

# WÄCHTER DES ERBGUTS

TEXT: NORA LESSING

50 An einem Puzzle mit tausend Teilen kann man schon mal viele Stunden sitzen. Martin Beck vom Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt hat zwanzig Jahre gebraucht, bis er ein ganz besonderes Puzzle komplettiert hatte: Der Forscher und sein Team haben die Anordnung der tausend Proteinmoleküle aufgedeckt, aus denen jede Kernpore besteht – Proteinkomplexe, die einen tunnelförmigen Durchgang durch die Membran des Zellkerns bilden. Die Proteine sind Türe und Türsteher in einem: Sie verbinden den Zellkern mit der umgebenden Zelle und kontrollieren aktiv, was rein- und rausdarf. Viren zum Beispiel müssen draußen bleiben.

Kraftwerke zur Energieproduktion, Fabriken für Artikel des täglichen Bedarfs, Verbrennungsanlagen für Giftmüll: In jeder Körperzelle geht es zu wie in einer Großstadt. Unzählige Fachkräfte und spezialisierte Einrichtungen sorgen rund um die Uhr dafür, dass alles läuft wie am Schnürchen: Proteinfabriken – sogenannte Ribosomen – produzieren neue Proteine, Kraftwerke stellen Energie zur Verfügung, Experten für Qualitätssicherung wie zum Beispiel Chape-

ron-Proteine helfen schief gewickelten Proteinen, Haltung anzunehmen. Und Logistiker – Proteine, die jeweils eine bestimmte Fracht erkennen – bringen Baumaterialien genau dorthin, wo sie gerade gebraucht werden.

Die Grundlagen für dieses Treiben verbergen sich in dem von einer schützenden Membran umgebenen Zellkern. Hier lagern die Baupläne für die meisten Proteine und für die RNA-Moleküle der Zelle. Die Akten studieren dürfen jedoch nur ausgewählte Moleküle: Um in das Innere des Kerns zu gelangen, müssen sie zuerst eine der vielen Kernporen passieren – und diese sind streng bewacht. Hindurch kommt nur, wem die Poren Durchlass gewähren.

Wie genau diese kleinen Tunnel aufgebaut sind und welche Eigenschaften sie haben, untersucht Martin Beck vom Max-Planck-Institut für Biophysik

in Frankfurt am Main. Das ist eine wahre Mammutaufgabe, denn die Poren bestehen nicht nur aus rund tausend Einzelproteinen, sondern sie stehen auch mit vielen weiteren Proteinen in der Zelle in Kontakt. Noch dazu können sich die Mikrotunnel der verschiedenen Zelltypen unterscheiden, und sogar ein und dieselbe Zelle kann verschiedene Arten von Kernporen besitzen.

## Wettrüsten mit Krankheitserregern

Was ist der Grund für diese Vielfalt? „Möglicherweise ist sie das Resultat eines permanenten Wettrüstens zwischen Kernporen und Krankheitserregern“, erklärt Martin Beck. Eine wichtige Aufgabe der Poren ist es, den Zellkern gegen Eindringlinge wie Viren und Bakterien zu verteidigen.

# WISSEN AUS

— BIOLOGIE & MEDIZIN

Reiches Innenleben einer Zelle: Umgeben von der Zellhülle (hellgrün) liegen Kompartimente, die verschiedene Aufgaben für die Zelle erfüllen. Als Kommandozentrale fungiert der von einer Membran umgebene Zellkern (aufgeschnittene Kugel). Er enthält unter anderem das Erbgutmolekül DNA und damit die Bauanleitung für die meisten Zellproteine. Poren in seiner Membran kontrollieren den Im- und Export von Molekülen. In stapelartigen Kompartimenten (grün, rosa) werden Proteine hergestellt, modifiziert und in Bläschen verschickt, wieder andere Kompartimente dienen der Energieerzeugung (orange).



