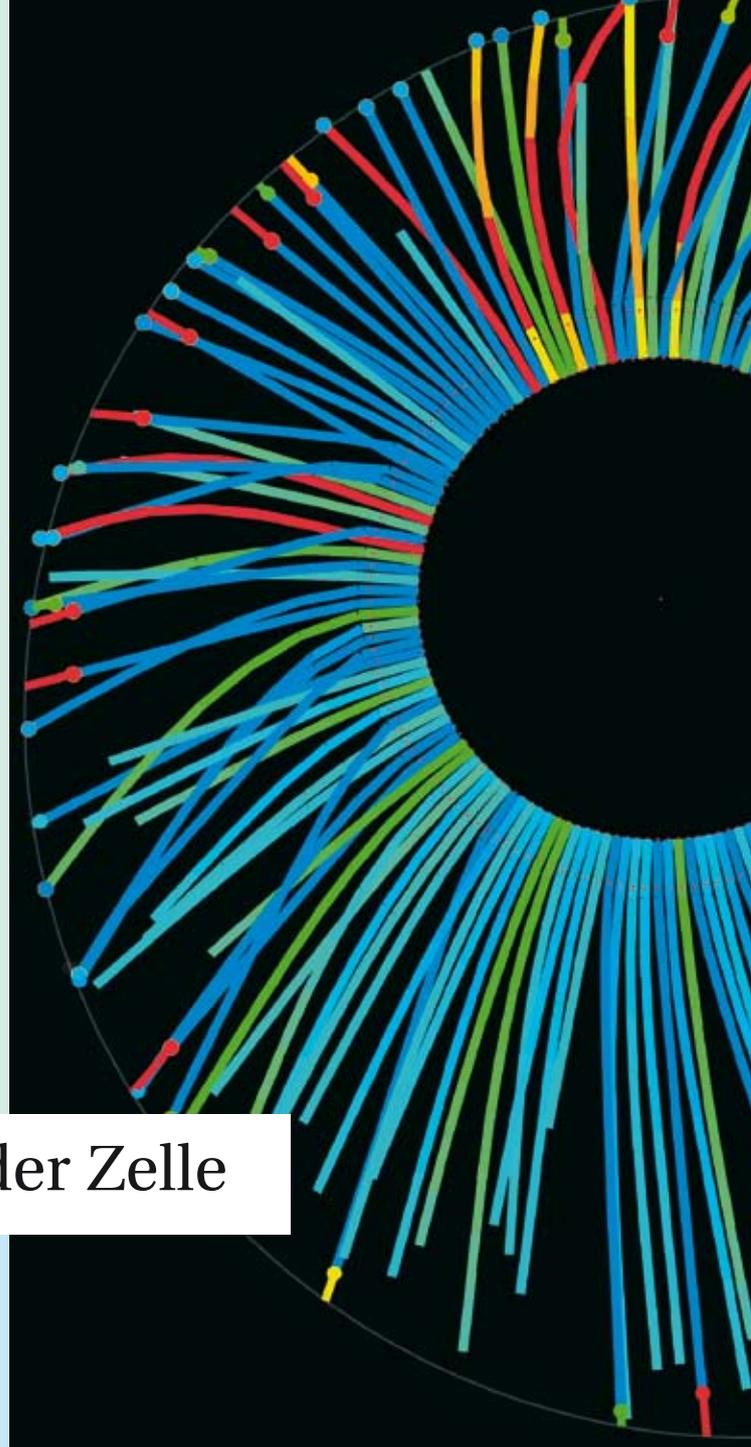


Wie kommt es, dass aus einzelnen, sich zufällig bewegenden Proteinen Strukturen entstehen, die imstande sind, biologische Aufgaben mit unglaublicher Präzision auszuführen? Das ist eine zentrale Frage der Biologie – auf die es bislang keine Antwort gibt. François Nédélec erläutert am Beispiel der Spindel, einer faszinierenden zellulären Struktur, wie die Wissenschaftler vorgehen, um dieses Rätsel zu lösen.



