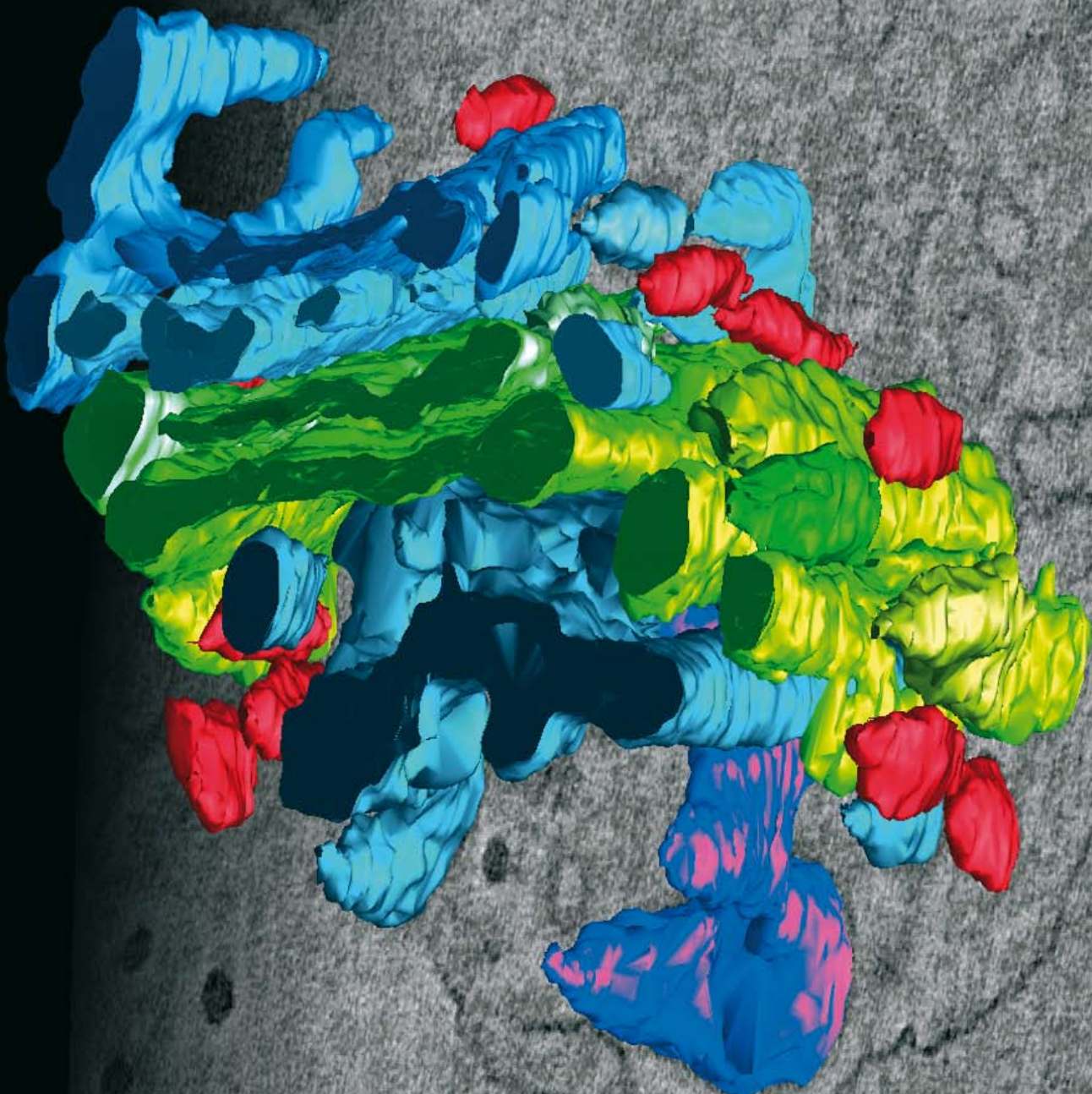
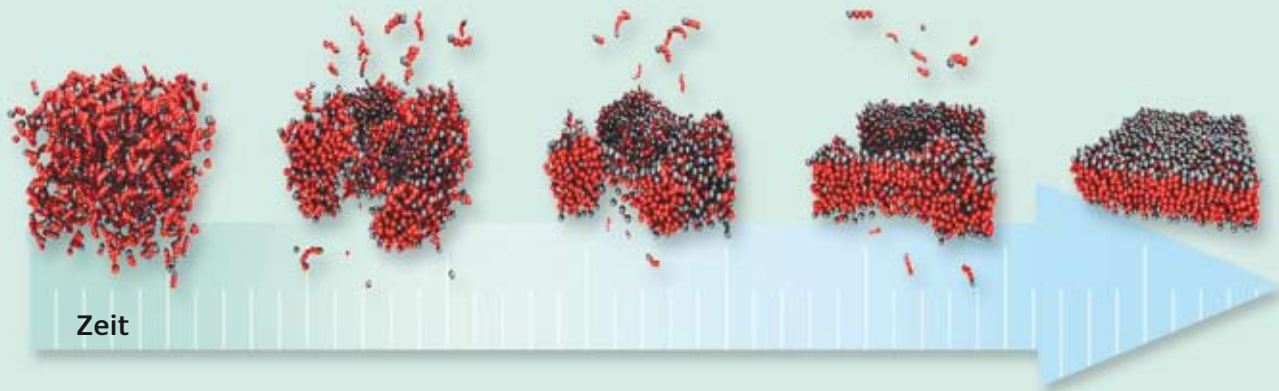