51



Diese wollen die darin gelagerten Baupläne, die DNA, für ihre Zwecke einspannen. Immer wieder gelingt es Erregern jedoch, die Abwehrmechanismen der Zelle auszutricksen, mithilfe einer gefälschten Eintrittskarte die Poren zu passieren und in den Zellkern einzudringen. Sie schmuggeln ihre eigene Erbinformation ein, sodass die Zelle dann in erster Linie Proteine produziert, welche die Invasoren für die eigene Vermehrung benötigen. Das geht so lange, bis das Immunsystem des Körpers den Fehler erkennt und der Zelle den Garaus macht oder diese vor Erschöpfung stirbt. „Aber wenn sich Kernporen in der Evolution immerzu verändern, dann müssen sich Bakterien und Viren den Zugang zum Zellkern jedes Mal wieder neu schaffen“, sagt Martin Beck. Salopp gesagt: Erreger, die für die einen Zellen noch brandgefährlich waren, scheitern bei deren Verwandten mit etwas Glück schon am Türsteher der Kernmembran.

52 Aufgebaut ist eine Kernpore wie ein Tunnel, in den eine Vielzahl von Tentakeln hineinragen. Diese sind wasserabweisend und schrecken die meisten Moleküle in der Zelle ab. Auf diese Weise hält sich der Kern ungebetene Gäste vom Leib. Nur einige hochspezialisierte Proteine lassen sich von den Tentakeln nicht beeindruckt: Sie dienen als Andockstellen für Proteine, die zum Transport bestimmte Moleküle durch die Pore schleusen können. Dies sogenannten Importine und Exportine können ihre Fracht dann im Porenkanal platzieren.

Solche Importine hat Becks Kollege Dirk Görlich, Direktor am Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften in Göttingen, untersucht. Importine nehmen dafür vorgesehene Proteine als Fracht auf und befördern sie in das Innere des Kerns. Müssen hingegen Moleküle aus dem Kern heraustransportiert werden, so sind Exportine zur Stelle. „Sehr wahrscheinlich gibt es spezialisierte Kernporen, die sich auf eine ganz bestimmte Fracht konzentrieren und dementsprechend jeweils auch ein bisschen anders gebaut sind“, erklärt Martin Beck.

Eine Kernpore besteht aus 35 unterschiedlichen Proteinen. Insgesamt kommen so rund tausend Moleküle zusammen. Mit der Frage, wie genau die einzelnen Moleküle angeordnet sein müssen, damit eine einsatzbereite Pore entsteht, haben sich Martin Beck und sein Team viele Jahre lang beschäftigt. Da die Poren so winzig sind, dass mit Licht arbeitende Mikroskope sie nicht detailliert genug sichtbar machen können, untersuchen die Forschenden sie mit einem Elektronenmikroskop. Zunächst müssen sie die Poren aber regelrecht schockgefrieren, denn nur dann haben die allgegenwärtigen Wassermoleküle keine Zeit, Eiskristalle zu bilden, die den Aufbau der Poren zerstören würden. Zudem halten die Moleküle im tiefgefrorenen Zustand für die Aufnahme still.

## Unschärfe Bilder

Von den so vorbereiteten Proben machen die Forschenden dann aus unterschiedlichen Perspektiven elektronenmikroskopische Aufnahmen. Im Anschluss kombinieren sie die Bilder und erstellen daraus dreidimensionale Modelle der Poren. „Trotz aller Bemühungen waren unsere Bilder jedoch lange Zeit nicht scharf genug, als dass wir die einzelnen Proteine hätten erkennen können. Deshalb war es so schwierig, herauszufinden, wie

