

Stau auf der Zellauto bahn

Allein in Deutschland leiden etwa eine Million Menschen an der Alzheimerschen Krankheit – jeder einzelne Fall eine Tragödie für die Patienten und ihre Angehörigen. Im Verlauf dieser Erkrankung gehen massenweise Gehirnzellen unter. Über die genaue Ursache rätseln die Wissenschaftler noch. Eine Spur führt aber mitten hinein ins Frachtsystem der Zellen. **ECKHARD MANDELKOW**, Leiter der Hamburger **MAX-PLANCK-ARBEITSGRUPPE FÜR STRUKTURELLE MOLEKULARBIOLOGIE**, und seine Frau **EVA-MARIA MANDELKOW** setzen mit ihrer Forschungsarbeit genau dort an.

Am Anfang wirken die Menschen nur zerstreut und fahrig, vergessen Telefonnummern und Namen. Sie wiederholen sich oft – und es wird immer schlimmer. Mit den Jahren nimmt der Gedächtnisverlust dramatische Ausmaße an. Am Ende wissen Patienten mit der Alzheimerschen Krankheit nicht einmal mehr von sich selbst, geschweige denn von Lebenspartnern, Freunden oder Verwandten. Sie können nicht allein essen und kaum noch sprechen. Sie verlieren ihre Identität und leben ausschließlich im Kosmos ihres untergehenden Gehirns.

Im mikroskopischen Bild von Alzheimer-Gehirnen zeigt sich ein schwerer Schwund von Nervenzellen in Hirnregionen, die Gedächtnisfunktionen und essenzielle Denkprozesse verarbeiten. Seit langem wissen die Experten, dass sich in und zwischen den Neuronen der Betroffenen auffällige Verklumpungen aus Proteinen oder deren Fragmenten ablagern, bevor die Zellen letztlich massenweise absterben. Doch wie es im Detail zu diesem dramatischen Untergang kommt, ist trotz immensen Forschungsanstrengungen bis heute ungeklärt.

Auf der Suche nach den Ursachen gerät das Transportsystem der Zelle samt seiner molekularen Motoren in

jüngster Zeit zunehmend in den Fokus der Fachwelt. „Schon in frühen Stadien der Krankheit bricht der Frachtverkehr in den Axonen der Nervenzellen in Richtung der Synapsen zusammen“, sagt Eckhard Mandelkow, Leiter der Hamburger Max-Planck-Arbeitsgruppe für strukturelle Molekularbiologie. Die Axone sind die teilweise meterlangen Fortsätze von Nervenzellen. An ihren Spitzen tauschen sie über einen schmalen Spalt (die Synapsen) elektrische und biochemische Botschaften mit anderen Neuronen aus, was die Leistungs- und Lernfähigkeit des Gehirns manifestiert. Die neuen Erkenntnisse könnten ein Schlüssel zum Verständnis des Krankheitsprozesses sein – „und ein Tor für eine frühzeitige Therapie, die die Krankheit aufhält“, wie Eva-Maria Mandelkow sagt, die mit ihrem Mann in Hamburg zusammenarbeitet.

Seit die biologische Grundlagenforschung die elementare Rolle der Motorproteine und des Transportsystems von Zellen zumindest ansatzweise begreift, erkennt sie immer neue Querverbindungen zu menschlichen Erkrankungen. „Davon werden wir noch viel hören“, prophezeit Eckhard Mandelkow, dessen Team vor allem die Kinesine genannten Motorproteine beleuchtet. Mandelkows

