

# TRÖPFCHEN IN DER ZELLSUPPE

TEXT: TIM SCHRÖDER

52

Jahrzehntlang interessierte sich niemand für die Bläschen, die Biologinnen und Biologen bei der Beobachtung von Zellen unter dem Mikroskop beobachteten. Cliff Brangwynne und Anthony Hyman vom Dresdner Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik gehören zu den ersten Forschern, die diese rätselhaften Phänomene näher untersuchten.

Der Aufbau von Zellen ist heute Schulstoff. Sie werden meist als kleine Blasen oder Vierecke dargestellt, in denen ein Zellkern und mehrere Organellen herumschwimmen: der sogenannte Golgi-Apparat, in dem Proteine verändert werden, oder die Mitochondrien, die Kraftwerke der Zelle. Viel mehr, so suggerieren diese Schulbuchzeichnungen, ist in einer Zelle nicht enthalten.

Tatsächlich aber sind die Zellen randvoll gefüllt. Man schätzt, dass das Innere einer jeden Zelle rund fünf Milliarden Proteinmoleküle enthält. Und die schwimmen nicht einfach nur herum. Vielmehr fügen sie sich auf faszinie-

rende Weise zu Bläschen zusammen, die hier und da auftauchen und miteinander verschmelzen. Manchmal entstehen innerhalb von Minuten Dutzende solcher Körperchen, die dann ebenso schnell wieder verschwinden. Seit es Mikroskope gibt, kennen Forschende die Bläschen, die als undefinierte kleine Kleckse zu sehen waren. Doch hatte sich lange Zeit niemand wirklich dafür interessiert. Bis der Zellbiologe Anthony Hyman und sein damaliger Mitarbeiter Cliff Brangwynne im Jahr 2008 in einem Physiologiekursus eine erstaunliche Entdeckung machten. Die Gruppe betrachtete gerade Eier des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* unter dem Mikroskop. Cliff Brangwynne bemerkte in den Zellen einige auffällig große Körper, die sich wie Öltröpfen im Wasser verhielten. Das Interesse der Forscher war geweckt!

Seitdem hat Forschende weltweit die Faszination für Bläschen gepackt. Heute weiß man, dass es sich bei diesen Körpern um Ansammlungen von Proteinen und anderen großen Molekülen wie Nukleinsäuren handelt. Sie

bilden sich nicht zufällig, sondern ihr Wachsen und ihr Vergehen werden von den Zellen aktiv gesteuert. Anthony Hyman, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden, nennt diese Eiweißstrukturen „Kondensate“. Sie entstehen, wenn sich Proteine in der Zellflüssigkeit zusammenfinden und eine dichtere Masse bilden, also in eine neue „Phase“ übergehen.

Viele Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gehen nun davon aus, dass diese Proteinkondensate eine wichtige Rolle bei biochemischen Prozessen in den Zellen spielen, sei es bei der Zellteilung, beim Ablesen des genetischen Codes und der Herstellung von Proteinen oder auch bei der Entstehung von Krankheiten. „In den meisten Fällen wissen wir noch immer nicht genau, was die Bildung der Kondensate antreibt und welche Funktion die verschiedenen Körperchen besitzen“, sagt Hyman. Zum Vergleich: Ersetzte man die fünf Milliarden Proteinmoleküle durch Menschen und behielte die Dichte bei, so fänden alle



# WISSEN AUS

— BIOLOGIE & MEDIZIN

Ein fluoreszierendes, zuckerspaltendes Enzym färbt Endothelzellen violett. Leiden die Zellen unter Sauerstoffmangel, lagern sich bestimmte Proteine zusammen (grüne Punkte). In den weißen Flecken kommen diese Proteine und das zuckerspaltende Enzym zusammen.



Menschen auf der Fläche des Comer Sees Platz. Das Faszinierende daran: Die Proteine können sich innerhalb weniger Sekunden neu anordnen und dabei auch Kondensate bilden.

## Schreckliche Aggregate

Zusammen mit seinem Team untersucht Anthony Hyman, wann und wie die Proteine in den Zellen zueinanderfinden – beispielsweise bei welchen Temperaturen oder Salzgehalten sich die Proteinkondensate bilden. Dieses Wissen ist wichtig, weil viele Krankheiten wahrscheinlich dann entstehen, wenn der natürliche Rhythmus aus Bildung und Auflösung der Kondensate aus dem Takt gerät. Ein Beispiel ist ein Protein namens Tau. In den Zellen reguliert es den Zusam-