Die Innenarchitektur der Zelle

Das humane Genomprojekt, das Projekt zur Entzifferung des menschlichen Erbguts (Genom), hat der Wissenschaft alle „Buchstaben“ (die Sequenz) unseres Erb-moleküls DNS zur Verfügung gestellt (www.ensembl.org). Weitere leistungsstarke experimentelle Techniken haben die Datenmenge in den letzten Jahren noch größer werden lassen. Zurzeit charakterisieren Wissenschaftler rund um den Globus die rund 24 000 vom menschlichen Genom kodierte Proteine, sodass die Mehrzahl der Proteine in wenigen Jahren für weitere Untersuchungen verfügbar sein wird.

Eine zentrale Frage ist, welche Proteine an welchen lebenswichtigen zellulären Prozessen, etwa an der Zellteilung, beteiligt sind. Mit einer molekularbiologischen Methode, der sogenannten RNA-Interferenz, ist es heute möglich, gezielt Gene stillzulegen und auf diese Weise systematisch einen Katalog aller an der Zellteilung beteiligten Gene und Proteine zu erstellen (www.mitocheck.org). Solche und andere Techniken, die einen hohen Probendurchsatz möglich machen, werden letztlich eine komplette Liste erbringen, die alle Zellbausteine enthält sowie ihre Funktionen und Interaktionen beschreibt.

Die enorme Datenmenge und die Möglichkeit, sie mit neuen Methoden rasch zu analysieren, verändern die Forschung. Sie konzentriert sich nicht mehr allein darauf,

biologische Strukturen zu identifizieren, sondern sie will wissen, wie biologische Strukturen entstehen, wie sie zusammenarbeiten und welche Funktion sie in ihrer Wechselwirkung erfüllen. Es genügt also beispielsweise nicht mehr, die Proteine zu benennen, die an einem zellulären Prozess beteiligt sind. Es gilt zu verstehen, was und wie sie in ihrem komplexen Netzwerk arbeiten.

Keine passiven Bausteine

Eine besondere Herausforderung ist es, dass Proteine keinesfalls immer gleich aussehen, sondern aktiv ihre Form verändern, wenn sie sich aneinander binden. Sie sind also keine passiven Bausteine, sondern gleichen kleinen, sehr komplexen Maschinen. Hinzu kommt, dass das gleiche Protein in unterschiedlichen Zelltypen an sehr verschiedenen Zellfunktionen beteiligt sein kann.

Mikrotubuli – winzige, innen hohle Röhren
– sind eine der Hauptbestandteile des zellulären Skeletts (Zytoskelett). Sie bilden sich spontan aus Protein-Monomeren.

Ihre bemerkenswerte Vielseitigkeit haben eukaryontische Zellen zu einem guten Teil der Plastizität einer Struktur zu verdanken, die ihre innere Architektur bestimmt: dem Zytoskelett. Es befähigt die Zelle dazu, ihre Form zu verändern, Kraft auszuüben oder sich zu bewegen. Alle diese Vorgänge sind für vielzellige Organismen überlebenswichtig. Nervenzellen strecken beispielsweise ihre langen Fortsätze (Axone) aus, um präzise Verbindungen zu Muskelzellen zu knüpfen; weiße Blutzellen wandern im Körper an die Stelle, wo Krankheitserreger eingedrungen sind; Muskelzellen ziehen sich zusammen.

Miniaturknochen im Innern der Zelle

Hauptbestandteile des Zytoskeletts sind Proteinfasern, beispielsweise „Mikrotubuli“ oder „Aktinfilamente“. Sie setzen sich spontan aus Protein-Monomeren zusammen und haben eine intrinsische Polarität: Sie gleichen eher Pfeilen als Geraden im Raum. Ihre mechanischen Eigenschaften sind beachtlich: Mikrotubuli sind derart fest und steif, dass sie mit Miniaturknochen verglichen werden können. Die Aktinfilamente hingegen sind sehr flexibel und funktionieren häufig als kontrahierende Kabel, etwa in den Muskelfasern. Ein ausgeklügeltes System von Hilfsproteinen unterstützt die beiden Fasertypen. Einige der Hilfsproteine vernetzen die Mikrotubuli mit den Aktinfilamenten; andere arbeiten wie Miniaturlokomotiven, die sich auf den Fasern entlangbewegen. Manche dieser „Lokomotiven“ transportieren Vesikel mit wertvoller Fracht vom Zellinnern an die Peripherie, andere befördern ihre Last in entgegengesetzter Richtung.

