

Der Zellkern: Baupläne für den Einbau von Kernporen entschlüsselt

Wien, den 6. Mai 2015

ForscherInnen um Alwin Köhler an den Max F. Perutz Laboratories (MFPL) der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien geben in einer aktuellen Studie neue Einblicke, wie Kernporen in die Hülle von Zellkernen eingebaut werden. Kernporen kontrollieren den gesamten Austausch von Makromolekülen zwischen dem Inneren des Zellkerns, wo die Erbinformation aufbewahrt ist, und dem Zytoplasma, wo diese Baupläne zur Produktion verschiedenster Zellbausteine verwendet werden. Mehr als eine Million Makromoleküle werden pro Minute durch die 3.000-4.000 Kernporen eines menschlichen Zellkerns transportiert. Dieser Austausch ist lebenswichtig und Transportfehler stehen im Zusammenhang mit Krebs, Alterungsprozessen und Autoimmunerkrankungen. Die Ergebnisse sind nun im renommierten Fachjournal „Developmental Cell“ erschienen.

Zellen sind die Grundbausteine allen Lebens. Manche Lebewesen wie Bakterien bestehen nur aus einer Zelle, während ein Mensch aus 100 Billionen verschiedener Zellen besteht. Je nach Lebewesen unterscheiden sich die Zellen in Form und Funktion, ebenso wie sich die Zellen unterschiedlicher Gewebe ein und desselben Organismus unterscheiden. Grundsätzlich kann man aber zwischen Lebewesen ohne Zellkern, den Prokaryoten, und denen mit Zellkern, den Eukaryoten, unterscheiden. Alle höheren Lebensformen wie Mensch und Tier gehören zu den Eukaryoten. Ihre Zellen zeichnen sich durch ein Organell aus, das ihr Erbgut umhüllt und schützt: der Zellkern.

Der Zellkern ist von einer Doppelmembran umgeben, die ihn vom Rest der Zelle abgrenzt. Ähnlich einer mittelalterlichen Stadt ist er von gleich zwei Mauern umgeben. Ebenso wie es für die Bewohner der Stadt wichtig ist, dass Waren und Nahrungsmittel in und aus der Stadt transportiert werden können, ist auch für Zellen ein kontrollierter Austausch von Molekülen zwischen Zellkern und Zellinnerem lebenswichtig. Die Tore in der Stadtmauer sind die Kernporen. Diese riesigen Proteinkomplexe bilden einen hochselektiven Kanal, der sich durch die gesamte Kernmembran zieht und sich auf der Zellkerninnenseite in eine Struktur erweitert, die einem Basketballkorb ähnelt, der in der Fachsprache tatsächlich als „nuclear basket“ bezeichnet wird.

Aufbau und Funktion dieses „nuclear baskets“ besser zu verstehen, ist ein Forschungsschwerpunkt des ERC- und START-Preisträgers Alwin Köhler und seines Teams an den Max F. Perutz Laboratories der Medizinischen Universität Wien und der Universität Wien.

„Bisher ging man davon aus, dass der Korb hauptsächlich als Andockstation für die Transportgüter (Anm.: z.B. Ribonukleinsäuren) dient. Als wir aber Proteine des Korbes überexprimierten, also die Zelle viel zu viel davon produzieren ließen, sahen wir dramatische Veränderungen der Zellkernstruktur: die Kernmembran war im Vergleich zu ihrer normal kugelförmigen Gestalt massiv deformiert“, erläutert Alwin Köhler. Diese Beobachtungen brachten die Forscher auf die Idee, zu untersuchen, ob die „Korb-Proteine“ auch die Fähigkeit haben, Kernmembranen unmittelbar zu binden und zu modellieren.

Damit nämlich eine neue Kernpore in die den Zellkern umgebende Doppelmembran eingebaut werden kann, muss an dieser Stelle erst einmal umgebaut und ein „Loch“ in der Membran geschaffen werden. Hierfür müssen sich die beiden Membranen annähern, stark krümmen und schließlich verschmelzen. Doktorandin Noémi Mészáros erklärt: „Das ist als würde man von der äußeren Stadtmauer ein Stück nach innen klappen und von der Inneren ein Stück nach außen, um so eine Öffnung für ein neues Tor zu schaffen.“ Der gemeinsame Erstautor der Studie, Jakub Cibulka, fügt an: „Unsere Experimente haben gezeigt, dass Korb-Proteine auch im Reagenzglas Membranen verformen können. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass Kernmembranen ohne Korb-Proteine instabil werden und die Zellkerne extrem deformiert sind.“ Diese Ergebnisse bestätigten die Annahme der Forscher, dass Korb-Proteine mehr als nur

MAX F. PERUTZ LABORATORIES

Vienna Biocenter (VBC), Dr. Bohr-Gasse 9 | 1030 Wien | Austria
Tel: +43 1 4277 24014
communications@mfpl.ac.at | www.mfpl.ac.at

The Max F. Perutz Laboratories are a joint venture of
 universität wien  MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Andockstationen für Transportgut sind. Sie sind aktive Helfer beim Umbau der Kernmembran für den Einbau einer Kernpore.

Diese neuen Erkenntnisse helfen ForscherInnen einerseits den Aufbau dieses extrem komplizierten molekularen Tores besser zu verstehen, als auch auf lange Sicht die Rolle der Kernporen bei Krebserkrankungen und Alterungsprozessen zu untersuchen. Nun arbeitet das Team um Alwin Köhler daran, das Prinzip der Kernmembran-(Re-)Konstruktion noch genauer zu verstehen, für welches die Studie den Grundstein gelegt hat. „Dieses Projekt zeigt einmal mehr, dass die Biologie immer wieder Überraschungen bereithält. Grundlagenforschung ist nicht völlig planbar, eröffnet aber für die Medizin wichtige Einsichten. Es ist sehr wahrscheinlich, dass Verformungen des Zellkerns seine Gesamtfunktion verändern und medizinisch relevante Funktionen gestört werden“, sagt Alwin Köhler.

