

Gesunde Organellen, gesunde Zellen

Seit Kurzem ist bekannt, wie wichtig membranlose Organellen für Zellen sind. Nun haben Biochemiker der ETH Zürich einen neuen Mechanismus entdeckt, der die Bildung solcher Organellen reguliert. Damit haben sie die Voraussetzung geschaffen, um Erkrankungen wie Alzheimer oder ALS zielgerichteter als bisher zu erforschen.

Lange Zeit hielt man den Inhalt von Zellen für ziemlich unstrukturiert und chaotisch: ein Gemisch von Proteinen, DNA und vielen kleinen Stoffwechselformen. Zwar war bekannt, dass bei Pflanzen und Tieren wichtige Zellprozesse in Organellen stattfinden – das sind grössere, von einer Membran umschlossene Gebilde wie der Zellkern oder Mitochondrien. Doch erst in den letzten Jahren haben Wissenschaftler entdeckt, dass es ausserdem eine weitere Art von Strukturen gibt, die in der Organisation von zellulären Prozessen eine entscheidende Rolle spielen: sogenannte membranlose Organellen. Dabei handelt es sich um winzige Tröpfchen, die sich selbstorganisiert bilden – ähnlich wie sich Öltröpfchen in Wasser absondern.

Inzwischen deutet vieles darauf hin, dass diese Kompartimente eine grosse Bedeutung in der Medizin haben: Sie dürften an der Entstehung von rund 40 neurodegenerativen Erkrankungen beteiligt sein, darunter Alzheimer, die Huntington-Krankheit oder Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) – alle bisher unheilbar.

«Forschende entdecken immer mehr biologische Prozesse, die in diesen Organellen getrennt vom restlichen Zellinhalt ablaufen», sagt Karsten Weis, Biochemieprofessor an der ETH Zürich. Er hat nun zusammen mit seinem Team erforscht, nach welchem Prinzip sich membranlose Organellen bilden und wie dieser Prozess reguliert wird.

Proteine, die aneinanderkleben

Dazu haben die ETH-Biochemiker eine bestimmte Familie von Proteinen untersucht, die sogenannten DEAD-Box-ATPasen. Diese Proteine wirken in allen Organismen – Bakterien, Pflanzen und Tiere – als eine Art molekularer Schalter: Wenn sie das Energiespeichermolekül Adenosintriphosphat (ATP) gebunden haben, binden und transportieren sie auch RNA, die von der DNA abgeschriebene Matrize für die Herstellung von Proteinen.

In jedem Organismus enthält ein Teil dieser DEAD-Box-ATPasen eine Art flexible Arme, die nur aus einem kleinen Teilsatz der insgesamt 20 Aminosäuren aufgebaut sind. «Das ist auffällig und deutet auf eine spezielle Funktion hin», sagt Weis. Er und sein Team untersuchten zunächst ATPasen aus Hefe. Sie veränderten die flexiblen Arme mit gentechnischen Methoden und analysierten die Proteine anschliessend im Reagenzglas und in lebenden Hefezellen. So erkannten sie, dass genau diese flexiblen Arme für die Bildung und Regulation von membranlosen Organellen verantwortlich sind.

«Die flexiblen Bereiche sind im wässrigen Milieu im Innern einer Zelle gut löslich», erklärt Weis. «Aber sobald viele ATPase-Moleküle zusammenkommen, bewirken diese flexiblen Teile, dass sich diese Proteine miteinander verbinden.» Die ATPasen kondensieren zu grossen Zusammenschlüssen. Das bewirkt eine Phasentrennung ähnlich wie Öl in Wasser – es bilden sich membranlose Zellorganellen. Weitere Untersuchungen mit DEAD-Box-ATPasen aus menschlichen und bakteriellen

Zellen zeigten den Forschenden, dass dieser Prozess in allen Organismen sehr ähnlich funktioniert.

Die Organellen schaffen Ordnung

Mehr noch: Die ATPasen sorgen nicht nur für die selbstorganisierte Bildung der Organellen, sondern regulieren durch ihre ATP-abhängige RNA-Bindung auch den Transport von RNA-Molekülen und Proteinen in diese Strukturen hinein. In diesen werden die RNA-Moleküle gesammelt. Weis und seine Kollegen halten es für möglich, dass sie darin verarbeitet oder abgebaut, oder auch einfach eine Weile aufbewahrt werden.

In lebenden Zellen haben die ETH-Forschenden sogar beobachtet, wie RNA durch mehrere unterschiedliche membranlose Organellen geschleust wird. «Das deutet darauf hin, dass RNA-Moleküle in unterschiedlichen Organellen schrittweise weiterverarbeitet werden», sagt Weis. Die eine Organelle ist für einen ersten Prozessschritt zuständig, die andere Organelle für den nächsten – wie Arbeit an einer Fertigungsstrasse.

In Zukunft zielgerichteter forschen

Die membranlosen Organellen sind allerdings störanfällig. Mit der Zeit können sie sich in kaputte, verklebte Aggregate umwandeln, in Klumpen, die nicht mehr flüssig sind. «Es sind solche permanenten Aggregate in den Zellen, die neurodegenerative Erkrankungen auslösen», sagt Weis. Die Resultate seiner Forschungsgruppe deuten nun darauf hin, dass die DEAD-Box-ATPasen die Aufgabe haben, die Organellen in einem flüssigen Zustand zu halten – und so die Bildung gefährlicher Aggregate zu verhindern.

Jetzt da die Biochemiker verstanden haben, wie solcher membranlosen Organellen reguliert werden, können sie das Phänomen zielgerichteter als bisher untersuchen. Beispielsweise indem sie die Aktivität der ATPasen ein- und ausschalten und beobachten, wie dies Organellen und Zellen beeinflusst. So wollen die ETH-Forschenden schliesslich herausfinden, wie die membranlosen Kompartimente an der Entstehung von Krankheiten beteiligt sind.

Literaturhinweis

Hondele M, Sachdev R, Heinrich S, Wang J, Vallotton P, Fontoura BMA, Weis K. DEAD-box ATPases are global regulators of phase-separated organelles. Nature, volume 573, pages144–148 (2019). doi: [10.1038/s41586-019-1502-y](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1502-y)