menbau der sogenannten Mikrotubuli – langer, fadenförmiger Moleküle, die Teil des Zellskeletts sind. Nimmt das Tau-Protein eine falsche dreidimensionale Struktur an, bildet es die für die Alzheimer-Krankheit typischen Ablagerungen. Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist ein weiteres Beispiel. Dabei handelt es sich um eine Erkrankung, bei der Nervenzellen absterben, welche die Muskeln steuern. Versagen diese Zellen ihren Dienst, kann der Körper ansonsten intakte Muskeln nicht mehr bewegen. Hyman und seine Mitarbeitenden haben das Protein „Fused in sarcoma“ (FUS) untersucht, dessen mutierte Formen mit ALS in Verbindung gebracht werden. Normalerweise befindet sich das FUS-Protein im Zellkern. Aber in Zellen, die Umweltstress ausgesetzt sind, verlässt es den Kern und formt Tröpfchen in der Zellflüssigkeit. Als Hymans Gruppe im Labor

Tröpfchen mit FUS-Proteinen herstellte, die in ähnlicher Weise wie bei ALS mutiert waren, machten sie eine beunruhigende Entdeckung: Nach wenigen Stunden waren die Tröpfchen zu „schrecklichen Aggregaten“ erstarrt, wie Hyman es formuliert. Die mutierten Proteine trieben offensichtlich einen Phasenübergang von einem flüssigen in einen festen, kristallähnlichen Zustand an, der auch die Krankheit verursachen könnte.

Phänomene wie die Phasenübergänge von fest zu flüssig und die Bildung von Kondensaten sind heute prinzipiell gut verstanden. Physiker haben solche Phänomene genauer erforscht und beschrieben. Die Konzentration von Stoffen, die Ladung von Proteinen oder die Tatsache, dass bestimmte Proteinabschnitte eher waseranziehend oder eher -abweisend

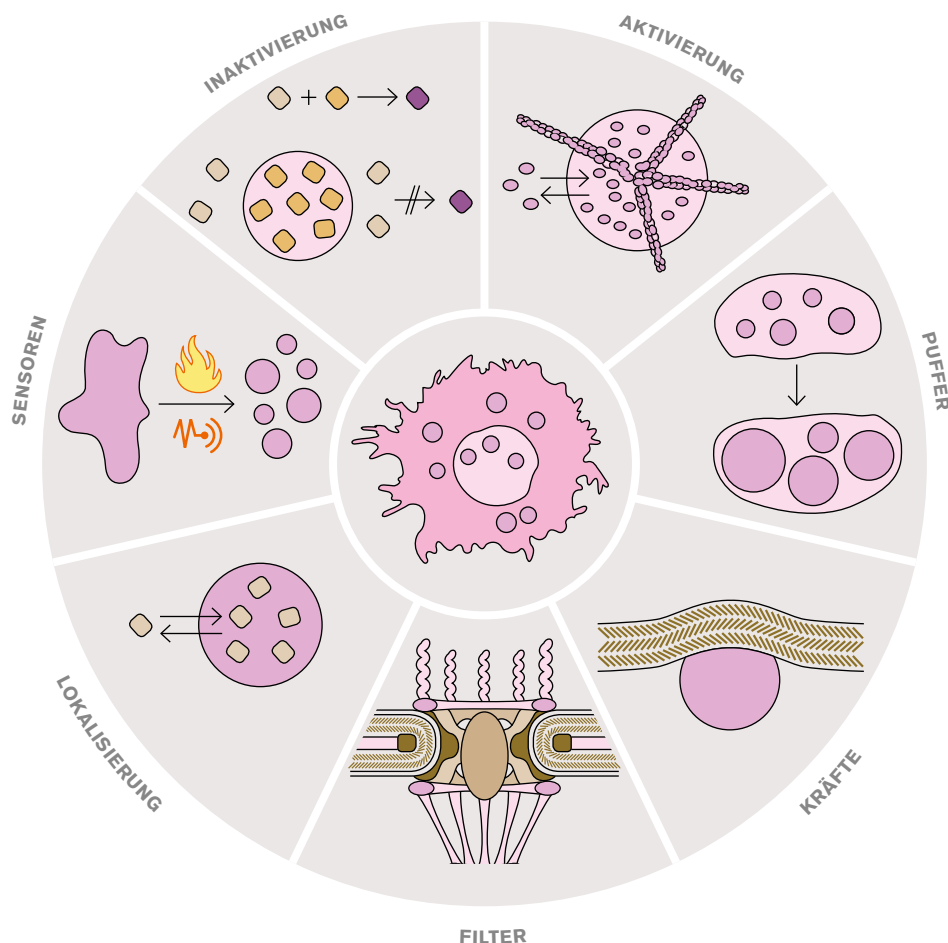
54

Hari Raj Singh (links) und Sina Wittmann im Labor am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik. Zusammen mit ihren Kolleginnen und Kollegen wollen sie herausfinden, wie sich Biokondensate in Zellen bilden und welche Funktion sie haben.



