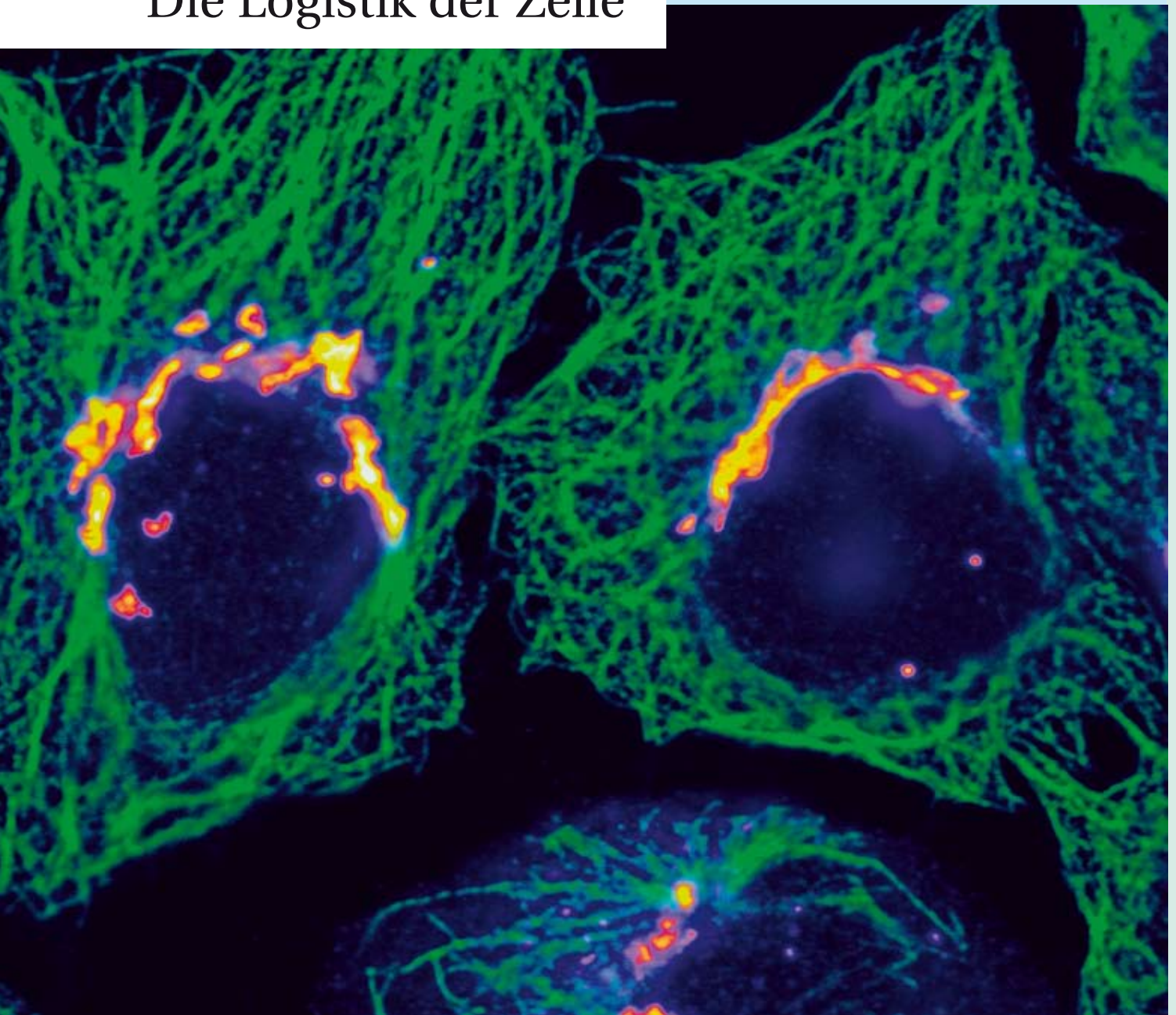
