

Präzise und pünktlich: der zelluläre Postservice

Bei Zustellungsproblemen kann es zu Krankheiten wie Diabetes oder Alzheimer kommen

Wer einen Brief schreibt und möchte, dass er ankommt, sollte ihn in einen Umschlag stecken, die Anschrift und den Absender notieren sowie eine Briefmarke aufkleben. Ähnliches gilt im Mikrokosmos einer Zelle, denn auch dort werden andauernd Briefe, Päckchen und Pakete verschickt. Der zelluläre Postservice arbeitet dabei nicht mit Umschlägen oder Pappkartons. Die Fracht, die innerhalb einer Zelle an einen anderen Ort oder auch nach außerhalb gebracht werden soll, wird in kleinen, von einer Membran umschlossenen Bläschen, den «Vesikeln», transportiert. Damit ein sicheres Zustellen gelingt, müssen auch diese Vesikel mit entsprechenden Adressaufklebern versehen sein. Gibt es dagegen Fehler bei der Zustellung, können sich Krankheiten wie Diabetes oder Alzheimer entwickeln.

Randy Schekman, James Rothman und Thomas Südhof

Das kostbare Transportgut, etwa Antikörper, Hormone oder Neurotransmitter, soll nicht nur am richtigen Ort ankommen, sondern auch pünktlich abgeliefert werden. In den Dimensionen der Zelle haben bereits Abweichungen im Bereich von Nanometern oder Millisekunden fatale Auswirkungen. Die US-amerikanischen Forscher Randy Schekman, James Rothman und der Deutschamerikaner Thomas Südhof haben entscheidend dazu beigetragen, dass innerhalb von gut 30 Jahren die zuvor völlig unbekannt Mechanismen und Akteure des zellulären Transportsystems bekannt wurden. Für diese wissenschaftliche Glanzleistung wurden sie im vergangenen Dezember mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet.