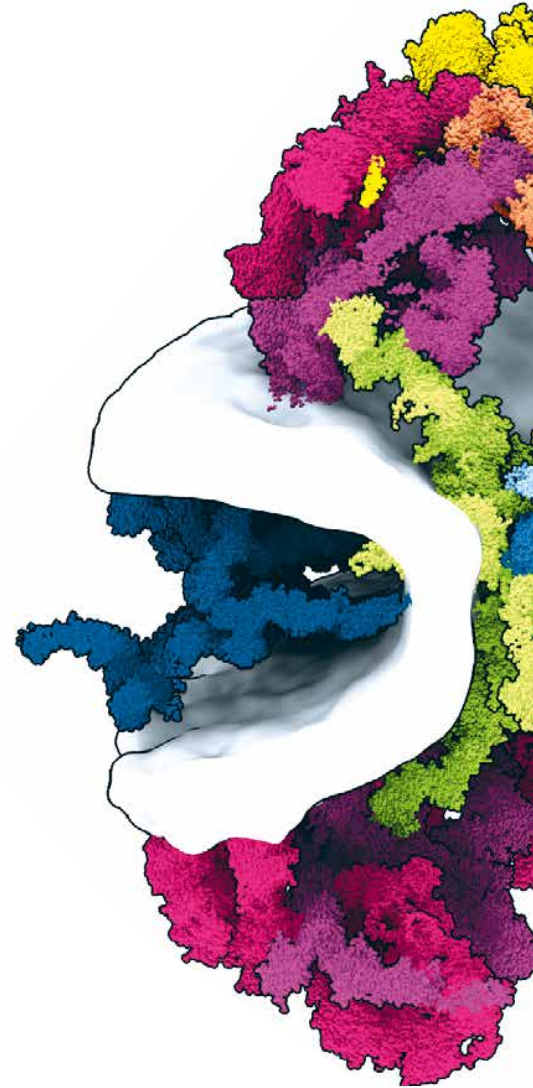
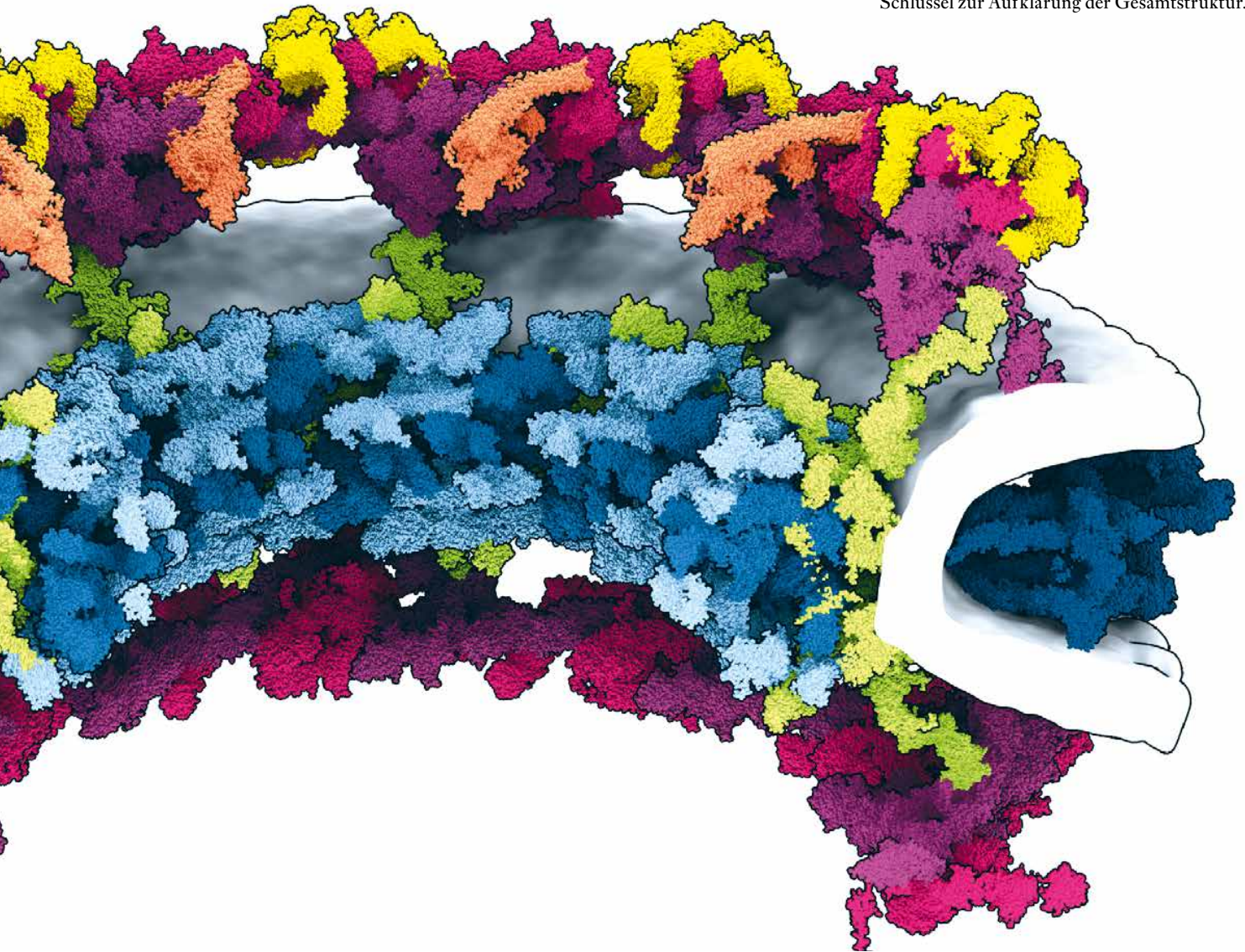