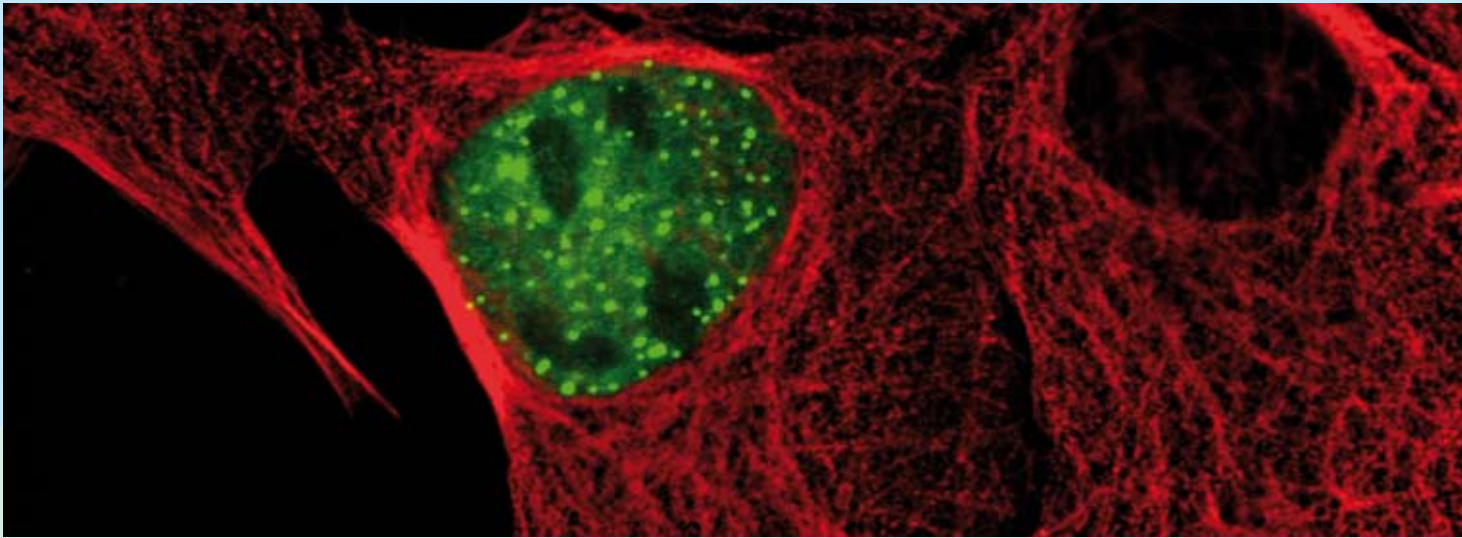