Spontan Ordnung schaffend

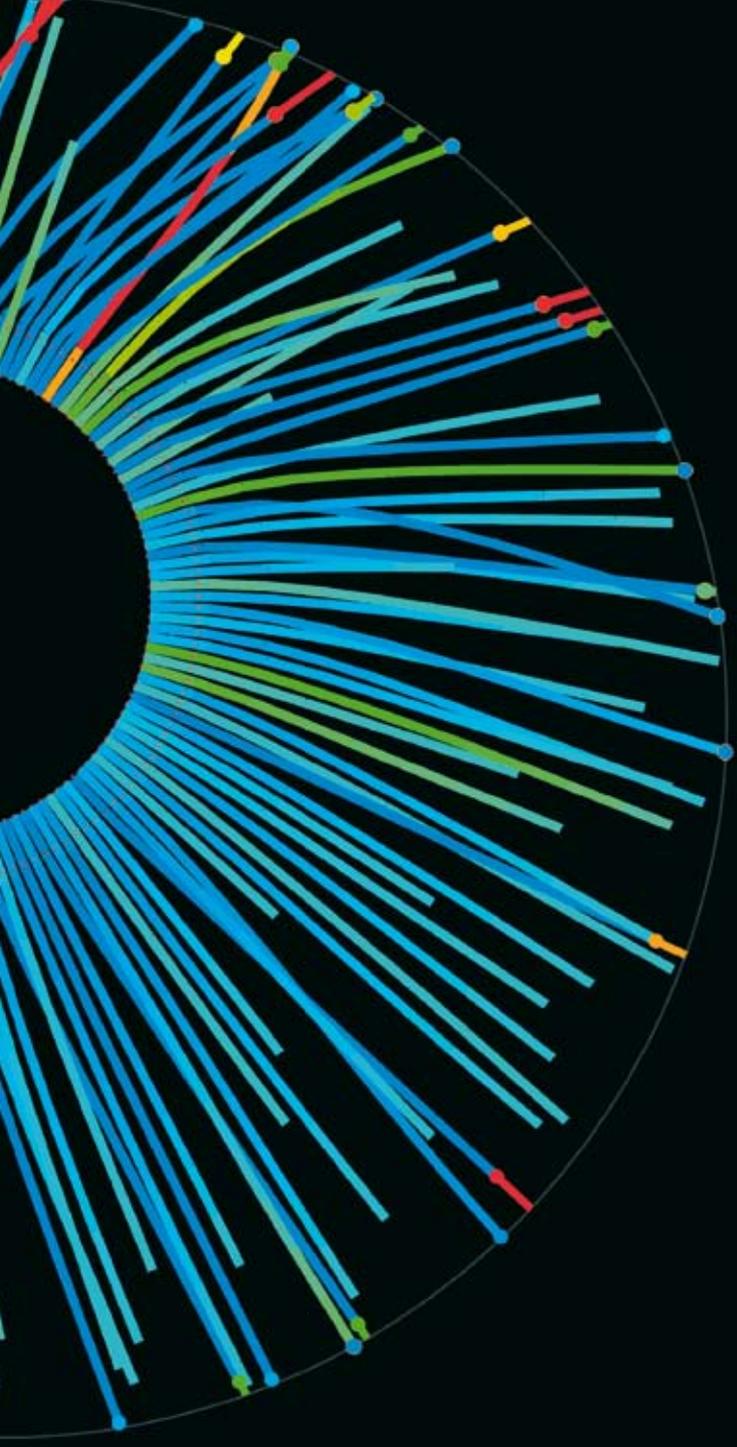
Das Zytoskelett schafft Ordnung in der Zelle. Und genau diese Ordnung braucht die Zelle, um funktionieren zu können. Die ordnungsschaffende Kraft des Zytoskeletts scheint interessanterweise eine spezifische Eigenschaft der Fasern und der mit ihnen assoziierten Proteine zu sein – weniger ein Vorgang, der von einem übergeordneten Prozess wie der Expression von Genen geregelt wird. Unsere Experimente haben kürzlich Folgendes gezeigt: Mischt man in einem Reagenzglas Fasern mit molekularen Motoren, dann organisieren sich die Fasern spontan und schaffen räumlich Ordnung. Unbedingt notwendig ist dazu der Treibstoff für die molekularen Motoren, der letztlich die Selbstorganisation vorantreibt.