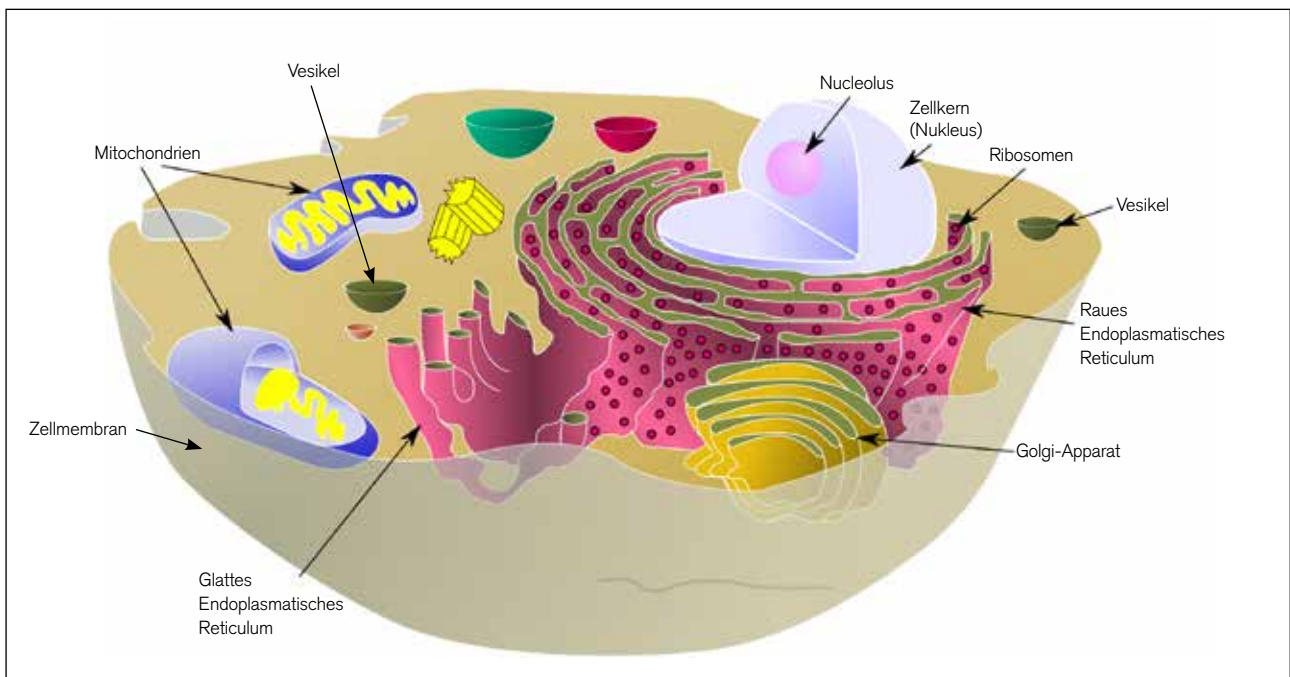


Abb. 1 Zelle mit ihren Zellbestandteilen
Quelle: <http://www.zum.de/Faecher/Materialien/beck/11n/bs11-4n.htm>

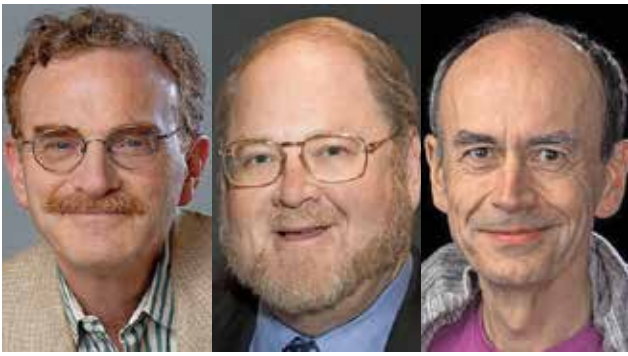


Abb. 2 Fotos Randy Schekman, James Rothman, Thomas Südhof alle auf <http://www.badische-zeitung.de/panorama/medizin-nobelpreis-fuer-drei-zellforscher--75935525.html>

Grundprinzip des Transportsystems entschlüsselt

Anne Spang vom Biozentrum der Universität Basel hat in ihrer Postdoc-Zeit bis Ende der 1990er-Jahre im Labor des einen Preisträgers, Randy Schekman, an der University of California gearbeitet. Damals ging es darum, herauszubekommen, welche Moleküle überhaupt am Transportsystem beteiligt sind, berichtet die Biochemikerin. «Wir haben dort im Prinzip nur im Reagenzglas, also in-vitro, gearbeitet und Membranen aufgereinigt, um die Mechanismen nachzustellen und zu verstehen, wie Vesikel gebildet werden und mit der Zielmembran verschmelzen», sagt Spang. Auf diese Weise habe man das Grundprinzip des Transportmechanismus entschlüsselt. «Will man erforschen, wie der Vesikeltransport reguliert wird, braucht man ganze Zellen. Will man wissen, wie das Ganze im Organverbund funktioniert, braucht man Tiermodelle», sagt Spang. Das Team der Biochemikerin in Basel nutzt hier zum Beispiel den Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*. Daran könne man sehr gut untersuchen, wie der Vesikeltransport

in den verschiedenen Organen funktioniert, sagt Spang. Im Detail schauen sich ihre Mitarbeiter dabei verschiedene Transportschritte in den einzelnen Zellen an. So werden beispielsweise Proteine nach der Herstellung vom so genannten «Endoplasmatischen Retikulum» (ER) an ein Organell namens «Golgi-Apparat» verfrachtet und dann in der Zelle verteilt oder nach außen gebracht. All dies geschieht mit Vesikeln, die von einem Ort zum nächsten weitergereicht werden. Mit Inhalt gefüllte Vesikel werden am Startpunkt abgeschnürt, überwinden je nach Anweisung die notwendige Distanz und verschmelzen dann mit der Membran des Zielorganells. Dabei wird die Fracht wieder frei. Die Vesikel sind nun keine Einwegartikel, sie werden mehrmals benutzt. «Der Vorgang ähnelt dem Gebrauch von Milchflaschen. Sind diese leer getrunken, gehen sie zurück an den Hersteller und werden erneut mit Milch gefüllt», erklärt Anne Spang.