Vermutung mag nicht sonderlich überraschen – angesichts der Tatsache, dass in fast jeder der etwa 100 Billionen Zellen des menschlichen Körpers Kinesine, aber auch andere Motorproteine wie etwa das Dynein oder das Myosin den Transport wichtiger zellulärer Frachtgüter sichern. So können Organe und Gewebe nicht auf ihre Leistungen verzichten – vor allem das Gehirn nicht. Zerstört man manche Kinesin-Gene in Mäusen, sterben die Tiere frühzeitig. Andererseits: Gerade weil die Transport-

systeme so wichtig sind, arbeitet die Natur zuweilen mit Netz und doppeltem Boden. Fällt ein Kinesin-Typ wegen einer Störung aus, kann ein verwandtes Molekül nicht immer, aber manchmal die Funktion der ausgefallenen Motoren übernehmen. Nicht weniger als 45 Varianten zählt die große Familie der Kinesine in den Zellen von Säugetieren. Die dreidimensionale Struktur einiger Motorproteine hat das Hamburger Team in den vergangenen Jahren mithilfe der Synchrotron-Strahlung am Elektronenbeschleuniger DESY entschlüsselt. Inzwischen kennen die Forscher etliche Krankheitsphänomene, die direkt oder indirekt mit den Kinesinen zusammenhängen.

WENN KINESINE DEN KÖRPER KRANK MACHEN

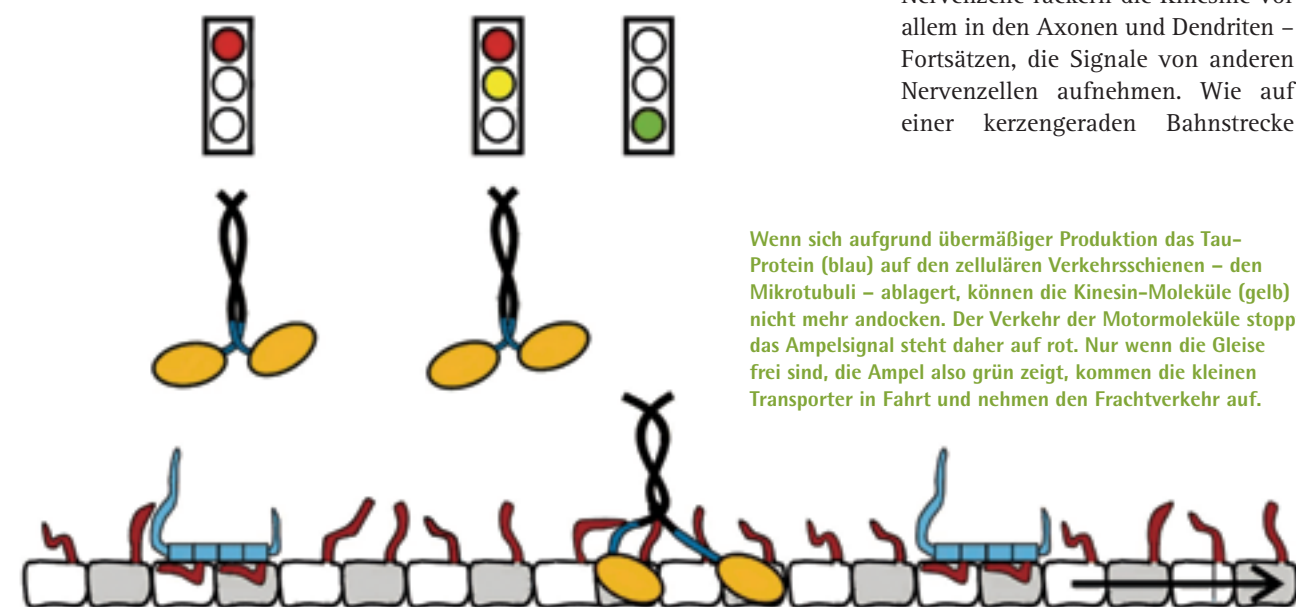
► Infektionen durch Viren und Bakterien: *Vaccinia*-Viren beispielsweise nutzen Kinesine, um bestimmte Proteine in den befallenen Zellen transportieren zu lassen. *Herpes*-Viren wandern über die Verkehrswege von Neuronen nach Ruhephasen im Nervensystem immer wieder in die Lippen zurück, um den Menschen mit den bekannt unangenehmen Bläschen zu quälen. Der Aids-Erreger HIV wiederum zerstört die Infrastruktur in den infizierten Immunzellen.