BILD: AUS SHYAMAL MOSALAGANTI ET AL., AI-BASED STRUCTURE PREDICTION EMPOWERS INTEGRATIVE STRUCTURAL ANALYSIS OF HUMAN NUCLEAR PORES. SCIENCE376, EAB949506 (2022).

**„Kein Tier, keine Pflanze, kein Pilz kann ohne Kernporen leben. Auch als Verteidigungsmechanismus gegen Krankheitserreger sind sie extrem wichtig.“**

MARTIN BECK

Eine Kernpore besteht aus rund tausend Proteinmolekülen. Komplexe mehrerer Proteine (hier farbig dargestellt) formen verschiedene Elemente der Pore wie den äußeren Ring (oben), den mittleren (Mitte) und den inneren Ring (unten). Die Analyse der 32, aus je zehn Proteinen bestehenden sogenannten Y-Komplexe (rot, pink) war ein Schlüssel zur Aufklärung der Gesamtstruktur.



53

sich die Einzelteile so zusammenfügen lassen, dass die Form entsteht, die wir auf den Bildern sehen.“

Um verstehen zu können, wie schwierig die Aufgabe war, die Martin Beck und seine Kolleginnen und Kollegen sich da gestellt hatten, muss man wissen, dass die Porenproteine unterschiedliche charakteristische Formen haben. Sie können zum Beispiel klein oder groß sein, sie können Vorsprünge und Vertiefungen aufweisen, glatte

oder zerfurchte Oberflächen besitzen. Elektrische Ladungen und andere chemische Eigenschaften sorgen dafür, dass Proteine einander anziehen oder abstoßen. Für ein Protein-3D-Puzzle aus tausend Teilen ergibt sich folglich eine schier unüberblickbare Menge an möglichen Lösungen – selbst wenn die finale Form bekannt ist. „An einem gewissen Punkt in meinem Leben habe ich nur noch über dieses Problem nachgedacht – und es hat meine Frau beinahe in den

Wahnsinn getrieben“, erinnert sich Martin Beck und lacht. „Überall in unserem Haus lagen Skizzen herum, mit deren Hilfe ich versuchte, mir vorzustellen, wie die Teile zusammenpassen.“

Auf den richtigen Weg brachte den Forscher und sein Team schließlich eine ganz bestimmte Struktur innerhalb der menschlichen Kernpore: der Y-Komplex. „Wir wussten, dass es in den Kernporen von Hefezellen →