Gleiches gilt für die lebende Zelle. Ein Beispiel: Wenn sich eine Zelle teilt, müssen die in ihr enthaltenen Chromosomen gleichmäßig auf die beiden entstehenden Tochterzellen verteilt werden. Dies bewerkstelligt eine besondere Mikrotubuli-Struktur, die „Spindel“. Die Spindel ist genau

Um alle experimentellen Daten, die bislang über Proteine gewonnen wurden, zusammenzufügen, brauchen wir ein Vorhersagemodell für die lebende Zelle. Um diese Modelle zu erschaffen, ist ein stetiges Wechselspiel von Theorie und Experiment erforderlich sowie sorgfältige qualitative Analysen, um die Tauglichkeit des Modells immer wieder aufs Neue zu testen. Unsere Gruppe verfolgt dieses Ziel in einem spannenden Arbeitsfeld – der Innenarchitektur der Zelle.

Bemerkenswerte Vielseitigkeit

Alle vielzelligen Lebewesen auf der Erde, ob Mensch, Tier oder Pflanze, bestehen aus sogenannten eukaryontischen Zellen. Solche Zellen besitzen einen Zellkern und Organellen – charakteristische Zellbestandteile mit bestimmten Funktionen –, die von Membranen umgrenzt sind. Eukaryontische Zellen können sich spezialisieren und beispielsweise zu einer Muskel-, Nerven- oder Hautzelle mit besonderen Aufgaben heranreifen.



betrachtet ein Komplex aus Chromosomen, Mikrotubuli und vielen weiteren Proteinen – sogenannte Motoren und Vernetzer – die physikalisch zu einem Apparat verbunden sind, der schließlich imstande ist, an den Chromosomen zu ziehen und die Tochterchromosomen zu trennen.

Unsere jüngsten Untersuchungen haben gezeigt, dass auch diese Struktur nicht im Gleichgewicht, sondern hochdynamisch ist: Innerhalb der Spindel schrumpfen oder verschwinden Mikrotubuli – wenn es sein muss, innerhalb weniger Minuten. Ebenso flexibel entstehen neue Mikrotubuli. Von außen betrachtet ist davon kaum etwas zu bemerken: Der Spindelapparat kann äußerlich scheinbar unverändert über Stunden bestehen bleiben. Tatsächlich ist es aber so, dass kein einziges der Proteine, die die Spindel bilden, lange in ihr verbleibt. Es ist vielmehr ihre permanente Interaktion, die die äußerlich stabil erscheinende Gesamtstruktur bewirkt: Die Spindel behält ihre äußere Form und Größe und entwickelt gleichzeitig die ausgleichenden Kräfte, die notwendig sind, damit Chromosomen in der Zelle präzise positioniert und voneinander getrennt werden können.

Zufällige Proteinzusammenstöße

Dies ist umso erstaunlicher, wenn man den mikrometer kleinen Maßstab bedenkt, in dem all dies geschieht: Im Mikrometerbereich hat die Brownsche Molekularbewegung einen äußerst starken Einfluss; die Proteine werden durch die thermischen Kräfte unaufhörlich hin und her geschüttelt und durchmischt. Daraus resultieren zufällige Proteinkollisionen, die wiederum zu Interaktionen führen, die bestenfalls den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit gehorchen. Alle diese Bewegungen sind stochastisch und treten zu unvorhersagbaren Zeiten auf. Die Spindel ist eine sehr faszinierende Struktur – und sie ist ein stellvertretendes Beispiel für eine zentrale Frage, die sich Biologen stellen: Wie kann es sein, dass die unkoordinierte und zwangsläufig unvollkommene Bewegung von Proteinen und anderer Moleküle letztlich eine Struktur entstehen lässt, die imstande ist, eine biologische Aufgabe mit derart unglaublicher Präzision zu erfüllen?