► Erkrankungen, die auf Problemen mit *Cilien* beruhen – kurzen, haarartigen Zellfortsätzen an der Außenseite von Zellen: Die *Cilien* sind beweglich und werden von verschiedenen Motorproteinen aufgebaut und angetrieben. In den Lungen fächern sie beispielsweise Staub und Schadstoffe von der Oberfläche des Atemorgans. Ein häufiges angeborenes Nierenleiden, die „polyzystische Niere“, kann durch Fehler in einem Kinesin-Gen begründet sein, in dem die Baupläne für ein Kinesin-Protein gespeichert sind.

► Wachstum von Krebs: Tumorzellen teilen sich wie gesunde Zellen bei der Mitose mithilfe von Motorproteinen. Ziel innovativer Therapien ist es, bestimmte Kinesine vorübergehend auszuschalten und so die Vermehrung der Tumorzellen zu stoppen (siehe Kasten auf Seite 27).

► Entstehung von Leiden des Nervensystems, wo der zelluläre Transport von mehreren Kinesin-Proteinen gestört werden kann: Dazu gehört ein Typ der „Charcot-Marie-Tooth-Krankheit“, die vielfach die Bewegungs- und Empfindungsfähigkeit der Betroffenen stark beeinträchtigt. Hier wurde ein Defekt in einem der Kinesin-Gene nachgewiesen. Bekannteste Beispiele sind allerdings die neurodegenerativen Demenzen, allen voran der *Morbus Alzheimer*.

In einer gesunden menschlichen Nervenzelle rackern die Kinesine vor allem in den Axonen und Dendriten – Fortsätzen, die Signale von anderen Nervenzellen aufnehmen. Wie auf einer kerzengeraden Bahnstrecke



ziehen sich die Mikrotubuli genannten Proteinfasern als Gleise und molekulare Ansatzpunkte für die Kinesine durch die Nervenfortsätze. Auf ihnen laufen Komplexe von Proteinen entlang, getrieben von den Motordomänen der Kinesine, die bei jedem Schritt ein Molekül des Energie lieferanten ATP spalten. Trotz ihrer Last rasen die Kinesine mit einem Mikrometer pro Sekunde für zelluläre Verhältnisse förmlich dahin; in einer Stunde legen sie ein paar Millimeter zurück. Huckepack tragen sie aus dem Zellkörper wichtige Fracht bis in die Spitze des Nervenfortsatzes: ganze Organellen wie die Mitochondrien, die Kraftwerke einer Zelle, aber auch wichtige Proteine, Nährstoffe und andere Moleküle. Und Peroxisomen – kugelartige Strukturen, die Enzyme enthalten, welche die Zelle beispielsweise vor den unentwegt im Stoffwechsel entstehenden Sauerstoffradikalen und dem damit verbundenen „oxidativen Stress“ schützen. „Durch Fehler dieses Transportes muss das Axon zwangsweise verkümmern“, sagt Eckhard Mandelkow.

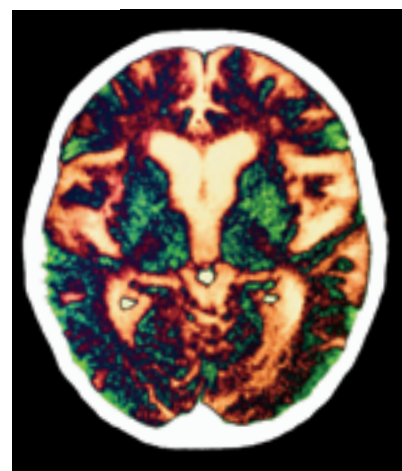
In einer Computeranimation zeigt der Wissenschaftler, dass sich im Axon einer gesunden Zelle auf dem rötlich schimmernden, fadendünnen Mikrotubulus üblicherweise Proteine anlagern, die man „Tau“ nennt. In normalen Konzentrationen stabilisiert Tau die Mikrotubuli, behindert aber nicht die Kinesin-Moleküle beim Laufen. Auf der anderen Seite steht die Extremsituation in den