In der Zelle herrscht reger Verkehr: Auf winzigen Gleisen werden Container mit wertvoller Fracht von kraftvollen kleinen Lokomotiven gezogen. Weniger zielgerichtet und energieabhängig ist die Diffusion, eine weitere Transportmethode der Zelle. Welche Methode auch immer gewählt wird – ohne Transport kann keine Zelle bestehen. Matthias Weiss erläutert die Logistik der Zelle und die Forschungsanstrengungen, die erforderlich sind, um die Details dieser lebensnotwendigen Vorgänge zu begreifen.

## Die Logistik der Zelle



Faszinierende Details: Farbstoffe machen das filigrane Skelett der Zellen sichtbar (Mikrotubuli: Bild Seite 22 grün; Bild unten rot). Entlang der Mikrotubuli gelangen Proteine zum Golgi-Apparat (im Bild auf Seite 22 gelb angefärbt). Dort werden sie chemisch verändert. Die grünen Bereiche im Bild unten stellen „nuclear bodies“, funktionale Domänen des Zellkerns, dar. Die dunklen Flecken im Kern sind durch Nukleoli, eine weitere, sehr kompakte Kerndomäne verursacht.



In jeder Zelle wird unentwegt irgendetwas transportiert. Ohne Transportvorgänge kann sich keine Zelle organisieren und erhalten, sie kann keines ihrer Produkte nach außen abgeben oder mit anderen Zellen kommunizieren. Ein eingeschränkter Transport kann die Lebensfähigkeit einer Zelle stark vermindern und sogar den programmierten Zelltod, die Apoptose, hervorrufen.

Die Zeitspannen und Entfernungen, in denen zelluläre Transportprozesse erfolgen, sind höchst unterschiedlich: Es gibt Transportvorgänge, die nach einigen Mikrosekunden abgeschlossen sind. Andere dauern Stunden oder gar Tage. Die Distanzen, die zurückgelegt werden, liegen zwischen wenigen Nanometern bis hin zu mehreren Millimetern. Mit anderen Worten: Transportvorgänge in lebenden Zellen sind ein „Multiskalenproblem“, das sich über mehrere Größenordnungen in Raum und Zeit erstreckt.

Nach ihrer Funktion lassen sich zelluläre Transportprozesse in vier Gruppen unterteilen. Da gibt es einmal den direkten Austausch von Material zwischen den verschiedenen Kompartimenten beziehungsweise Organellen, den „Reaktionsräumen“ der Zelle. Er erfolgt durch Kanäle oder Poren und wird von spezialisierten Proteinen unterstützt. Davon zu unterscheiden ist ein Transport zwischen Organellen, der mit Strukturen erfolgt, die sich von zellulären Membranen ableiten: kleine Bläschen (Vesikel) oder röhrenartige Gebilde (Tubuli). Den aktiven Transport bewerkstelligen sogenannte molekulare Motoren, die sich entlang des zellulären Skeletts (Zytoskelett) bewegen. Und schließlich gibt es noch die Diffusion, die primäre und ungerichtete Bewegung aller Moleküle, die zur homogenen Verteilung löslicher Stoffe führt.

Diese Einteilung der Transportarten im Innern der Zelle ist ein wenig willkürlich, und sie vereinfacht die Verhältnisse stark, gibt es doch viele Beispiele für Transportvorgänge, die mehr als nur einer dieser Gruppen zugeteilt werden müssen. Sie kann dennoch einen ersten Überblick geben. Alle vier Kategorien sind innerhalb von BIOQUANT Gegen-

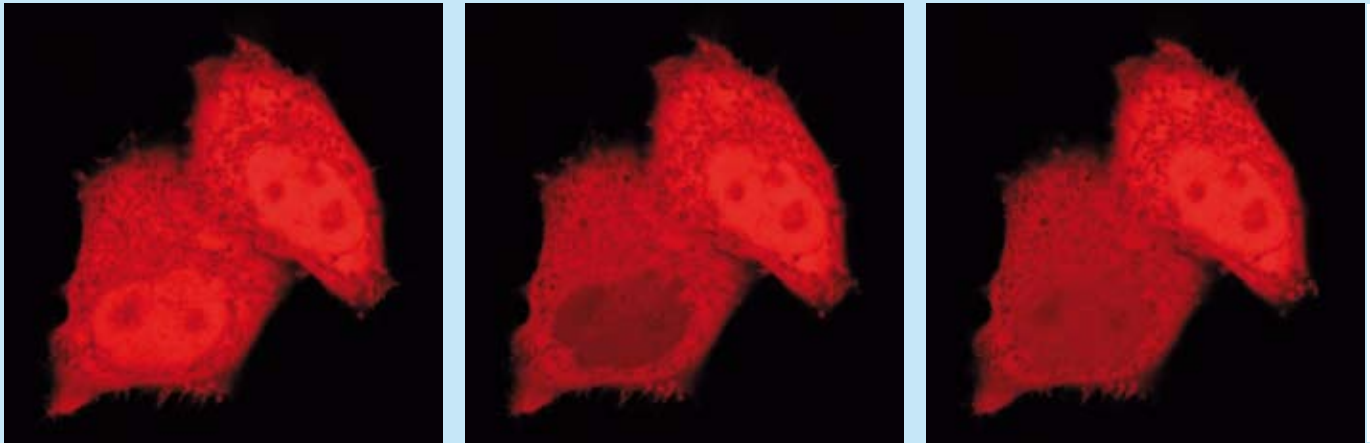
stand interdisziplinärer Forschung. Die unterschiedlichsten Ansätze von der Molekularbiologie und Biochemie bis hin zur Einzelmolekül-Spektroskopie oder der computerergänzten Simulation werden verwendet, um die Logistik der Zelle besser zu verstehen. Einige aktuelle Projekte werden im Folgenden kurz vorgestellt.