Qualitätskontrolle durch das Endoplasmatische Reticulum

Ihr Team beschäftigt sich besonders mit den Wegen «zurück zum Hersteller». Dank des Rücktransportes kann das wertvolle Verpackungsmaterial wiederverwertet werden. Immer wieder wandern die frisch hergestellten Proteine in den Vesikeln aber auch noch einmal zurück zum ER, um sich einer Art Qualitätskontrolle zu unterziehen. Die Zelle prüfe an dieser Stelle, ob die dreidimensionale Struktur des zu verschickenden Proteins in Ordnung sei, sagt Spang. Ist das nicht der Fall, kann das Protein seine Funktion nicht ordnungsgemäß ausfüllen. Bei der Erbkrankheit Mukoviszidose etwa

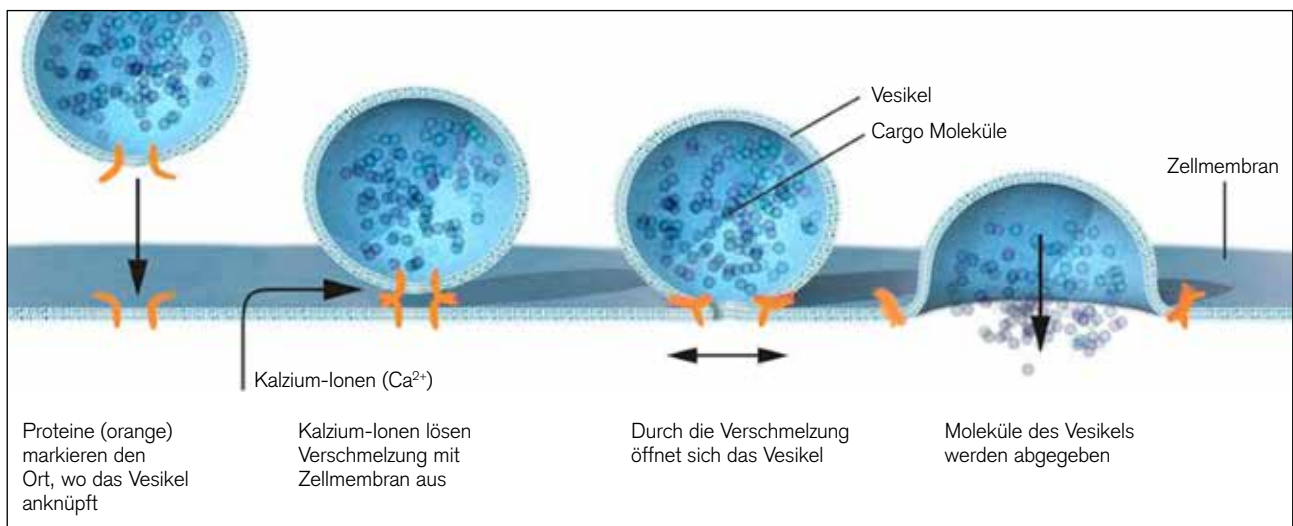


Abb. 3 Grundprinzip des Transportsystems
Quelle: Tagesanzeiger vom 8. Oktober 2013/Nobelpreiskomitee

