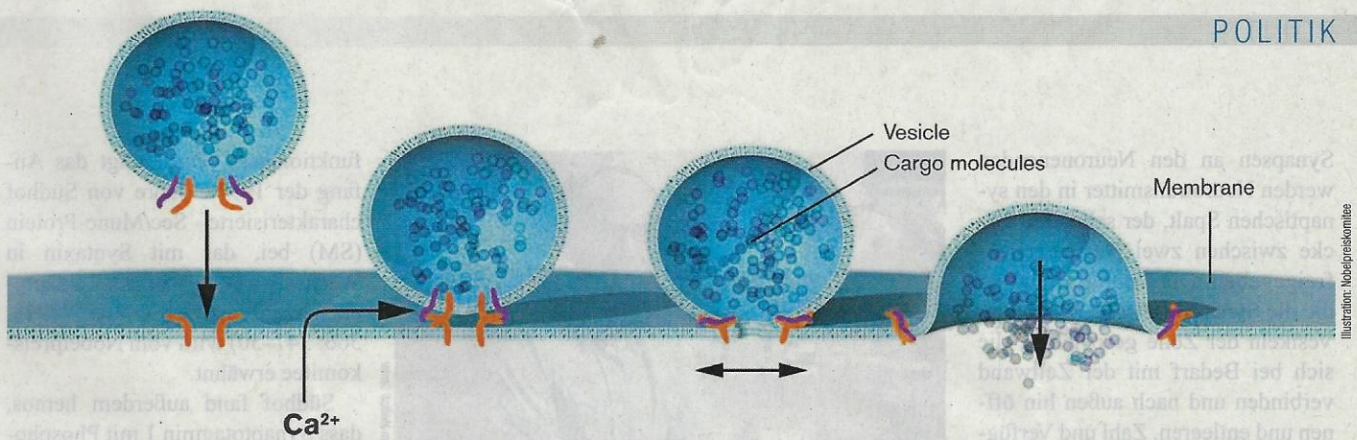




NOBELPREIS MEDIZIN UND PHYSIOLOGIE

Wie ein Molekül zum richtigen Zeitpunkt an seinen Zielort gelangt

Das Forschertrio James Rothman, Randy Schekman und der in Deutschland geborene Thomas Südhof werden in diesem Jahr für ihre fundamentalen Entdeckungen zu Transport- und Kommunikationsprozessen der Zellen geehrt.

Die einwandfreie Funktion des menschlichen Organismus hängt davon ab, dass bestimmte Moleküle immer an den richtigen Ort zur richtigen Zeit gelangen. Einige Moleküle, wie zum Beispiel Insulin, müssen aus der Zelle exportiert werden; andere hingegen werden an spezifischen Stellen innerhalb der Zelle benötigt. Die Professoren James E. Rothman, Randy W. Schekman und Thomas C. Südhof haben einige der fundamentalen Prozesse in eukaryotischen Zellen entdeckt, die gemeinsam sicherstellen, dass Moleküle an ihren Bestimmungsort kommen – über Vesikel.

„Ihre Entdeckungen haben große Auswirkungen auf unser Verständnis, wie zelluläre Kommunikation erfolgt, um Moleküle zu sortieren und sie an ihre genauen Positionen innerhalb und außerhalb der Zelle zu bringen“, so die Begründung des Nobelpreiskomitees für die diesjährigen Preisträger im Bereich Medizin und Physiologie. Die hohe Auszeichnung ist mit umgerechnet 920 000 Euro dotiert.

Die entdeckten Mechanismen sind ausschlaggebend für eine Vielzahl von physiologischen Prozessen, bei denen die Vesikelfusion kontrolliert werden muss – beispielsweise bei der Freisetzung von

Hormonen oder Neurotransmittern. Dabei erfolgt der Transport und die Fusion von Vesikeln bei Menschen und Hefen nach den gleichen Grundsätzen. „Ohne diese präzise Organisation würde die Zelle im Chaos verfallen“, schreibt das Nobelpreiskomitee.

Der Molekular- und Zellbiologe Schekman von der Universität von Kalifornien in Berkeley entdeckte bei Versuchen mit Hefezellen eine Reihe von Genen, die für den Vesikeltransport notwendig sind. Bei Reihenuntersuchungen identifizierte er Hefezellen mit defekten Transportsystemen – eine Situation, die mit einem „schlecht geplanten öffentlichen Verkehrsnetz“ zu vergleichen ist, so die Pressemeldung. Denn nun häufen sich auf Grund einer genetischen Veränderung die Vesikel in bestimmten Teilen der Zelle. Schekman identifizierte die entsprechenden Mutationen; er fand drei Klassen von Genen, die verschiedene Facetten des zellulären Transportsystems regulieren.