## Strenge Im- und Exportkontrollen

Wenn die Zelle „ruht“ und sich nicht teilt, ist das Erbmolekül DNS im Nukleus, im Zellkern, verpackt, und die Membran des Kerns trennt das Zell- vom Kernplasma. Dennoch ist die Zelle darauf angewiesen, dass lebenswichtige Moleküle zwischen den beiden Kompartimenten Kern- und Zellplasma ausgetauscht werden. Dazu dient der „Kernporenkomplex“, eine Art Kanal in der Kernmembran. Er wird von einer großen Proteingruppe geformt, die die Kernmembran durchzieht und so Zell- und Kernplasma verbindet. Doch es handelt sich nicht bloß um einen Durchgangskanal – der Kernporenkomplex fungiert auch als „Türhüter“, der den Import und Export von Stoffen kontrolliert: Sehr kleine Moleküle, zum Beispiel Zucker, können in beide Richtungen frei durch die Pforte gelangen; mittelgroße bis große Moleküle hingegen werden aufgehalten. Und zwar immer dann, wenn sie nicht bestimmte Kennzeichen (Motive) aufweisen oder nicht an Proteine gebunden sind, die sie normalerweise auf ihrer Passage durch die Kernpore begleiten. Die Filterfunktion des Kernporenkomplexes ist bislang kaum verstanden, bekannt ist lediglich, dass sie abhängig ist von der Größe und der Struktur der zu transportierenden Moleküle. Die vielen Gesichter der Kernporen werden zum Beispiel in den Arbeitsgruppen Hurt (BZH), Görlich (ZMBH) und Herten (PCI) untersucht.

## Winzige Container mit wertvoller Fracht

Proteine und Fette (Lipide) werden in der Zelle oft von kleinen Vesikeln transportiert, die weniger als 100 Nanometer klein sind. Die Vesikel bilden sich, indem sich von zellulären Membranen kleine Bläschen abschnüren. Dabei



**Wie gelangen Proteine in den Zellkern?**  
Dieser Transportvorgang lässt sich studieren, indem Proteine mit fluoreszierenden Farbstoffen markiert, der Zellkern

„gebleicht“ (mittleres Bild) und der Zeitverlauf der Fluoreszenzerholung (rechtes Bild) festgehalten wird. Der hier gezeigte Transport dauerte etwa eine Minute.

helfen die Mitglieder spezialisierter Proteinfamilien: Sie überdecken die Membran wie ein Mantel an der Stelle, an welcher das Vesikel ausknospt und verformen dabei die Membran so, dass die molekulare Fracht in das Innere der Vesikelknospe aufgenommen werden kann. Der Protein-Mantel über der Entstehungsstelle scheint den Vorgang der Vesikelbildung und Frachtselektion zu stabilisieren und zu schützen. Sobald sich das Vesikel vollständig abgeschnürt hat, löst sich der Protein-Mantel und das Vesikel kann seine Reise antreten. Ist die Vesikelbildung oder der Transport durch Vesikel gestört, können schwere Krankheiten wie Diabetes oder Mukoviszidose die Folge sein. In den letzten zehn Jahren haben die Wissenschaftler viel über den vesikulären Transport hinzugelernt. Wenig weiß man jedoch noch über die genaue zeitliche Abstimmung und die Dynamik der Vesikelknospung sowie die Auswahl der molekularen Fracht. Solche Fragen werden unter anderem von den Forschergruppen Wieland (BZH), Pepperkok (EMBL) und Weiss (BIOMS/DKFZ) untersucht.