eine Y-förmige Struktur gibt. Dieselbe Form konnten wir schließlich – nach Reihen sehr aufwendiger Experimente – auch in menschlichen Kernporen nachweisen“, erinnert sich Martin Beck. Für die Forschenden war das ein absoluter Glücksfall, denn der Y-Komplex setzt sich beim Menschen aus zehn Proteinen zusammen und ist somit relativ groß. Darüber hinaus sorgt seine charakteristische Form dafür, dass er auf elektronenmikroskopischen Aufnahmen gut zu erkennen ist. Hinzu kommt auch, dass in einer menschlichen Kernpore jeweils 32 solcher Y-Komplexe verbaut sind. Mit den Y-Komplexen konnten die Forschenden auf einen Schlag die Position von 320 Proteinen und damit die Struktur eines Drittels der Pore aufklären. „Mithilfe eines Algorithmus haben wir alle möglichen Orientierungen, Winkel und Positionen für die Y-Komplexe ausprobiert und jedes Mal berechnet, wie groß die Übereinstimmung mit unseren Bildern ist“, berichtet Martin Beck. Am Ende stellte sich heraus: Die 32 Y-Komplexe bilden gemeinsam zwei Ringe – die Grundstruktur des Tunnels, der durch die Kernmembran hindurchführt. „Sobald wir die Position der Y-Komplexe bestimmt hatten, wurde alles leichter. Heute wissen wir von den meisten Proteinbausteinen in der Kernpore, wo genau sie verbaut sind.“

## Einfache Struktur

Schaut man sich des Puzzles Lösung genauer an, dann fällt ins Auge: Die Struktur der menschlichen Kernpore ist eigentlich relativ simpel! Nach so viel schweißtreibender Puzzlearbeit ist dies doch eine verblüffende Erkenntnis. „Wenn man das nachbauen wollte, würde ich sagen: Lass uns drei Proteine designen. Eins hält die Membran offen (Tunnelöffnung), eins bildet den Ring (Tunnelwand) und eins die Tentakel. Und schon sind wir fertig.“ Beck zuckt mit den Achseln. „Warum es tausend Proteine braucht, um eine so einfache Struktur aufzubauen – das ist tatsächlich eine Frage, die mich nun schon seit Jahren umtreibt und die ich bislang nicht beantworten kann.“ Mittlerweile ist im-

merhin der Nachweis erbracht, dass die Tentakel im Inneren der Kernpore nicht gleich sind und verschiedene Eigenschaften haben. Spekuliert wird unter anderem, dass dies für den Transport verschiedener Frachten relevant sein könnte. „Möglich ist auch, dass es weit mehr Varianten gibt und sich die Kernporen in unterschiedlichen Zelltypen noch wesentlich stärker voneinander unterscheiden, als wir bislang angenommen haben. Um so viel Vielfalt hinzubekommen, braucht es möglicherweise die vielen verschiedenen Bauteile.“

---

### AUF DEN PUNKT GEBRACHT

Kernporen sind keine starren Tunnel in der Kernmembran. Sie können sich zusammenziehen und weiten. Vermutlich gleichen sie so Zugkräfte auf die Kernmembran und Druckunterschiede zwischen dem Inneren des Kerns und der Zelle aus, wenn diese von äußeren Kräften verformt wird.

Es gibt viele Varianten des Kernporenkomplexes. Sie sind möglicherweise das Ergebnis eines evolutionären Wettlaufs, in dem sich die Poren immer wieder verändern mussten, um für Viren und Bakterien undurchdringlich zu bleiben.

Warum ein schlichter Membrankanal wie der Kernporenkomplex aus rund tausend Proteinmolekülen besteht, ist noch ein Rätsel. Eine Erklärung könnte sein, dass dies der Kernpore höhere Flexibilität verleiht und sie sich dadurch schneller anpassen kann.

---

Simple Grundstruktur hin oder her – dass Kernporen auf jeden Fall weit mehr sind als passive Kanäle, zeigen jüngste Forschungsergebnisse. Kürzlich konnte Martin Becks Arbeitsgruppe nachweisen, dass Kernporen sich zusammenziehen und weiten

können. „Vermutlich ist das eine Reaktion auf mechanische Belastung, die über die Kernmembran an die Porenproteine weitergegeben wird. Stellen Sie sich zum Beispiel eine Fresszelle vor, also eine ziemlich große Immunzelle, die sich in eine Blutkapillare zwängen muss. Durch den Druck auf die Zellmembran wird der Zellkern zusammengedrückt. Damit der Kern keinen Schaden nimmt und die Kernmembran nicht aufplatzt, muss der Druck ausgeglichen werden, und möglicherweise dienen die Kernporen als Druckventile.“ Denkbar ist auch, dass sich die kleinen Tunnel dabei wie Sprungfedern verhalten: Wenn die Zugkräfte nachlassen, ziehen sich die „Federn“ wieder zusammen. Mit finanzieller Unterstützung durch den Europäischen Forschungsrat (ERC) untersuchen die Forschenden aus Frankfurt derzeit, ob diese Vermutung zutrifft. Außerdem wollen sie herausfinden, wie genau es der Kernpore gelingt, ihren Durchmesser zu verändern, und ob geweitete Kernporen andere Frachten transportieren als enge.

