Qualmann, Muriel Mari, Ivan Dikić, Christian A Hübner

Our cells are permeated by a connected system of membrane tubules and chambers, the endoplasmic reticulum (ER). The ER manufactures and modifies proteins, produces lipids and hormones, and also controls the levels of calcium in the cell. The ER is remodeled according to the needs of the respective cell. The breakdown of parts of the ER takes place via a special form of autophagy, the so-called “ER-phagy”. In this process, ER areas are enclosed by an isolation membrane equipped with the protein LC3. These autophagosomes, which are vesicles filled with pieces of the ER, can then fuse with lysosomes, allowing the ER to be degraded and its components to be recycled. To ensure that only the ER is broken down, the ER membrane harbors proteins that can dock to LC3.

With FAM134B, researchers from Frankfurt and Jena were able to identify the first receptor of ER-phagy (Khaminets/Heinrich et al., Nature, 2015 Jun 18;522(7556):354-8). Many years earlier, the researchers from Jena had already shown that FAM134B mutations cause a very rare hereditary sensory and autonomic neuropathy (HSAN) (Kurth/Pamminger et al, Nat genet, 2009;41(11):1179-8). In this disease, sensory nerves die, so that affected patients cannot properly perceive pain and temperature.

In the current follow-up work, the research teams from Jena and Frankfurt now show that ARL6IP1 is another membrane-bending protein required for ER phagy, which can interact with FAM134B but cannot bind to LC3 on its own (Foronda/Fu/Covarrubias-Pinto/Bocker et al., Nature, 618(7964):402-410). If ARL6IP1 is defective, another rare neurodegenerative disease results, i.e. hereditary spastic paraplegia SPG61, in which motor and sensory deficits occur in combination.

Remarkably, this process is regulated by the protein ubiquitin: attaching ubiquitin to FAM134B and ARL6IP1 enhances the clustering of both proteins, which facilitates that ER regions can finally be pinched off for ER-phagy. The effects of ubiquitin were investigated using various cell culture experiments, biochemical and molecular-biological investigations and computer simulations, primarily by the Frankfurt team with the participation of the Jena team and many other scientists. This study is published back to back with the ARL6IP1 paper (Gonzales/Covarrubias-Pinto et al., Nature 2023, 618(7964):394-40). With the elucidation of the genetic causes of related rare disorders, it was possible to understand a fundamental cellular mechanism. It is to be hoped that these findings can also be used in the future to help affected patients.

Author: Dr. Christian Hübner

Contact: Christian.huebner@med.uni-jena.de