### Ein filigranes Netzwerk

Die „Mikrotubuli“ sind Bestandteile des Zytoskeletts, ein Netzwerk aus verschiedenen Proteinen, das die Zelle wie ein Skelett durchzieht und ihr Halt und Form gibt. Mikrotubuli sind steife Proteinstäbchen, die einige Mikrometer kurz sind und eine wichtige Rolle während der Zellteilung innehaben: Sie bilden dann zusammen mit sogenannten Motorproteinen eine filigrane Struktur, die einer Spindel ähnelt. Die Aufgabe der Spindel ist es, die Chromosomen, d.h. die Erbträger, korrekt auf die entstehenden Tochterzellen zu verteilen. Die Arbeitsgruppen Schiebel (ZMBH) und Nedelec (BIOMS/EMBL) untersuchen die Details dieses Prozesses. Die Arbeitsgruppe Smith (IWR) hingegen will bis aufs Atom genau wissen, wie sich die Motorproteine bewe-

gen. Neben den Mikrotubuli gibt es noch weitere Klassen von Proteinen des Zytoskeletts, zum Beispiel die Aktinfilamente. Mit den dazu gehörenden Motorproteinen sind sie beteiligt an den Bewegungen der Zelle und dem Aneinanderhaften, der Adhäsion, an andere Zellen. Dieser Aspekt ist von großer Bedeutung für die medizinische Anwendung: Der Verlust der zellulären Adhäsion ist beispielsweise ein entscheidender Schritt der Krebszelle, der sie dazu befähigt, durch den Körper zu wandern, zu „metastasieren“. Diese Themen stehen im Mittelpunkt der Arbeitsgruppen Schwarz (IWR/BIOMS) und Spatz (PCI).

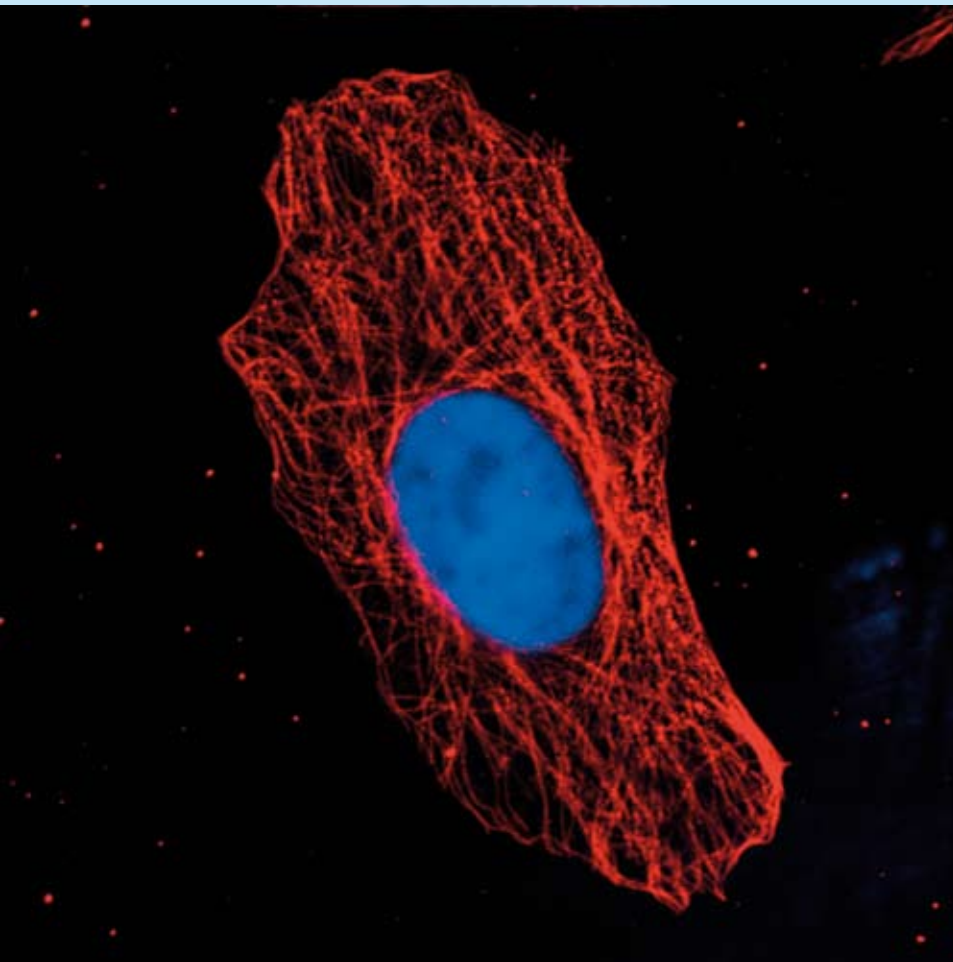
### Einfacher Konzentrationsausgleich?

