

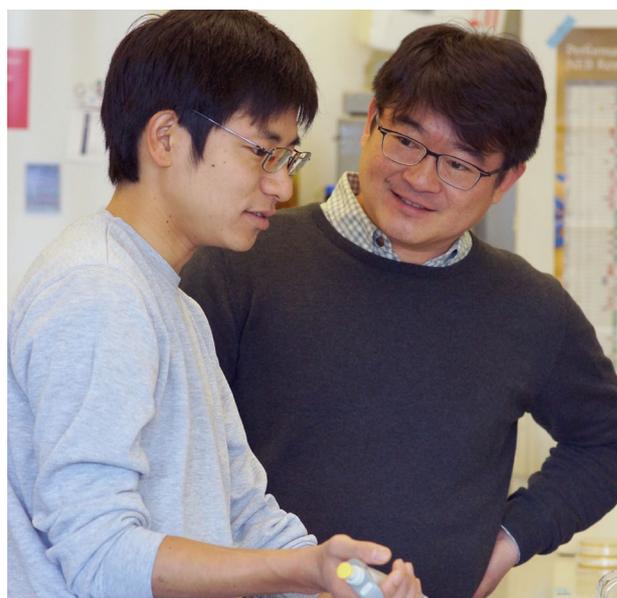
Natürliche Nanomaschine verstehen lernen

SNI-Team erhält erstmals Einblick in komplexe Poren des Zellkerns

Der Nobelpreis für Chemie im Jahr 2016 wurde für den Entwurf und die Synthese einer Nanomaschine vergeben. Auch der Argovia-Professor Dr. Roderick Lim untersucht bereits seit Jahren eine Nanomaschine – den Kernporenkomplex – unter anderem mit dem Ziel diese Erkenntnisse für den Bau von Nanomaschinen einzusetzen. Im Mai des Jahres 2016 veröffentlichte Lim erstmals einen Film über die dynamischen Abläufe in einem natürlichen Kernporenkomplex in «Nature Nanotechnology»^{*}. Mithilfe eines Hochgeschwindigkeits-Rasterkraftmikroskops war es dem SNI-Doktoranden Yusuke Sakiyama aus dem Lim-Team gelungen, als Erster den wertvollen Einblick in die Funktionsweise des Kernporenkomplexes aufzunehmen und damit die von Lim aufgestellte Hypothese über die Funktionsweise der Kernporenkomplexe zu bestätigen.

Natürliche Nanomaschine als molekulare Filter

In den Zellen höherer Lebewesen sind zahlreiche perfekt funktionierende Nanomaschinen am Werk. Es gibt kleine Fabriken, die Energie liefern oder die unterschiedlichsten Verbindungen herstellen. Daneben existieren winzige Motoren, die als Antrieb fungieren und ganze Transportsysteme, die dafür sorgen, dass die richtigen Substanzen in die verschiedenen Bereiche der Zelle gelangen. Eines dieser ausgeklügelten Transportsysteme ist der Kernporenkomplex. Zahlreiche dieser ganz besonderen Poren, die als effektive molekulare Filter dienen, kontrollieren den Austausch von Verbindungen zwischen dem Zellkern und dem umgebenden Zytoplasma. Wasser und kleinere Moleküle können bei einem Konzentrationsgefälle aufgrund von Diffusionsvorgängen diese Barriere passieren. Den meisten grösseren Molekülen wird der Eintritt in den Zellkern jedoch verwehrt. Nur wenn sie bestimmte Funktionen im Kern erfüllen, können sie über die Bindung an Importproteine in den Zellkern gelangen.



^{*} Yusuke Sakiyama, Adam Mazur, Larisa E. Kapinos and Roderick Y.H. Lim
Spatiotemporal dynamics of the nuclear pore complex transport barrier resolved by high-speed atomic force microscopy
Nature Nanotechnology (2016), doi: 10.1038/nnano.2016.62

Verantwortlich für den Transport und die Selektion sind bestimmte Proteine in der Pore – FG Nups genannt (Phenylalanin-Glycin Nukleoporine). Sie bilden die molekulare Barriere, die nur spezifische Moleküle passieren lässt. Der Aufbau der Kernporen ist seit langem bekannt. Jedoch war bisher immer noch nicht ganz klar, wie die FG Nups arbeiten und wie sie dafür sorgen, dass grössere Moleküle die Pore nicht passieren können.