Die Eigenschaften der Proteine erlauben es ihnen, auf konstruktive Art und Weise zusammenzuwirken und Strukturen zu bilden, die für das Überleben der Zelle wichtig sind. Die Analyse dieses Prozesses ist aus zwei Gründen recht kompliziert: Zum einen ist die Diversität der Proteine, die an den meisten Strukturen beteiligt sind, außerordentlich groß. Die Spindel beispielsweise setzt sich aus mehr als 200 unterschiedlichen Komponenten zusammen, von denen manche mit Millionen von Kopien vertreten sind. Zum anderen ist die dynamische Interaktion der Komponenten untereinander sehr komplex und schwer zu durchschauen.

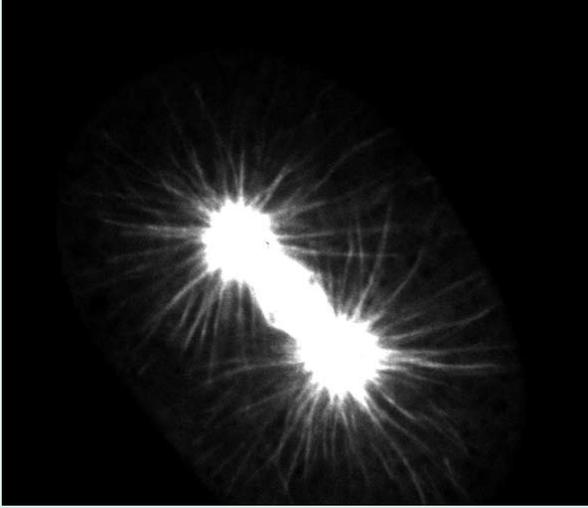
„Welche Eigenschaften machen die Mitglieder einer Gruppe von Proteinen zu einem in der Evolution erfolgreichen Ensemble?“

Überwältigende Komplexität

Unser wissenschaftliches Ziel ist es, Strukturen des Zytoskeletts – beispielsweise die Spindel – zu untersuchen, um die Zellteilung besser kennenzulernen. Wir wollen mit unseren Untersuchungen dazu beitragen, schwere Krankheiten besser zu verstehen, etwa Krebs, der entsteht, wenn sich Zellen unkontrolliert und übermäßig teilen. Die biologische Komplexität, der wir gegenüberstehen, ist überwältigend groß. Und wir hoffen, ihr mithilfe der Methoden von Quantifizierung und Modellierung, wie sie bereits in der Physik genutzt werden, ein wenig näher zu kommen.

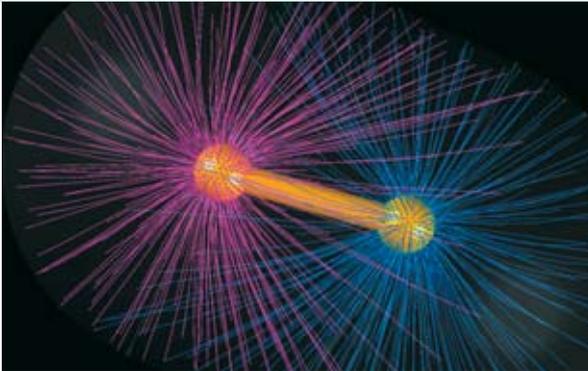
Um mehr darüber zu erfahren, wie das Zytoskelett für zelluläre Ordnung sorgt, entwickeln wir zunächst in vitro („im Reagenzglas“) Experimente und Modellierungswerkzeuge. Diese in vitro-Essays wollen wir durch computergestützte Simulationen ergänzen, die das zelluläre System in einem Rahmen rekonstituieren, der alle Eigenschaften exakt vorgibt. Mit der Simulation können wir überprüfen, wie stimmig das Modell ist, das wir auf der Basis der experimentellen Beobachtungen aufgestellt haben. In der Praxis bedeutet dies, zunächst innovative numerische Werkzeuge zu entwickeln, um das Verhalten der verschiedenen polaren Fasern und ihrer assoziierten Proteine zu simulieren (www.cytosim.org).