In kleinen Containern, sogenannten Vesikeln, transportiert die Zelle wertvolle Fracht von einem Ort zum andern. Die winzigen, membranumhüllten Bläschen liefern gleichzeitig das Baumaterial für den Erhalt und die Erneuerung zellulärer Membranen. Noch wenig ist über diesen zellulären Transport bekannt. Matthias Weiss erläutert das geniale Container-System der Zelle und erklärt, wie Logistikprobleme zu Krankheiten wie Diabetes und Krebs beitragen.

Das Container-System der Zelle





Die Membran – die äußere Hülle, die Zellen umgibt – ist aus einer Doppelschicht aus Lipiden (Fetten) aufgebaut, in die Proteine ein- oder angelagert sind. Die Abbildung zeigt, wie sich frei im Wasser verteilte Lipide selbstständig zu einer Lipid-Doppelschicht organisieren, wie sie für Zellmembranen typisch ist.

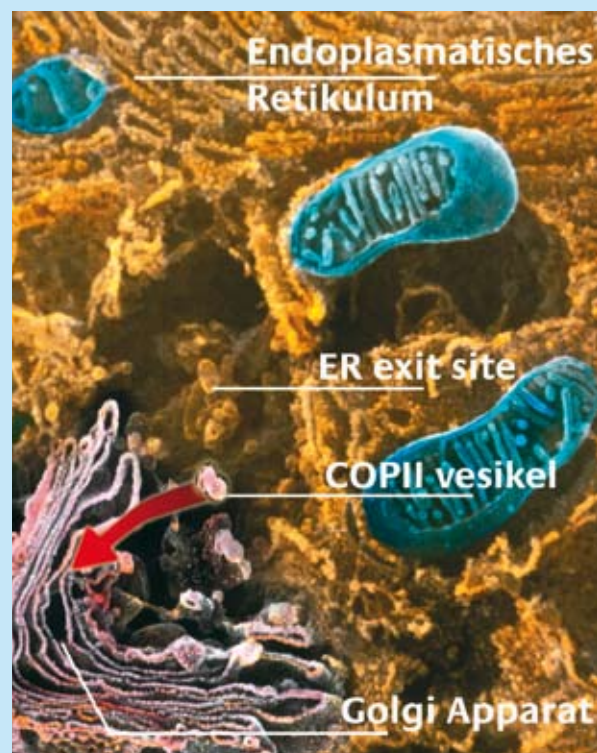
Membranen bilden die äußere Hülle jeder lebenden Zelle. Bei höheren Organismen, den sogenannten Eukaryonten, dienen Membranen auch zur Bildung der Organellen im Innern der Zelle und schaffen voneinander getrennte Reaktionsräume, Kompartimente, mit unterschiedlichen Aufgaben: Die Membran des Zellkerns umschließt das Erbmolekül, das die Informationen für den Bau der Proteine enthält, an den Membranen des röhrenförmigen Endoplasmatischen Retikulums findet die Synthese und die Qualitätskontrolle der Proteine statt, Modifikationen der Proteine werden im Golgi-Apparat vorgenommen. Eine Konsequenz dieser Arbeitsteilung ist, dass Proteine zwischen den Organellen hin und her transportiert werden müssen. Diese Aufgabe übernehmen spezielle Transportvesikel, kleine Bläschen, die sich an bestimmten Stellen von bestehenden Membranen abschnüren. Derartige „Domänen“ gibt es auf fast allen Membranen der Organellen; ohne sie kann sich eine Zelle nicht organisieren und nicht überleben.