Das Projekt wurde vom ERC, vom Wissenschaftsfond FWF, von EMBO und dem Human Frontier Science Programm gefördert.

Publikation in *Developmental Cell*:

Noémi Mészáros, Jakub Cibulka, Maria Jose Mendiburo, Anete Romanauska, Maren Schneider & Alwin Köhler: Nuclear pore basket proteins are tethered to the nuclear envelope and can regulate membrane curvature. In: *Developmental Cell*, May 2015.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2015.02.017>

Rückfragehinweis

Dr. Lilly Sommer

Max F. Perutz Laboratories

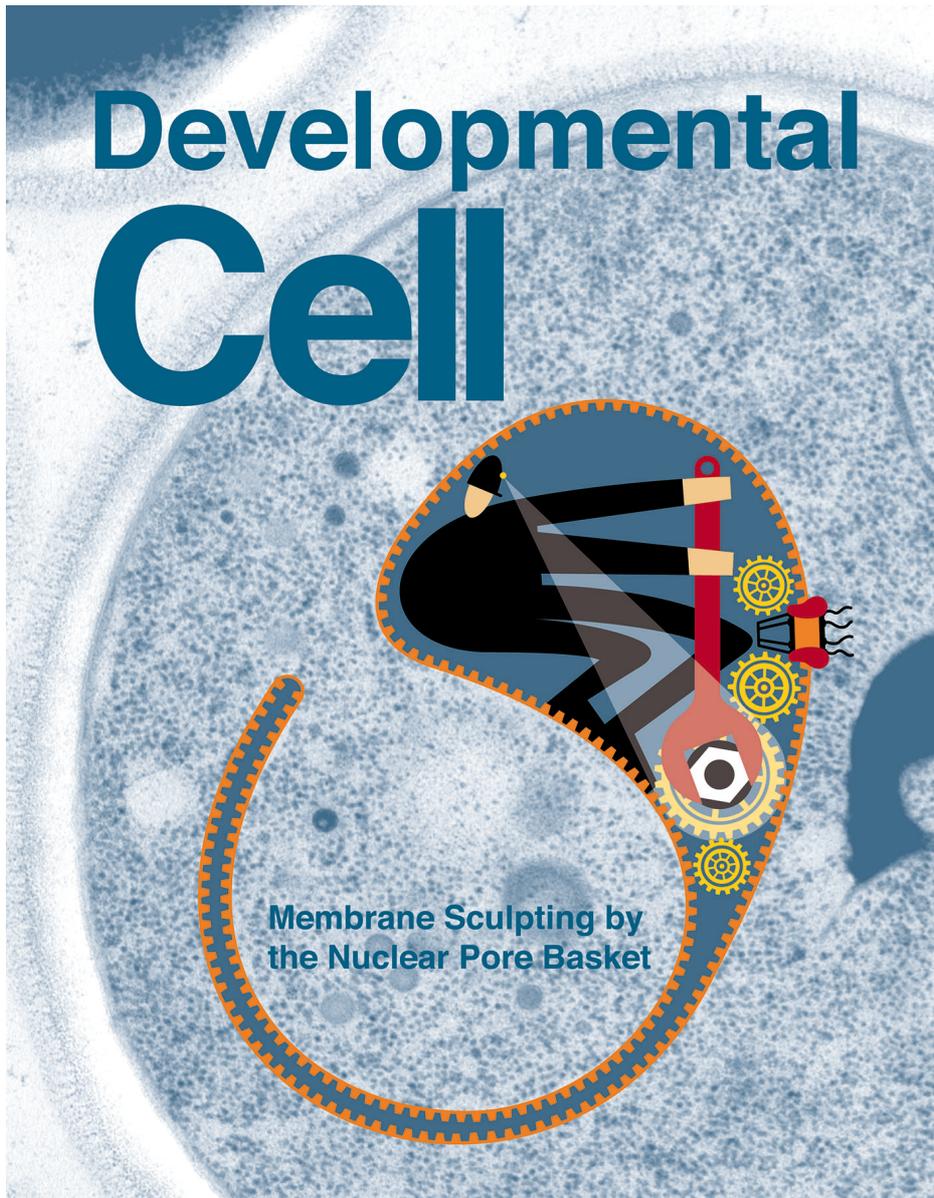
Communications

T +43-1-4277-240 14

lilly.sommer@mfpl.ac.at

www.mfpl.ac.at

Die Max F. Perutz Laboratories (MFPL) sind ein gemeinsames Forschungs- und Ausbildungszentrum der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien am Vienna Biocenter, einem der größten Life Sciences Cluster in Österreich. An den MFPL sind rund 500 MitarbeiterInnen aus 40 Nationen in durchschnittlich 60 Forschungsgruppen mit Grundlagenforschung und Lehre im Bereich der Molekularbiologie beschäftigt.



Der Einbau von Kernporen in die Kernhülle ist ein faszinierender aber noch weitgehend unverstandener Prozess. Das Bild zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme einer *S.cerevisiae* Zelle, die nach Überproduktion eines Kernporenproteins einen massiv deformierten Zellkern entwickelt. Dieser Zustand reflektiert die natürliche Eigenschaft des Proteins, Zellmembranen zu deformieren, um den Einbau von Kernporen zu ermöglichen. Die Grafik folgt den Konturen des deformierten Zellkerns und symbolisiert die mechanischen Kräfte, die auf die Kernmembran einwirken. Design: Davor Markovic.