Die Diffusion ist der einfachste Mechanismus des zellulären Transports: Auf der Ebene der Einzelmoleküle betrachtet ist sie nicht mehr als eine zufällige Bewegung, die dazu dient, Konzentrationsunterschiede auszugleichen. Der Stellenwert der allgegenwärtigen Diffusion wird jedoch unterschätzt: Die Diffusion ermöglicht es beispielsweise kleinen Proteinen, das gesamte Zellplasma innerhalb weniger Sekunden nach geeigneten Reaktionspartner abzusuchen. Gleichzeitig können die Diffusionsbedingungen für große Moleküle im Innern einer Zelle ganz anders aussehen, da sich viele Proteine zu komplexen Verbänden zusammenballen. Weil das Zellinnere zu bis zu 30 Prozent aus Proteinen besteht, kann die Diffusion somit größen-spezifisch behindert sein. Mehr über die Diffusion, die Störungen der Diffusion und die sich daraus ergebenden Konsequenzen zu erfahren, ist das Ziel der interdisziplinären Arbeitsgruppen Weiss (BIOMS/DKFZ) und Langowski (DKFZ), die die Eigenschaften von Diffusionsvorgängen quantifizieren und charakterisieren.

*„Um Transportvorgänge in lebenden Zellen nachzuvollziehen, setzen wir die unterschiedlichsten Methoden bis hin zur Einzelmolekül-Spektroskopie ein.“*



**Kernporenkomplex:**  
Durch ihn gelangen Proteine aus dem Kern heraus und in ihn hinein.



In dieser typischen Säugerzelle sind die Bestandteile des Zellskeletts rot, das Erbmolekül DNS ist blau angefärbt.

#### Ausgewählte Literatur

- Doye V, Hurt E. 1997.** From nucleoporins to nuclear pore complexes. *Curr Opin Cell Biol*; 9: 401-11
- Bethune J, Wieland F, Moelleken J. 2006.** COPI-mediated Transport. *J Membr Biol*; 211: 65-79
- Frey S, Richter R, Gorlich D. 2006.** FG-rich repeats of nuclear pore proteins form a three-dimensional meshwork with hydrogel-like properties. *Science*; 314: 815-7
- Weiss M, Nilsson T. 2004.** In a mirror dimly: tracing the movements of molecules in living cells. *Trends Cell Biol*; 14: 267-73
- Simpson J, Nilsson T, Pepperkok R. 2006.** Biogenesis of tubular ER-to-Golgi transport intermediates. *Mol Biol Cell*; 17: 723-37