Wie Vesikel entstehen

Auf der Membran des Endoplasmatischen Retikulums gehen die Transportvesikel von kleinen, auf die Vesikelbildung spezialisierten Bereichen, „exit sites“, aus. Dabei handelt es sich um sehr dynamische Strukturen: Bevor sich eine Zelle teilt, lösen sich die „exit sites“ auf, und bilden sich neu, wenn die Teilung beendet ist. Wenn sich ein Transportvesikel neu bildet, lagern sich spezielle Proteine an die „exit sites“ an. Genau dort, wo diese Proteine sitzen, wölbt sich die Membran nach außen, und ein Bläschen – das Transportvesikel – knospt aus. Noch während dieses Vorgangs werden Frachtproteine in das Vesikel hineinsortiert. Schließlich löst sich das Vesikel ab und transportiert seine Fracht, zum Beispiel Richtung Golgi-Apparat.

Der Golgi-Apparat ist ein aufwendig gebautes Membransystem im Innern der Zelle, das vor allem der Sekretion von Zellprodukten dient. Die Grundeinheit des Golgi-Apparates ist die Golgi-Zisterne, ein scheibenförmiger, von einer einfachen Membran umschlossener Hohlraum. Vier bis acht solcher Zisternen stapeln sich zu einem „Dictyosom“, und die Gesamtheit aller Dictyosome bildet den Golgi-Apparat.

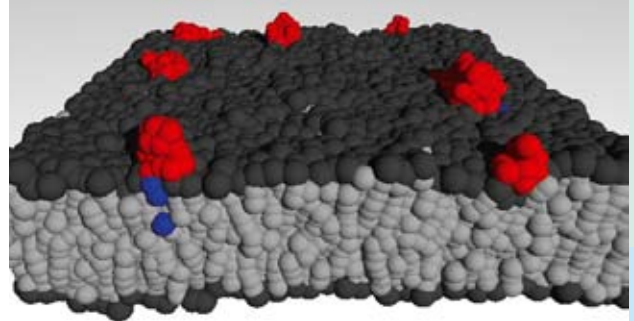
Das komplette Membransystem des Golgi-Apparates geht auf diese Weise aus den „exit sites“ des Endoplasmatischen Retikulums hervor. Und es wird auf diese Weise erhalten: Blockiert man experimentell den Export von Proteinen über die „exit sites“, löst sich der Golgi-Apparat innerhalb von Minuten vollständig auf und entsteht erst wieder, wenn die Blockade aufgehoben wird. Die „exit sites“ des Endoplasmatischen Retikulums können somit als Vorläufer des Golgi-Apparates angesehen werden.



Das komplette Membransystem des Golgi-Apparates geht aus spezialisierten Membranbereichen („exit sites“) des Endoplasmatischen Retikulums (ER) hervor. Dazu schnüren sich vom ER – dem röhrenförmigen, von der Kernmembran ausgehenden Transportsystem der Zelle – kleine, mit Protein gefüllte Bläschen (Vesikel) ab und verschmelzen mit der Membran des Golgi-Apparates.

„Mit unseren Arbeiten wollen wir dazu beitragen, neue Therapien für schwere Erkrankungen wie Diabetes oder Krebs zu entwickeln.“

Bis auf den Nanometer genau lassen sich Eigenschaften molekularer Systeme erkunden.