Neue Erkenntnisse dank Hochgeschwindigkeits-AFM

Roderick Lim hat mit seinem Team im Jahr 2016 nun ganz neue Einblicke in die Funktionsweise der Kernporenkomplexe erhalten. Mithilfe eines Hochgeschwindigkeits-Rasterkraftmikroskops (Hochgeschwindigkeits-AFM) konnten Yusuke Sakiyama (Doktorand der SNI-Doktorandenschule im Labor von Roderick Lim) und Adam Mazur (Research IT des Biozentrums) erstmals live beobachten, wie der Transport von Molekülen durch die Kernpore abläuft und dieses sogar in einem kurzen Film festhalten.

Die Forscher untersuchten dazu die vergleichsweise grossen Kernporen eines Frosches. Der Durchmesser des zentralen Porenkanals beträgt allerdings auch hier gerade einmal 40 Nanometer. «Es ist einfach phantastisch, dass wir heute in der Lage sind, natürliche Lebensvorgänge auf der Nanometerskala in Echtzeit zu beobachten und so endlich Einblicke erhalten, auf die wir bereits seit Jahren hingearbeitet haben», schwärmt Roderick Lim.

Schwingende Tentakel als Barriere

Schon bei den ersten Aufnahmen fiel den Forschern auf, dass einige Poren durch Moleküle, welche die Pore gerade passierten «verstopft» waren. Für ihre genaueren Studien betrachtete das Lim-Team dann «offene» Poren ohne im zentralen Porenkanal feststeckende Moleküle. Für die Filmaufnahmen machten die Wissenschaftler etwa alle 100 Millisekunden ein Bild der untersuchten Pore und

schnitten diese Einzelaufnahmen zusammen. Sie konnten so beobachten, dass sich die Anordnung und Struktur der FG Nups ständig änderte. Die FG Nups verhielten sich wie Tentakel, sie ragten in die Pore hinein, verlängerten sich und verknäulten sich zu kurzlebigen Kondensaten im zentralen Porenkanal. Zu keinem Zeitpunkt der Messungen war die Anordnung der FG Nups gleich, obwohl die jeweiligen Ansatzpunkte an der Porenwand identisch blieben. Zwischendurch bildeten die FG Nups auch siebähnliche Strukturen. Dabei handelt es sich aber nicht um einen statischen Zustand, wie dies teilweise in der Literatur beschrieben wird.

«Die Schnelligkeit dieser dynamischen Bewegungen entscheidet darüber, welche Moleküle die Pore passieren können», interpretiert Roderick Lim. «Die FG-Nups bewegen sich schneller als grosse Proteine und versperren ihnen so den Zugang zum Kernporenkomplex. Kleine Moleküle sind hingegen flinker und können daher die Barriere der FG Nups überwinden.»

Immer noch Fragen offen

Die Aufnahmen unterstützen die Hypothese von Roderick Lim, dass nicht die statische Anordnung der FG Nups entscheidend für den Transport ist, sondern ihre dynamische Formveränderung. Diese ersten Filmaufnahmen der Kernporenkomplexe sind wirklich spektakulär und haben einige Fragen beantwortet. Noch zeigen sie jedoch nicht, wie grosse Moleküle die Barriere der FG Nups überwinden. «Aber wir sind zuversichtlich, dass wir mit weiteren Studien auch darauf eine Antwort finden», bemerkt Rod Lim.

Wenn die Wissenschaftler wissen, wie die selektiven Transportsysteme funktionieren, eröffnet dies ganz neue Möglichkeiten, um ähnliche Nanomaschinen synthetisch herzustellen und beispielsweise in winzige molekulare Fabriken einzubauen.