FOTO: MPI FÜR MOLEKULARE ZELLBIOLOGIE UND GENETIK

GRAFIK: GCO NACH CELL, 2019 JAN 24; 176(3)



Noch sind die Aufgaben von Kondensaten in Zellen nicht alle bekannt. Diskutiert werden (von oben im Uhrzeigersinn): die Aktivierung von Reaktionen; die Speicherung überschüssiger Moleküle (Puffer); die Erzeugung mechanischer Kräfte; die Veränderung der Größe von Membranporen (Filter) sowie die Lokalisierung von Molekülen an einem Ort. Wenn die Kondensate nur unter bestimmten Bedingungen entstehen, könnten sie auch als Sensoren dienen. Zudem könnten sie Reaktionen zwischen Molekülen verhindern, indem sie diese getrennt halten (Inaktivierung).

55

sind, spielen hier eine Rolle. Doch wie der Prozess der Phasentrennung und Kondensation in den Zellen gestartet und gestoppt und wie er gesteuert wird, ist immer noch unbekannt. Grundsätzlich gilt, dass die Konzentration der Proteine in den Zellen hoch sein muss, damit sich Kondensate bilden können. Anthony Hyman fragte sich deshalb nicht nur, warum sich die Bläschen bei bestimmten Krankheiten bilden, sondern auch, wie in gesunden Zellen die Zusammenlagerung gestartet oder gehemmt wird. „Warum ist die Zelle kein Rührrei, in dem die Proteine miteinander verklumpt sind? Schließlich sind die Proteine in der Zellflüssigkeit so hoch konzentriert, dass sie eigentlich aus der Lösung ausfallen müssten.“

Möglicherweise hat Anthony Hyman nun ein Schlüsselmolekül gefunden: Adenosintriphosphat (ATP). ATP ist das Molekül, das lebenden Zellen fast

die gesamte Energie liefert. Hyman wurde hellhörig, als seine Mitarbeitenden ATP zu Proteinkondensaten gaben und feststellten, dass die Kondensate verschwanden. Offenbar verhindert ATP eine Zusammenlagerung der Proteine auch bei den hohen Konzentrationen in einer Zelle.

## Bessere Löslichkeit in Wasser

ATP scheint wie sogenannte hydrotrope Stoffe zu wirken. Diese Substanzen sind selbst keine Lösungsmittel, werden aber in der chemischen Industrie eingesetzt, um die Löslichkeit organischer Verbindungen in Wasser zu erhöhen. ATP ist ein Molekül, das in Zellen in großen Mengen vorkommt. Denkbar ist, dass ATP nur in bestimmten Konzentrationen hydrotrop wirkt. Eine Veränderung der

Konzentration würde also die Löslichkeit der Proteinkondensate beeinflussen. „Möglicherweise hat sich ATP ursprünglich als biologisches Hydrotrop entwickelt, um Biomoleküle in hoher Konzentration löslich zu halten. Erst später nutzte das Leben es als Energiequelle“, erklärt Hyman. Diese Hypothese ist jedoch experimentell nur schwer zu beweisen. Denn die hydrotropen Eigenschaften von ATP lassen sich kaum verändern, ohne dass zugleich seine Funktion als Energiespender beeinflusst wird. „Aber wenn es stimmt, dann wäre es eine Erklärung dafür, warum sich bei Alterserkrankungen häufig Proteinaggregate bilden, denn mit dem Alter lässt die ATP-Produktion nach.“

Auch während der Zellteilung könnten Proteinkondensate wichtig sein. Bevor sich eine Zelle teilt, ordnen sich die Chromosomen in der Mitte der



Zelle an. Innerhalb weniger Minuten bildet sich die sogenannte Spindel aus, eine Zugseilen ähnelnde Struktur. Mit dieser zellulären Takelage werden die Chromosomen in die beiden Tochterzellen hineingezogen. Auch die Spindel bildet sich durch die Kondensation von Proteinen. Sie entsteht, indem sich in der Zellflüssigkeit einzelne Tubulinmoleküle aneinanderlagern und lange Ketten bilden – die Mikrotubuli. Doch wie läuft die Bildung dieser Mikrotubuli ab? In einem Experiment haben Hyman und sein Team Kondensate des Mikrotubuli bindenden Tau-Proteins erzeugt und

Tubulin hinzugefügt, das in die Tau-Tröpfchen wanderte. Da das Tubulin nun in den Tau-Tropfen wesentlich stärker konzentriert war, löste es die Bildung von Mikrotubuli aus. Hyman und seine Kolleginnen und Kollegen vermuten daher, dass Zellen mittels der Phasentrennung das Wachstum der Mikrotubuli und die Zellteilung initiieren.