Unsere Arbeitsgruppe kombiniert theoretische mit experimentellen Ansätzen, um mehr über die Domänen aktiver Biomembranen zu erfahren. Die „exit sites“ des Endoplasmatischen Retikulums und der daraus resultierende Aufbau und Erhalt des Golgi-Apparates dienen uns als Modell. Um die komplexen Prozesse zu verstehen, verwenden wir Simulationsansätze, mit denen wir zu Funktionseinheiten zusammengefasste Atomgruppen betrachten können. Das Verfahren erlaubt es, die Eigenschaften molekularer Systeme bis auf den Nanometer genau zu erkunden. Man kann beispielsweise beobachten, wie sich frei im Wasser verteilte Fette (Lipide) selbstständig zu einer Lipid-Doppelschicht organisieren, wie sie für Zellmembranen typisch ist. Oder man kann die Wechselbeziehung der Moleküle während der Knospung der Vesikel nachvollziehen. Andere Techniken machen es möglich zu untersuchen, wie sich Vesikel abtrennen, wie sie zuvor mit Fracht beladen werden, wie die „exit sites“ entstehen und wie der Transportfluss zum Golgi-Apparat aufrechterhalten wird.

Die Voraussagen, die wir aufgrund der Simulationen treffen können, und die Parameter, die in die Simulationen einfließen, überprüfen wir mit modernen lichtmikroskopischen Methoden. Mit molekularbiologischen Methoden ist es heute möglich, nahezu alle Proteine „nach Wunsch“ mit einem fluoreszierenden Farbstoff von Zellen produzieren zu lassen. So wird es möglich, den Weg der Proteine in der Zelle nachzuvollziehen. Mit Techniken wie der konfokalen Mikroskopie oder der Fluoreszenzkorrelations-Spektroskopie können Diffusionskoeffizienten und die Bindungskinetik einzelner Moleküle in der lebenden Zelle gemessen werden, beispielsweise das An- und Ablösen der Proteine, die bei der Bildung der Vesikel helfen.

Mit der Korrelations-Spektroskopie kann man sogar bestimmen, ob Moleküle ein ungewöhnliches Verhalten zeigen, beispielsweise ob sie auf ihrem Weg durch die Zelle von anderen Molekülen oder von Bestandteilen des Zellskeletts behindert werden. Diese Kombination experimenteller und theoretischer Ansätze ist das optimale „Handwerkzeug“, um die komplexen dynamischen Prozesse in der lebenden Materie aufzuklären.

Matthias Weiss will wissen, wie sich Biomembranen im Innern der Zelle organisieren.

Ausgewählte Literatur

Elsner M, Hashimoto H, Simpson JC, Cassel D, Nilsson T, Weiss M. 2003. Spatio-temporal dynamics of the COPI vesicle machinery. *EMBO Reports* 4: 1000–4

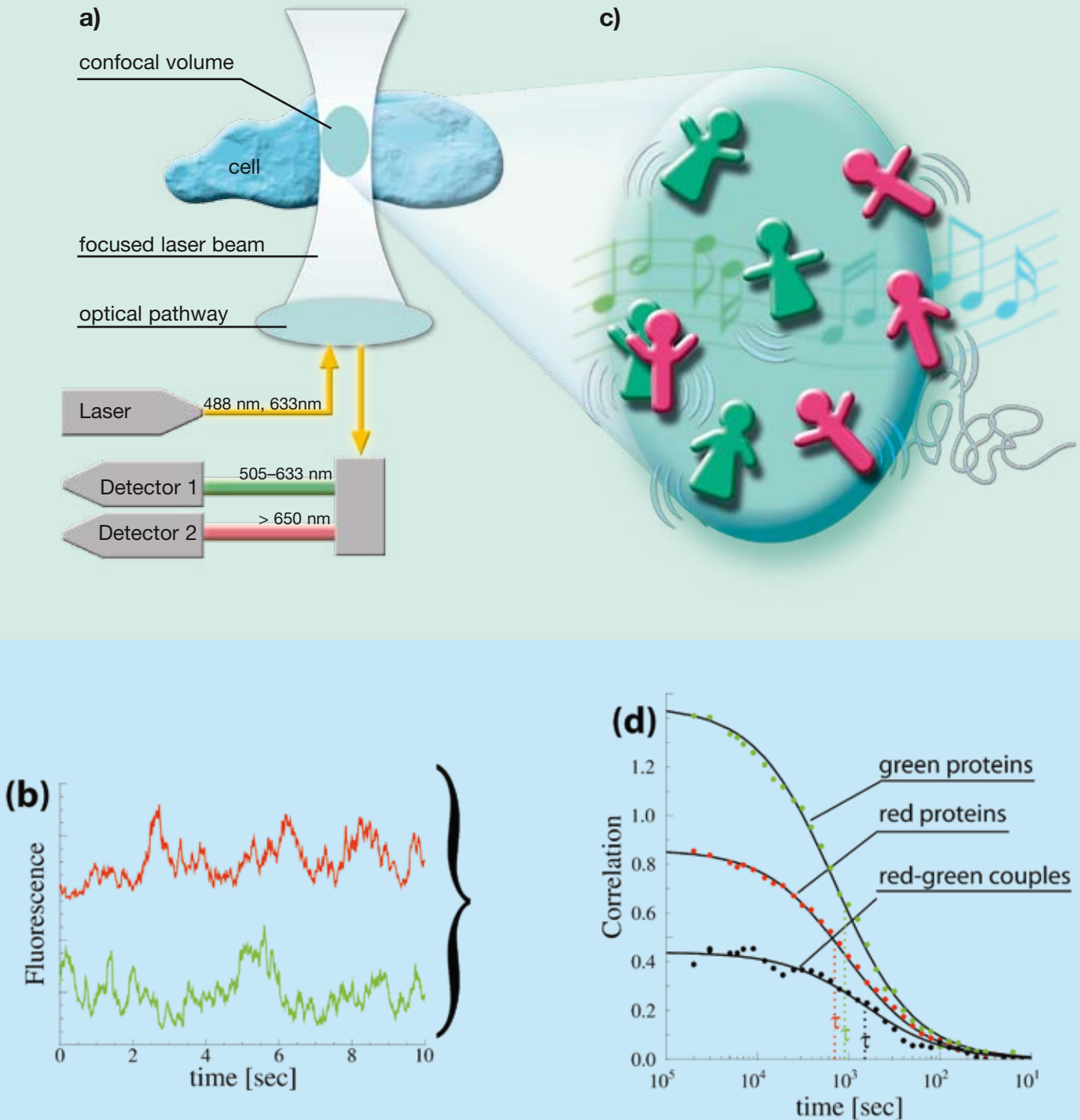
Weiss M, Elsner M, Kartberg F, Nilsson T. 2004. Anomalous subdiffusion is a measure for cytoplasmic crowding in living cells. *Biophys Journal* 87: 3518–24