Die Fusion erfolgt nach dem Reißverschluss-System

James Rothman, Zellbiologe an der Yale Universität in New Haven, untersuchte in den 1980er und 1990er Jahren Säugerzellen und entdeckte

einen Proteinkomplex, der es den Vesikeln ermöglicht, an die Zellmembran anzudocken und mit ihr zu verschmelzen. Bei diesem Fusionsprozess verbinden sich Proteine der Vesikel und der Ziellmembran so passgenau wie die beiden Seiten eines Reißverschlusses.

Obwohl viele Proteine zur Verfügung stehen, gewährleisten nur bestimmte Kombinationen und deren Mengenverhältnis, dass die Fracht intrazellulär an die vorgesehene Stelle geliefert wird. Derselbe Mechanismus tritt in Kraft, wenn Moleküle vom Zellinneren in den Extrazellulärraum transportiert respektive freigesetzt werden sollen. Schließlich stellte sich heraus, dass einige der Gene, die Schekman bereits in Hefezellen identifiziert hatte, dieselben Proteine kodierten, die Rothman in Säugetierzellen gefunden hatte. Damit war klar, dass es sich hierbei um ein „altes“ Transportsystem evolutionären Ursprungs handelt.

Der Mediziner Thomas Südhof wollte herausfinden, wie Nervenzellen miteinander im Gehirn kommunizieren. Bei der Übertragung von Nervenimpulsen von einem Neuron auf ein anderes (Transmission) werden elektrische Signale in chemische umgewandelt: Aus den

Synapsen an den Neuronenenden werden Neurotransmitter in den synaptischen Spalt, der schmalen Lücke zwischen zwei Nervenzellen, freigegeben. Die Neurotransmitter, die die Synapse freisetzt, werden in Vesikeln der Zelle gespeichert, die sich bei Bedarf mit der Zellwand verbinden und nach außen hin öffnen und entleeren. Zahl und Verfügbarkeit der Vesikel sind für die Schaltprozesse von entscheidender Bedeutung, genauso wie die Schnelligkeit, mit der die Vesikel ihren Inhalt freigeben. Südhof hat dazu beigetragen, die molekularen Schritte in diesem Ablauf zu identifizieren.

Eine besondere Bedeutung haben dabei sogenannte SNARE-Komplexe (soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor). Das sind Proteinkomplexe in den Vesikeln, die die SNARE-Proteine enthalten. Letztere sorgen dafür, dass sich die Vesikel an die Zellwand anlagern, dass sich Vesikelhülle und Zellhülle verbinden und sich schließlich auch nach außen hin öffnen (*Illustration*). Beim Menschen sind neun SNARE-Proteine bekannt: Synaptobrevin-1 und -2, Syntaxin-1A und -4, Snapin, SNAP-23 und -25, Endobrevin und Vesikelfusionsprotein NSF. Aus



Foto: UT Southwestern Medical Center

Der gebürtige Göttinger Thomas Südhof, 57 Jahre, promovierte 1982 am Max-Planck-Institut (MPI) für biophysikalische Chemie in Göttingen. 1983 ging er an die University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas. Nach einer dreijährigen Forschungsphase am MPI für experimentelle Medizin Göttingen wechselte er 1998 wieder nach Dallas und von dort 2008 an die Stanford University. Erst am 9. September war ihm zusammen mit Richard H. Scheller (Genentech) der renommierte Albert-Lasker-Preis zugesprochen worden.

drei bis fünf verschiedenen dieser Proteine werden mindestens ein Dutzend verschiedene SNARE-Komplexe gebildet.

Jedes SNARE-Vesikel hat dafür eine spezifische Komposition. Die Verschmelzung erfolgt auf einen molekularen Reiz hin, zum Beispiel durch die Erhöhung der Kalzium-Konzentration mit Synaptotagmin als Sensorprotein. Die Spezifität ist nur gegeben, wenn diese Mechanismen gut aufeinander abgestimmt

funktionieren. Dazu trägt das Anfang der 1990er Jahre von Südhof charakterisierte Sec/Munc-Protein (SM) bei, das mit Syntaxin in Wechselwirkung tritt. Die entsprechende Publikation (Nature 1993, 366: 347–50) wird vom Nobelpreis-Komitee erwähnt.

