

Wie Hefezellen ihren Fetthaushalt regulieren

Der Biochemiker Robert Ernst legt mit seiner Arbeitsgruppe eine wichtige Arbeit zur Regulation von Membranfetten vor.

Wichtige Forschungsergebnisse sprechen sich unter Fachkollegen meist herum, bevor sie publiziert worden sind. Doch selten steht der Autor solcher Aufsehen erregenden Publikationen erst am Anfang seiner akademischen Laufbahn. Und noch seltener hält ein renommierter Kollege das Ergebnis für so bedeutsam, dass er vorschlägt, dazu eine internationale Konferenz zu organisieren. Robert Ernst, Juniorprofessor am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften, hat diese dreifache Anerkennung seiner Fachkollegen erhalten – für eine Arbeit, welche die Regulation von Membranfetten der Hefe aufklärt.

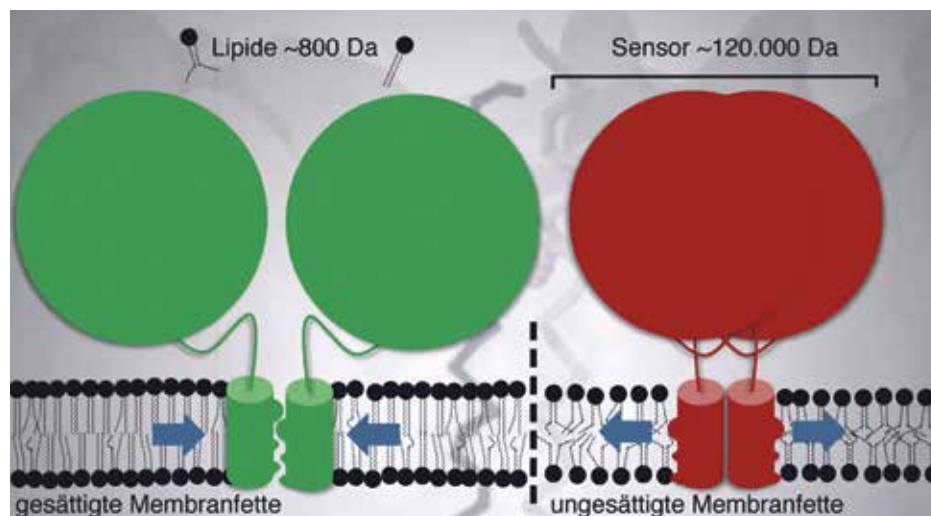
Mit seiner Arbeitsgruppe schlägt der Biochemiker eine Brücke zwischen den häufig getrennten Gebieten der Protein- und Lipidforschung, also der Eiweiß- und Fettforschung. Fette hatten es Robert Ernst schon während der ersten Jahre seiner Doktorarbeit an der Goethe-Universität angetan. Wenn er sie mit den Proteinen vergleicht, die häufig als präzise Maschinen beschrieben werden und die wie Uhrwerke funktionieren, dann sind Lipide der Schmierstoff: „Sie sind weich und unglaublich beweglich. Dadurch werden sie oft unterschätzt“, erklärt er. Das zeigt sich auch daran, dass die meisten Wissenschaftler die Struktur und Funktion der Proteine untersuchen, um daraus Strategien für die Behandlung von Krankheiten abzuleiten. Ein typisches Beispiel ist die Fehlfaltung von Proteinen, die zu dege-

nerativen Erkrankungen wie Alzheimer führen kann.

Übergewichtig, doch gesund?

Als Robert Ernst sich als Postdoktorand am renommierten Whitehead Institute for Biomedical Research in Cambridge, Massachusetts, mit Proteinfehlfaltungen beschäftigte, beobachtete er zum ersten Mal, dass Zellen, in denen die Reparaturmechanismen für solche fehlerhaften Proteine nicht mehr funktionieren, auch eine veränderte Fettregulation aufweisen. „Es ist allerdings wichtig, zwischen den Speicherfetten in unseren Fettpölsterchen und den Membranfetten zu unterscheiden“, betont Ernst. „Man kann übergewichtig und trotzdem gesund sein. Umgekehrt kann auch bei einem schlanken Menschen das Gleichgewicht des Membranfetts gestört sein.“ Einen Test gibt es dafür noch nicht, aber Robert Ernst hofft, dass in naher Zukunft neuartige Sensorsysteme entwickelt werden, um die klinische und standardisierte Analyse von Membranfetten zu ermöglichen.

Sobald das empfindliche Gleichgewicht zwischen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren in Membranfetten gestört ist, aktivieren Zellen Notfallprogramme. „Hormonproduzierende Zellen wie die Insulin produzierenden Beta-Zellen sind besonders anfällig. Eine dauerhafte Aktivierung der Notfallprogramme kann allerdings zum Zelltod führen und – je nach Zelltyp – Krankheiten wie Diabetes auslösen.“ Aber wie misst