Forster R, Weiss M, Zimmermann T, Reynaud EG, Verissimo F, Stephens DJ, Pepperkok R. 2006. Secretory cargo regulates the turnover of COPII subunits at single ER exit sites. *Current Biology* 16: 173–9

Runz H, Miura K, Weiss M, Pepperkok R. 2006. Sterols regulate ER-export dynamics of secretory cargo protein ts-O45-G. *Embo Journal* 25: 2953–65

G Guigas and Weiss M. 2006. Size-dependent diffusion of membrane inclusions. *Biophysical Journal* 91: 2393

Die Grafik zeigt das Prinzip der Fluoreszenz-Spektroskopie. Diese Methode macht es möglich, den Weg von Partikeln im Innern lebender Zellen zu verfolgen: Ein Laserstrahl wird innerhalb einer Zelle fokussiert (a) und misst die fluktuierende Fluoreszenzintensität in einem winzigen, „konfokal“ genannten Volumen von ungefähr einem Femtoliter (gelb). Während der nächsten zehn Sekunden werden repräsentative Beispiele der fluktuierenden Fluoreszenz sichtbar (b). Sie kommen zustande, weil sich mit Fluoreszenzfarbstoffen markierte Partikel innerhalb des optischen Volumens zur „Musik“ des thermischen Geräusches bewegen (c). Die Halbwertszeit des Fluoreszenzsignals ergibt den Diffusionskoeffizienten der Partikel in lebenden Zellen (d).



Wir wollen darüber hinaus untersuchen, wie spezielle Enzyme, Lipasen, die Eigenschaften zellulärer Membranen und die Bildung der Vesikel beeinflussen. Weitere Fragen sind, wie sich eine behinderte Diffusion auf die Aktivität von Proteinen und Reaktionsnetzwerken auswirkt und welche Bedingungen die Passage von Molekülen durch Membranen erleichtern oder beschränken.

Mehr über die Transportvorgänge im Innern der Zelle zu erfahren, ist von weitreichender Bedeutung: Störungen des Membrantransports sind Symptome oder Ursachen schwerwiegender Krankheiten wie Mukoviszidose, Diabetes und Krebs. Mit unseren Arbeiten wollen wir dazu beitragen, neue Therapien für diese Erkrankungen zu entwickeln.