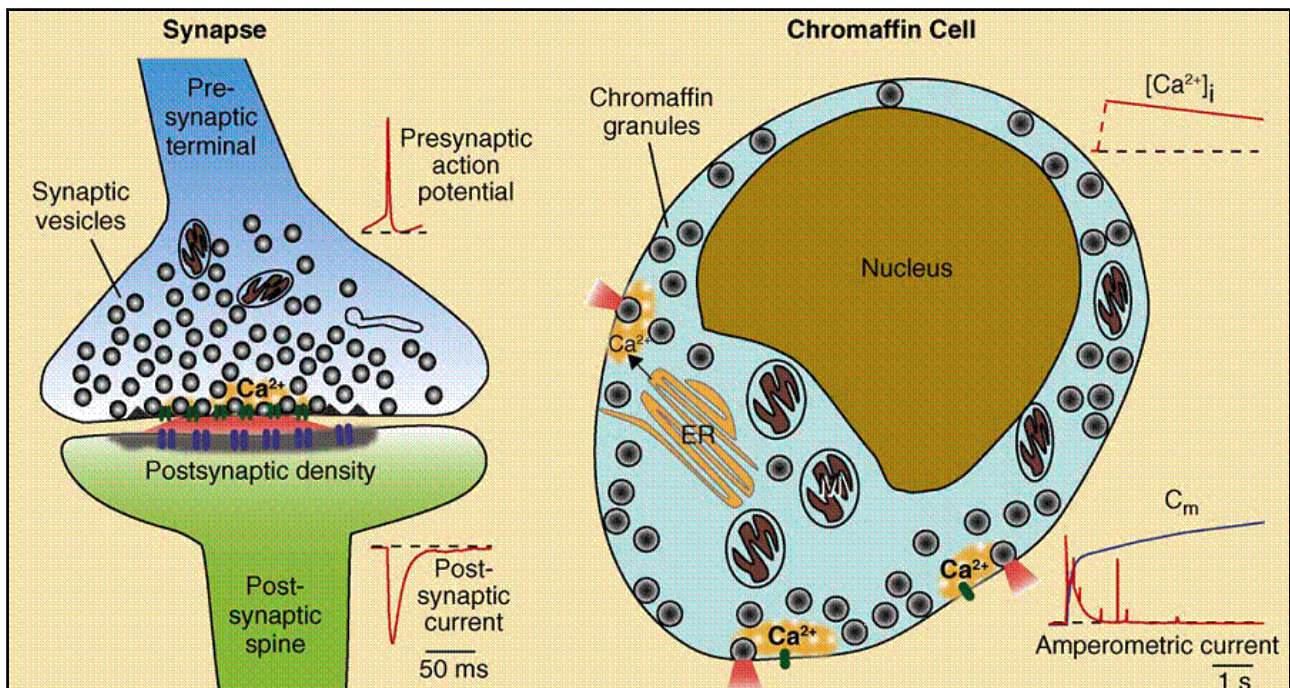


Abb. 4 Transport von Information bei Nervenzellen (links) und endokrinen Zellen (rechts)

left: The synapse is the basic structure of the neural network; in the presynaptic terminal are stocked vesicles that contain neurotransmitters, used to "pass" the signal from a neuron to another; when an action potential arrives to a presynaptic terminal, Ca^{2+} ions are released and helps vesicles to "mold" themselves with the presynaptic bouton and release the neurotransmitter docked inside them into the synaptic space; this mechanism activates the synapse and you can register a post-synaptic current, that means the passage of the signal.

right: Endocrine cell, where the vesicles containing hormone are docked in the whole cytoplasm of cell; whereas in the presynaptic terminal it had to be a action potential to originate the release the Ca^{2+} ions and then of vesicles, inside the endocrine cells there is a release of Ca^{2+} , by stimulation or Ca^{2+} -uncaging, that generate a slower current than in synapse; a slow release of hormone is a natural consequence of this pathway.

Quelle: www.sicencedirect.com, Cell biology of Ca^{2+} -triggered exocytosis, Zhipin P. Pang and Thomas C. Südhof

ist ein wichtiger Baustein eines Chloridkanals, der eigentlich an die Zelloberfläche gehört, nicht richtig gefaltet und bleibt im ER stecken. «Eine spannende Frage hier ist: kann man Therapien entwickeln, die die Fehlfaltung aufheben, so dass das wichtige Kanalprotein an seinen eigentlichen Bestimmungsort kommt?», sagt Spang.