Wie groß die Bedeutung der Kondensate letztlich ist, kann Hyman derzeit noch nicht sagen. Früher hat man die Kondensate lediglich als Kleckse betrachtet, heute weiß man jedoch, dass

es sich um Strukturen handelt, die sich nach bestimmten molekularen Regeln bilden – und diese Regeln verstehen die Experten immer besser. „Mittlerweile deutet sehr vieles darauf hin, dass es sich hier tatsächlich um biochemische Mikrofabriken handelt.“ Trotz dieser Erkenntnisse halten manche die Kondensate für wenig relevant. Andere Forschende betrachten sie als eine der wichtigsten Entdeckungen der modernen Biologie. „Was stimmt oder ob die Wahrheit vielleicht in der Mitte liegt, das müssen wir erst noch herausfinden“, sagt Anthony Hyman.

←

Anthony Hyman gilt als einer der Entdecker der Phasenseparierung in Zellen. Bei der Untersuchung von Eiern des Fadenwurms *C. elegans* kam ihm die Idee, dass sich die in den Zellen befindlichen Ansammlungen von RNA-Molekülen wie Öltropfen in Wasser verhalten.



FOTO: SVEN DÖRING

---

## AUF DEN PUNKT GEBRACHT

Proteine können in einer Zelle bläschenförmige Ansammlungen bilden. Diese Kondensate können innerhalb von Sekunden oder Minuten entstehen und sich wieder auflösen.

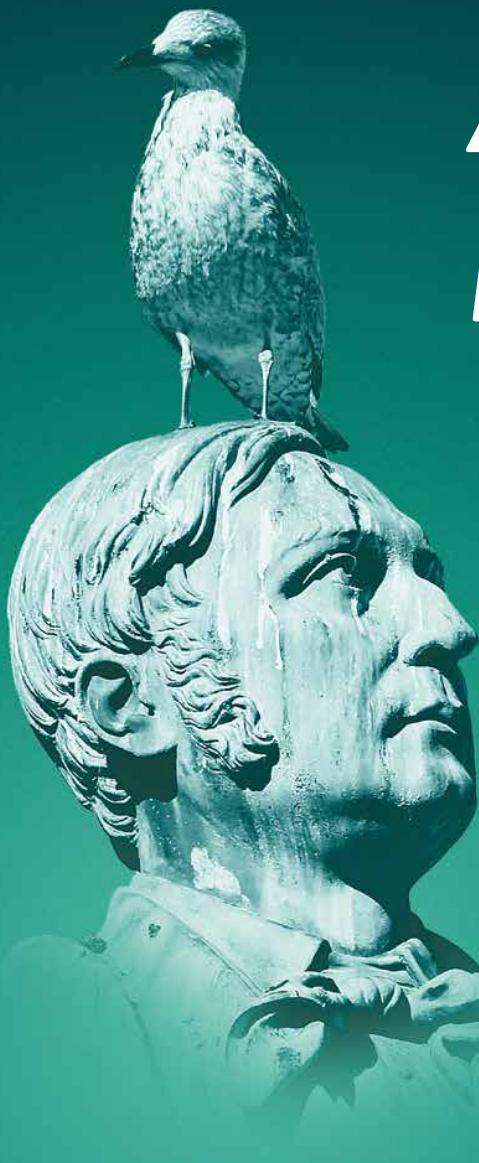
Kondensate spielen wahrscheinlich bei fundamentalen Vorgängen wie der Zellteilung und der Proteinproduktion eine Rolle.

Erkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer entstehen vermutlich dadurch, dass sich in den Zellen unkontrolliert Proteinkondensate bilden.

---



# ACH, MENSCH



WARUM SCHEITERN EHEN?  
WIE BEEINFLUSST DIE  
UMWELT UNSER GEHIRN?  
WIE TREFFEN WIR BESSERE  
ENTSCHEIDUNGEN?  
WIE FUNKTIONIERT  
MULTIKULTI? WARUM SPRECHEN WIR,  
WIE WIR SPRECHEN?  
WAS BEDEUTET  
WOHNUNGSLOSIGKEIT?  
WARUM IST ABNEHMEN  
SO SCHWER?

Geistes- und  
Sozialwissen-  
schaftler:innen  
im Gespräch

Die neue Podcastserie von detektor.fm  
und der Max-Planck-Gesellschaft

Jetzt auf allen Plattformen!



[www.mpg.de/16838013](http://www.mpg.de/16838013)