Neuronen der Alzheimer-Patienten: Dort wimmelt es von abnorm strukturierten Tau-Proteinen. Die Eiweiße rotten sich erst zu Aggregaten zusammen; dann winden sich die Aggregate paarweise umeinander und bilden schließlich neurofibrilläre Bündel, die als längliche Fasern den Zellkörper durchziehen.

TAU LÄUFT PLÖTZLICH AUS DEM RUDER

Das sieht Tau eigentlich nicht ähnlich: Normalerweise gehört es zu jenen Proteinen, die sich in der „Suppe“ einer Zelle am besten lösen und im mikroskopischen Bild gar nicht auffallen. Wie es zum abnormen Tau-Verhalten kommt, ist eine der großen entscheidenden Fragen der Alzheimer-Forschung. Besiegelt das Protein direkt den Untergang der Nervenzellen, indem es auf die Neuronen wie ein Gift wirkt? Oder lässt Tau erst den Kinesin-Transport entlang der Axone versiegen, was zum Tod der Zelle führt? Genau das legen diverse Studien unter anderem aus dem Max-Planck-Labor nahe. In jahrelanger Arbeit ist es den Hamburger Wissenschaftlern gelungen, zunächst ein Zellkultursystem zu entwickeln, in das man verschiedene Varianten des Tau-Gens einschleusen und zu beliebigen Zeitpunkten ein- und ausschalten kann, um die Herstellung des Tau-Proteins in allen möglichen Mengen zu starten und zu stoppen. Die untersuchten Zellen stammen unter anderem aus einer Hirnregion, die eine wichtige Rolle für das Gedächtnis spielt und bei der Alzheimerschen Krankheit als erstes erfasst wird.

Kurbeln die Forscher in diesen Zellen eine übermäßige Produktion von



Querschnitt durch das Gehirn eines Alzheimer-Kranken in einer computertomographischen Aufnahme: Die braunen Bereiche zeigen abgestorbenes Hirngewebe.

FOTO: SCIENCE PHOTO LIBRARY

Tau an – wie man es in menschlichen Alzheimer-Hirnen üblicherweise findet –, dann stellen die Kinesin-Transporter ihre Arbeit rasch ein. Das lässt sich mit der Konfokal-Fluoreszenz-Mikroskopie verfolgen, welche die Bewegung der mit einem Farbstoff markierten Moleküle in Echtzeit erfasst. Wanderten zuvor grün schimmernde Kinesin-Proteine (als Pünktchen erkennbar) mit ihrer Fracht auf den Mikrotubuli des Fortsatzes entlang, stoppt der Verkehr bei Tau-Überfluss in Richtung Axon-Spitze: Die Laufwerke der Kinesin-Motoren finden keine Haftung an den Schienen. Alle Signale stehen auf Stopp, die Versorgung der Synapse bricht zusammen. Dem Fortsatz fehlen dann beispielsweise die Mitochondrien, um Energie herzustellen. Und es fehlen die Peroxisomen. Schutzlos und ohne Saft und Kraft wird der Fortsatz rasch von Sauerstoffradikalen gestresst. „Die Zellfortsätze entleeren sich allmählich“, erklärt Eva-Maria Mandelkow die Lage im Axon, das dann „ziemlich schnell kaputtgeht.“

Das alles geschieht vermutlich schon vor der Bildung der für die Alzheimer-Krankheit so typischen neurofibrillären Bündel. Später stirbt auch noch der Zellkörper. Das gleiche Phänomen beobachten die Wissenschaftler in gentechnisch veränderten Mäusen, die nach einer be-

FOTOS: MAX-PLANCK-ARBEITSGRUPPE FÜR STRUKTURELLE MOLEKULARBIOLOGIE

stimmten Lebenszeit vermehrt Tau-Protein herstellen – so ähnlich wie beim Menschen.