## Viren im Zellkern

Zusammen mit Becks Kollegen Gerhard Hummer und seinem Team sowie der Gruppe von Hans-Georg Kräusslich an der Universität Heidelberg haben die Forschenden zudem entdeckt, wie HI-Viren ihr Erbgut in den Zellkern von Immunzellen einschmuggeln können. Die Erreger bestehen aus einem RNA-Molekül, das geschützt von einer kegelförmigen Kapsel aus Proteinen in die Zelle eindringt. Sobald sie drin sind, machen sie sich auf den Weg zum Zellkern. „Lange war unklar, wie das Kapsid an die Pore andockt und durch sie hindurchkommt. Das lag unter anderem daran, dass die Forschenden zum richtigen Zeitpunkt auf den richtigen Ort blicken mussten: Das Virus infiziert immer nur einen Teil der Zellen. Zudem besitzt jeder Zellkern Tausende Poren, durch welche das Virus eindringen könnte.“ Nach unzähligen Aufnahmen gelang schließlich ein Schnappschuss. „Eigentlich ist die Kapsel etwas zu groß für den Kanal. Auf unseren Bildern konnten wir erkennen,



dass sie sich dennoch in den Tunnel zwängen kann und dabei intakt bleibt.“ Aber warum gelingt es den Tentakeln der Pore nicht, den lebensgefährlichen Angreifer abzuwehren? Dirk Görlich's Team hat herausgefunden, dass der Grund dafür die Oberflächeneigenschaften der Viruskapsel sind. Sie ahmen die Eigenschaften von Importinen nach und werden daher von den Poren nicht abgewehrt. Außerdem dringt die Kapsel mit dem schmalen Ende voraus ein. Sie drängt sich also wie ein Keil in die Pore und zerstört dabei die Ringe.

„Kein Tier, keine Pflanze, kein Pilz kann ohne Kernporen leben. Und auch als Verteidigungsmechanismus gegen

Krankheitserreger sind sie extrem wichtig“, betont Martin Beck. „Es gibt also jede Menge Gründe, warum wir die Poren des Zellkerns noch besser verstehen sollten.“ Veränderungen an den Kernporen könnten zum Beispiel eine Ursache für die erhöhte Krankheitsanfälligkeit im Alter sein: Die Kernporen werden im Laufe des Lebens durchlässiger und gewähren mehr Unbefugten Zutritt zum Allerheiligsten der Zelle. Auch bei Krebserkrankungen, das zeigen neueste Studienergebnisse, scheinen die Struktur und das Verhalten der Kanäle verändert zu sein. „Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung könnten also dabei helfen, neue Therapien gegen Krebs zu entwickeln.“

Martin Beck ist zuversichtlich, dass die kommenden Jahre zahlreiche neue Erkenntnisse zu Kernporen zutage fördern werden – nicht zuletzt dank immer leistungsfähigerer Computer, künstlicher Intelligenz und verbesserter Probenpräparationstechniken. „Heute können wir beobachten, wie HIV in eine Kernpore eindringt – so etwas wäre vor fünfzehn Jahren noch völlig unmöglich gewesen. Zugleich ist auch das, was wir heute wissen, nur die Spitze des Eisbergs. Das Universum, das es in Zellen noch zu entdecken gibt, ist immer noch weitgehend unerforscht.“ ←

Den Forschenden ist es erstmals gelungen, ein HI-Virus beim Eindringen in den Kern einer Zelle zu filmen. Da die Kapsel des Virus etwas größer ist als der Porenkanal, muss sich der Erreger förmlich durch die Pore hindurchquetschen. Dabei sprengt er nacheinander die Ringe der Kernpore.

55