Simulationen werden oft benutzt, um schon existierende Theorien zu bestätigen oder zu verwerfen. Sie können aber auch auf kreativere Weise genutzt werden. Wir untersuchen beispielsweise systematisch die verschiedenen Eigenschaften der Moleküle und identifizieren so Kombinationen, die imstande sind, bestimmte Strukturen hervorzubringen. Dies führt zu neuen überprüfbareren Hypothesen darüber, wie Proteine kombiniert sein müssen, damit sie eine zelluläre Organisation hervorzubringen. Um den Spindelapparat auf diese Weise zu untersuchen, gewinnen wir



Die „Spindel“, eine hochkomplexe Struktur des Zellskeletts, zieht das Erbgut während der Zellteilung in die beiden Tochterzellen.

Bild darunter:
Die Computersimulation des Vorgangs.



Präparationen aus den Eiern des Krallenfrosches *Xenopus laevis* und untersuchen die zelluläre Morphogenese der Spindel am Beispiel der Hefe *Schizosaccharomyces pombe*. Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* hilft uns dabei, die Ausbildung der Asymmetrie während der ersten embryonalen Zellteilungen zu untersuchen.

Gelungene Teamarbeit

Die zukünftige Arbeit der Biologen kann mit einem Puzzle verglichen werden: Die experimentellen Hochdurchsatztechniken werden uns eine Liste aller Proteine und aller übrigen molekularen Komponenten der Zelle, also die „Puzzleile“, liefern. Und die Mikroskopie wird es uns erlauben, immer detailgenauer in die Zelle zu blicken. Damit haben wir nicht nur alle „Puzzleile“ in der Hand – wir wissen auch, wie das fertige Puzzlebild auszusehen hat. Die Herausforderung besteht nun darin, das Bild korrekt aus den einzelnen Teilen zusammenzusetzen. Diese Aufgabe erfordert eine sorgfältige Quantifizierung und Theoriebildung sowie eine computergestützte Simulation.

Im biologischen Kontext ist diese Übung besonders interessant. Denn die Eigenschaften der einzelnen Teilchen sind nicht zufällig – sie wurden über Millionen von Jahre von der natürlichen Selektion geformt. Die Evolution hat die erfolgreichen Organismen bevorzugt und dabei Gruppen von Proteinen und anderen Molekülen selektiert, die besonders gut zueinander passen. Wir müssen infolgedessen nicht nur herausfinden, wie eine bestimmte Gruppe von Proteinen zusammenarbeitet. Wir müssen vielmehr allgemein erklären, warum die Eigenschaften der einzelnen Teile so sind wie sie sind, und welche Kombination von Eigenschaften eine bestimmte Gruppe von Proteinen zu einem evolutionär erfolgreichen Ensemble gemacht hat.



François Nédélec erforscht, wie Proteine komplexe zelluläre Strukturen entstehen lassen.

Ausgewählte Literatur

Nedelec F, Surrey T, Maggs T, Leibler S. 1997. Self-organization of microtubules and motors. *Nature* 389: 305–308

Surrey T, Nedelec T, Leibler S, Karsenti E. 2001. Physical properties determining self-organization of motors and microtubules. *Science* 292: 1167–1171

Nedelec F. 2002. Computer simulations reveal motor properties generating stable anti-parallel microtubule interactions. *Journal of Cell Biology*. 158 1005–1015

Karsenti E, Nedelec F, Surrey T. 2006. Modelling microtubule patterns. *Nature Cell Biology* 8: 1204–11

Janson ME, Loughlin R, Loiodice I, Fu C, Brunner D, Nedelec FJ, Tran PT.

2007. Crosslinkers and motors organize dynamic microtubules to form stable bipolar arrays in fission yeast. *Cell* 128: 357–68