Transport von Information bei Nervenzellen

Ein Recycling der Transportvesikel findet auch an einem anderen Ort im Körper, an den Nervenendigungen, den Synapsen, statt. «Die Synapse ist das wichtigste Kommunikationsglied zwischen den Nervenzellen», sagt Jürgen Klingauf vom Institut für Medizinische Physik und Biophysik an der Universität Münster. Klingauf beschäftigt sich mit der so genannten präsynaptischen Membran. Das ist der Gesprächspartner im Miteinander der Nervenzellen, der Nachrichten aussendet. Wenn eine Nervenzelle feuert, setzt sie an der präsynaptischen Membran Vesikel frei, die mit Botenstoffen, so genannten Neurotransmittern, gefüllt sind. Die

Herstellung der Vesikelbestandteile geschieht eigentlich im Zellkörper, im Endoplasmatischen Retikulum. Dann wandern die Bläschen in die Verästelungen der Nerven, um dort bei Bedarf mit der Zellmembran zu verschmelzen und den Botenstoff in den synaptischen Spalt abzugeben.

Recycling von Vesikelbestandteilen

Wie wichtig die Wiederverwertung der Vesikelbestandteile ist, wird deutlich, wenn man sich Nervenzellen vor Augen führt, die sehr lang sind, zum Beispiel solche im Rückenmark. Der Zellkörper – und damit der Produktionsort der Vesikel – liegt dann über einen Meter entfernt von den Nervenendigungen, die etwa eine Muskelkontraktion im Fuß auslösen können. «Die Synapse kann nun nicht Stunden warten, bis die Vesikel die Strecke zurückgelegt und endlich angekommen sind», sagt Klingauf. Daher gäbe es direkt an der präsynaptischen Membran einen Recyclingmechanismus, der die wertvollen Vesikelproteine einfängt und wiederverwertet.

Die Maschinerie sei darauf angelegt, über lange Zeiträume zu funktionieren, erklärt der Biophysiker. «Wenn hier immer wieder kleine Fehler auftreten, zeigen sich vielleicht nicht sofort, aber sicher langfristig negative Folgen.» Klingauf erwähnt in diesem Zusammenhang das Protein α -Synuclein, das auch in der Präsynapse vorkommt und vermutlich am Vesikelrecycling beteiligt ist. Laut aktueller Forschungsarbeiten spielt es eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Parkinson. Um hier die Funktion aber auch Fehlfunktion der beteiligten Prozesse zu untersuchen, reichen einfache Modelle nicht mehr aus. «Wenn man hier verstehen will, was im menschlichen Gehirn passiert, muss man Untersuchungen im Säugetiermodell machen», sagt Klingauf.

Prozesse müssen auch in Tiermodellen studiert werden

Studien an Zellkulturen und Tiermodellen sind auch bei der Ursachenforschung der Alzheimer Erkrankung wichtig. Lawrence Rajendran vom Zentrum für Neurowissenschaften an der Universität Zürich geht der Frage nach, ob Alzheimer im Grunde auf einer Störung der zellulären Transportwege beruht. Alle am Krankheitsgeschehen beteiligten molekularen Mitspieler sind Membranproteine, die über den Vesikeltransport durch die Zelle geschickt werden. Werden die beteiligten Enzyme am falschen Ort in der Zelle aktiv, könnte das die Anhäufung von Proteinablagerungen, den Amyloiplaques, auslösen, die für das Absterben von Nervenzellen verantwortlich sind. Im Experiment an Mäusen zeigte sich, dass die fehlgeleitete Enzymaktivität viel besser gehemmt werden kann, wenn eine therapeutisch aktive Substanz gezielt in den Vesikeln einer Zelle aktiv wird, weil sie zuvor von den Forschern mit einem entsprechenden Adressaufkleber versehen wurde.

Ideal wäre es, wenn wir ein Verständnis der komplizierten Abläufe in einem Organismus auch ohne belastende Tierversuche gewinnen könnten. Leider ist dies jedoch bis heute nicht möglich. Das Dilemma wird uns aber noch lange Zeit begleiten: Grundlagenforschung ohne Tierversuche würde den Verzicht auf medizinischen Fortschritt bedeuten. «Mausblick» will über die Hintergründe aufklären und berichtet daher über Erfolgsgeschichten in der Medizin, die nur dank Tierversuchen möglich waren.

IMPRESSUM

Herausgeberin in Kooperation:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Forschung für Leben

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch

Autorin: Dr. Ulrike Gebhardt

Redaktion: Astrid Kugler, Geschäftsführerin