Südhof fand außerdem heraus, dass Synaptotagmin 1 mit Phospholipiden der Membran in einer kalziumkonzentrationsabhängigen Weise in Wechselwirkung tritt: Wird Kalzium an Synaptotagmin gebunden, ist dies ein Trigger für die Freisetzung von Neurotransmittern. Das Protein Complexin dagegen ist wesentlicher Bestandteil eines gegenregulatorischen Mechanismus, der die Membranfusion und damit die Exozytose von Neurotransmittern verhindert. Ein Viertel der Vesikelmembran ist mit SNARE-Proteinen ausgefüllt, die durch die Membran hindurchreichen.

Bedeutung der Vesikelfusion für die Medizin

In Anbetracht dieser komplexen Zusammenhänge und Reaktionsschritte verwundert es nicht, dass – hin und wieder – auch Fehler auftreten. Eine Deregulierung des Transportsystems führt zu unterschiedlichen Krankheiten. Dazu gehören beispielsweise bestimmte Formen der Epilepsie und auch des Diabetes mellitus Typ 2, bei dem die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse das Insulin nicht mehr korrekt abgeben und der durch Insulin vermittelte Transport von Glucose in die Muskeln gestört ist.

Auch manche Krankheitserreger (wie zum Beispiel Clostridium tetani oder Clostridium botulinum) blockieren die Zell-Logistik mit von ihnen produzierten Toxinen, welche die Synapsen blockieren. So spalten Tetanustoxin und Botulinumtoxin („Botox“) SNARE-Proteine, wodurch die Vesikelfusion und damit die Transmitterfreisetzung verhindert wird. Südhof hat mit seiner Forschung wesentlich dazu beigetragen, die pathophysiologische Wirkung von Neurotoxinen verständlich zu machen.

Dr. med. Vera Zylka-Menhorn

Dr. rer. nat. Nicola Siegmund-Schultze

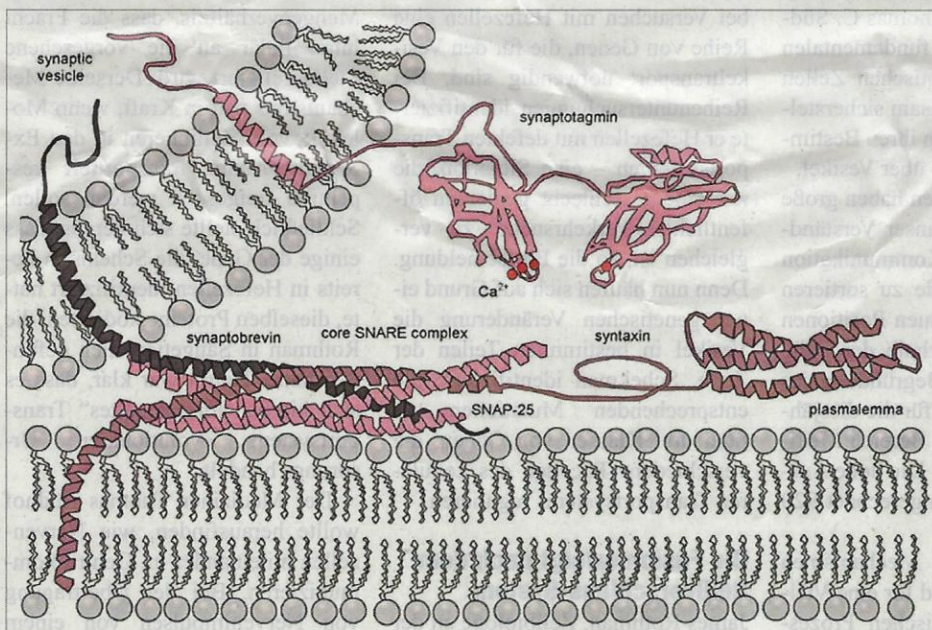


Illustration: Wikipedia, Danko Dimitrow Georgiev, M.D.

Molekularer Apparat der präsynaptischen Transmitterexozytose: Der SNARE-Kernkomplex ist zusammengesetzt aus vier Helices der Proteine Synaptobrevin, Syntaxin und SNAP-25. Synaptotagmin ist der Kalziumsensor, der die Interaktion der SNARE-Proteine reguliert.