Der Transport von der Synapse zurück funktioniert hingegen zunächst noch ungestört, weil er über ein anderes Motorprotein läuft: Sozusagen in einer Einbahnstraße schafft das Dynein Müll in den Zellkörper, der sich dort anhäuft und das Neuron zusätzlich belastet. Vor allem aber staut sich die für das Axon gedachte Ladung. Dazu zählt auch eine ganz brisante Fracht: Es sind kleine rundliche Pakete, so genannte Vesikel, mit dem Alzheimer-Precursor-Protein (APP). Das sind jene Moleküle, aus denen die berühmten Beta-Amyloid-Plaques in den Gehirnen von Alzheimer-Patienten hervorgehen. „Je länger und je mehr APP im Zellkörper bleibt“, glaubt Eva-Maria Mandelkow, „desto häufiger werden aus den APP die Beta-Amyloid-Peptide herausgeschnitten“ – der nächste große Schritt im Krankheitsprozess.

Die Störung im Kinesin-getriebenen Transportsystem der Zelle durch eine irgendwie veränderte Tau-Produktion im alternden Menschen ist nach Ansicht der Hamburger Forscher ein wichtiger Faktor der Alzheimerschen Erkrankung. In Richtung eines Transportdefekts geht auch die These des US-Wissenschaftlers Lawrence Goldstein. Der Fachmann von der University of California in San Diego misst einer Veränderung im APP-Stoffwechsel eine zentrale Rolle bei. Goldstein hat in Tiermodellen eine Überproduktion von APP erzeugt und beobachtet, dass der Kinesin-Transport dadurch überfordert wird. Die Kinesine schaffen es nicht mehr, alles APP in Richtung Synapse weg zu schaffen – was später die Plaque-Bildung begünstigt. Auch hier ist der Zusammenbruch des Transports in den Axonen ein erster fundamentaler Schritt.

Nach den neuen Resultaten des Mandelkow-Teams vermag Tau das Transportsystem der gesunden Nervenzelle zu regulieren, indem es die Bindung der Kinesin-Moleküle beeinflusst. Je mehr Tau ein Neuron herstellt, desto öfter haften diese

Moleküle auf den Mikrotubuli und desto seltener finden die Motorproteine Ansatzpunkte zum Laufen. In Mäusen mit übermäßiger Tau-Produktion bricht das Transportsystem in Richtung Synapse zusammen – auch wenn die Mikrotubuli noch unversehrt bleiben und sich noch keine Tau-Bündel formieren, die für die spätere Phase des Krankheitsprozesses so typisch sind. „Schon normales Tau in Überdosis schädigt die Zelle, ohne dass sich Aggregate bilden“, sagt Eckhard Mandelkow.

FAHNDUNG IN DER SUBSTANZBIBLIOTHEK

Auffälligerweise finden sich in Nervenzellen von Alzheimer-Patienten viele Tau-Moleküle mit Phosphat-Gruppen. Einige Forscher glauben, dass erst die Phosphorylierung aus Tau ein unlösliches Molekül macht und die Entstehung der Bündel begünstigt. Resultate aus Zellexperimenten indes besagen das Gegenteil: Dort scheinen die überzähligen Phosphatgruppen Tau eher vor der Aggregat-Bildung zu schützen. Eva-Maria Mandelkow wertet die Übertragung der Phosphatgruppen als Rettungsversuch der Zelle, die von Tau geradezu gepflasterten Schienen wieder frei zu machen. Denn nur phosphorylierte Tau-Proteine lösen sich von den Mikrotubuli ab. Die Übertragung der Phosphatgruppen erledigen bestimmte Enzyme, die Proteinkinasen. Tatsächlich hat die Hamburger Gruppe gezeigt, dass sich der Transportstau in Zellen mit übermäßiger Tau-Produktion wieder umkehren lässt, indem man bestimmte Proteinkinasen hinzugibt. Reift da etwa eine Therapie-Option heran? „Vielleicht“, sagt Eva-Maria Mandelkow. „An diesen Regulationsmechanismen werden wir ansetzen, um den Transport im Axon zu sichern.“