Während eine Membran aus gesättigten Membranfetten den Sensor aktiviert (grün) und die Synthese ungesättigter Fettsäuren anregt, führt die lockere Packung der ungesättigten Membranfette zur Inaktivierung des Sensors. Dabei drehen sich die zylinderförmigen Messfühler in der Membran überaus leichtgängig gegeneinander, so dass ihre raue Oberfläche entweder nach innen (grün) oder nach außen (rot) zeigt. Der Kampf von David, einem Membranfett von 800 Dalton (1 Dalton entspricht der Masse von einem Wasserstoffatom), gegen Goliath, einem Sensor von 120.000 Dalton, wird durch kollektive Kräfte in der Membran (blaue Pfeile) entschieden. Grafik: Robert Ernst

und reguliert die Zelle das Verhältnis der Fettsäuren? Um diese Fragen zu klären, kam Robert Ernst 2012 vom Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden an die Goethe-Universität – mit einem Emmy Noether-Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Jetzt ist es ihm gelungen, einen zentralen Mechanismus in einer Signalkaskade aufzuklären, die Lipid- und Proteinforschung miteinander verbindet.

Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die Max-Planck-Gesellschaft haben die Arbeitsgruppen von Robert Ernst und Gerhard Hummer vom Max-Planck-Institut für Biophysik den Wirkmechanismus eines Membransensors identifiziert, der den Sättigungsgrad im Hefepilz misst. Die Wissenschaftler verwendeten einerseits gentechnische und biochemische Methoden. Andererseits simulierten sie die Bewegung von Membranfetten und die dabei wirkenden Kräfte über den Zeitraum von einigen Millisekunden durch umfangreiche molekuldynamische Simulationen.

Wie sie herausfanden, basiert der Mechanismus auf zwei zylinderförmigen Strukturen, die sich in biologischen Membranen aneinanderlagern. Sie besitzen je eine raue und eine glatte Oberfläche und drehen sich umeinander, wie wenn man zwei Finger in einen Kuchenteig steckt, um durch Drehen zu erfühlen, ob genug Butter darin ist. Da sich gesättigte Membranfette nicht ideal an die raue Oberfläche anlagern können, ungesättigte Fette diese allerdings bevorzugen, ändert sich die Struktur des Fettsensors, wenn ein hoher Anteil gesättigter Membranfette vorliegt. Diese Strukturänderung erlaubt es dann, die Synthese ungesättigter Fettsäuren zu aktivieren.

Anders gesagt: Wenn der Anteil der gesättigten Fettsäuren in Membranfetten zu hoch wird, kann die Zelle einen Teil davon in ungesättigte Fettsäuren umwandeln, bis das Gleichgewicht wieder hergestellt ist. Was Robert Ernst dabei fasziniert, ist, dass kleine und überaus flexible Lipid-Moleküle mittels geringster Kräfte eine dramatische Strukturänderung des Sensors (ein Protein) hervorrufen kann, obwohl dieser mehr als hundertfach größer ist. Der Vergleich mit

David, der mit seiner Steinschleuder den Riesen Goliath besiegt, liegt nahe. Doch vermutlich wird das bindende Protein dabei durch das Kollektiv der Membranfette unterstützt, die durch Selbstorganisation eine übergeordnete Struktur bilden.

„Diese Erkenntnis ist ein Türöffner für viele weitere Studien“, prognostiziert Robert Ernst. „Mit dem Wissen über diesen subtilen Mechanismus im Hefepilz können

BUTTER IST BESSER ALS MARGARINE

Fett ist nicht generell schlecht, wie das Sortiment fettarmer Produkte im Supermarkt vermuten lässt. Fette sind sogar essentiell für das Überleben unserer Zellen. Sie bilden das Grundgerüst der biologischen Membranen, grenzen die Zelle nach außen hin ab und unterteilen sie nach innen in Funktionseinheiten. Speicherfett ist nicht so gefährlich wie aus dem Gleichgewicht geratene Membranfette. Ob und wie man diese durch Ernährung gezielt beeinflussen kann, ist derzeit nicht bekannt. Nur eines lässt sich definitiv sagen: Trans-ungesättigte Fettsäuren sind gefährlich, weil der Körper sie nicht – wie gesättigte Fettsäuren – in ungesättigte umwandeln kann. Kurz: Butter ist besser als Margarine.

wir jetzt zielgerichtet nach weiteren Sensoren suchen, welche die Produktion und Verteilung verschiedenster Fettsäuren und Cholesterin in unserem Körper überwachen und kontrollieren.“ Das wird auch ein Thema auf der eingangs erwähnten Konferenz sein. Die Organisatoren erwarten von diesem Zusammentreffen nichts Geringeres, als dass die vielfältigen Funktionen der Membranfette künftig unter einem neuen Blickwinkel gesehen werden. Eines der nächsten Ziele für die klinische Anwendung sehen sie darin, Hormone produzierende Zellen gezielter unterstützen zu können.

Anne Hardy

ANZEIGE

SpardaGiro

MEIN GIRO_{Euro}

Einfach und original!
Mehr als 100 Jahre das Konto für Hessen.



Einfach kostenlos. ✓
Vielfache Vorteile. ✓
Das SpardaGiro. ✓
Einfach eröffnen! ✓

Denn Einfach kann mehr:
www.sparda-hessen.de/giro

Sparda-Bank

Sparda-Bank Hessen eG ■ Osloer Straße 2 · 60327 Frankfurt am Main
Weitere Filialen erfahren Sie im Internet unter www.sparda-hessen.de und unter Fon 069/75 37-0.