Überdies hat das Team am DESY eine molekulare Bibliothek von 200000 Substanzen durchsucht; sie binden an die deformierten Tau-Proteine, die sich zu den verheerenden neurofibrillären Bündeln formieren. In Zellversuchen haben sich inzwi-

MOLEKÜLE UNTER KONTROLLE

Krebs ist primär ein Problem einer unkontrollierten Zellteilung. Bei dieser Mitose verdoppeln sich zuerst die Erbinformation DNA und die Chromosomen, bevor sich die Zelle teilt. Die Tochterchromosomen werden auf die beiden neuen Zellen über den so genannten Spindelapparat verteilt: eine sternförmige Struktur mit zwei gegenüberliegenden Polen. Die dort ansetzenden Fasern (Mikrotubuli) durchziehen die Mutterzelle. Beeindruckend präzise ziehen die Mikrotubuli die Tochterchromosomen zu den gegenüberliegenden Polen der Mutterzelle. Kinesine gelten als entscheidende Moleküle in diesem Prozess: Sie verankern die Mikrotubuli an den Spindelpolen, die Chromosomen an den Mikrotubuli und regulieren die Dynamik an den Fasern.

Damit bieten Kinesine „ideale Angriffspunkte für Medikamente, um die Zellteilung in Tumoren zu stoppen“, sagt Eckhard Mandelkow von der Max-Planck-Arbeitsgruppe für strukturelle Molekularbiologie in Hamburg. Solche Präparate sind dringend gefragt, denn die gängigen Mittel der Chemotherapie verlieren oft ihre Wirksamkeit, weil die Krebszellen resistent werden. Tatsächlich testen Forschergruppen derzeit einige Stoffe, die an der Mitose beteiligte Kinesine an verschiedenen Stellen des Spindelapparates ausschalten sollen.

Am weitesten fortgeschritten ist die Entwicklung einer als SB-715 992 bezeichneten Substanz. Das Medikament hat nach Angaben des kalifornischen Herstellers Cytokinetics gerade eine erste klinische Studie mit Krebskranken bestanden, bei der die maximale Dosis gefunden werden sollte, die die Patienten vertragen. Obwohl es wie herkömmliche Chemotherapeutika die Zellteilung verhindert, seien kaum die sonst üblichen Nebenwirkungen wie Erbrechen oder Haarausfall aufgetreten. Zudem wurden auch im Gehirn keine Komplikationen beobachtet. Wie gut das Mittel wirkt, wollen die Mediziner nun in weiteren größeren Studien herausfinden.

schen einige Dutzend Kandidaten mit viel versprechender Wirkung herauskristallisiert. Sie können die Bildung der Bündel unterbinden, ohne dass die normale Funktion von Tau in den Neuronen gestört wird. Jetzt wollen die Forscher eine „Leitsubstanz“ mit optimalem Effekt entwickeln und zunächst im Tierversuch testen. Das Zeug für ein mögliches Medikament hätte ein solcher Stoff, wenn man ihn in die Lage versetzen könnte, über das Blut leicht ins Gehirn einzudringen. Allerdings würde die Arznei nur nützen, wenn die Alzheimer-Krankheit wirklich früh erkennbar wäre, bevor die massiven Schäden in den Nervenzellen einsetzen. Eva-Maria Mandelkow: „Durch die Entwicklung neuer Diagnoseverfahren könnte das in ein paar Jahren machbar sein.“

KLAUS WILHELM

Fluoreszenzaufnahmen von Nervenzellen, die mit Tau-Protein infiziert sind: Die Motorproteine funktionieren nicht mehr richtig.

