

QUANTENSPRUNG

Notwendigkeit oder Zufall?

Sie werden sich vielleicht noch an die merkwürdigen Gestalten in der Mos Eisley Cantina in der Piratenstadt auf dem Planeten Tatooine im Film „Krieg der Sterne“ erinnern. In dieser Bar fing ein Alien mit dem Namen Ponda Baba einen Streit mit Luke Skywalker an, woraufhin ihm Obi-Wan Kenobi den Arm mit dem Lichtschwert abschlug.

Obwohl der aggressive Alien und die anderen Besucher in der intergalaktischen Bar von ganz verschiedenen Universen stammten, sahen sie doch alle ziemlich menschenähnlich aus. Sie hatten meistens zwei Arme, zwei Beine und zwei Augen. Sie waren etwa menschengroß und bilateralsymmetrisch – ihre linke und rechte Seite waren also gleich gebaut.

Was sagt uns das darüber, wie man sich Leben in anderen Welten vorzustellen hat? Wahrscheinlich gar nichts, außer, dass schließlich Schauspieler in die Kostüme passen mussten und dass die Kostümbildner von George Lucas auch nur endlich viel Fantasie haben.

Aber der Paläontologe Simon Conway Morris, dessen Buch jetzt unter dem Titel „Jenseits des Zufalls – wir Menschen im einsamen Universum“ auf Deutsch erschien, vertritt die These, dass Lebensformen auf anderen Planeten notwen-



AXEL MEYER

Professor für Evolutionsbiologie, Konstanz

Die Anstandsdamen der Eiweiße

Chaperone sorgen dafür, dass Proteine sich richtig falten – und sind damit Hoffnungsträger für die Alzheimer-Forschung

SUSANNE DONNER | DÜSSELDORF

Es gibt fast keinen Abend, an dem das Ehepaar Hartl nicht lebhaft über Anstandsdamen diskutiert. Die Definition des Wortes hat Franz-Ulrich Hartl parat: „Eine Anstandsdame hindert unreife Menschen daran, sich zu einer unerwünschten Aktion zusammenzufinden.“ Allerdings sprechen er und seine Frau Manajit Hayer-Hartl nicht über lüsterne Jugendliche, sondern über ein spannendes Feld der Biochemie, auf dem sie gemeinsam am Max-Planck-Institut in München forschen: In jeder Körperzelle tummeln sich molekulare Anstandsdamen, sogenannte Chaperone, die darüber wachen, dass Eiweiße richtig gefaltet werden.

Gefährliche Klumpen im Hirn

Meist mutet die dreidimensionale Struktur der Proteine für das menschliche Auge wie ein wirres Knäuel an; in Wahrheit hat es aber eine exakt definierte Form. „Ein Eiweißfaden hat Milliarden Möglichkeiten, sich zu falten. Aber nur eine einzige Form ist richtig“, sagt Hartl. Missrät das Origami in der Zelle, sind die fehlgefalteten Eiweiße im schlimmsten Fall nicht nur unnützlich, sondern sogar schädlich: Sie machen krank.

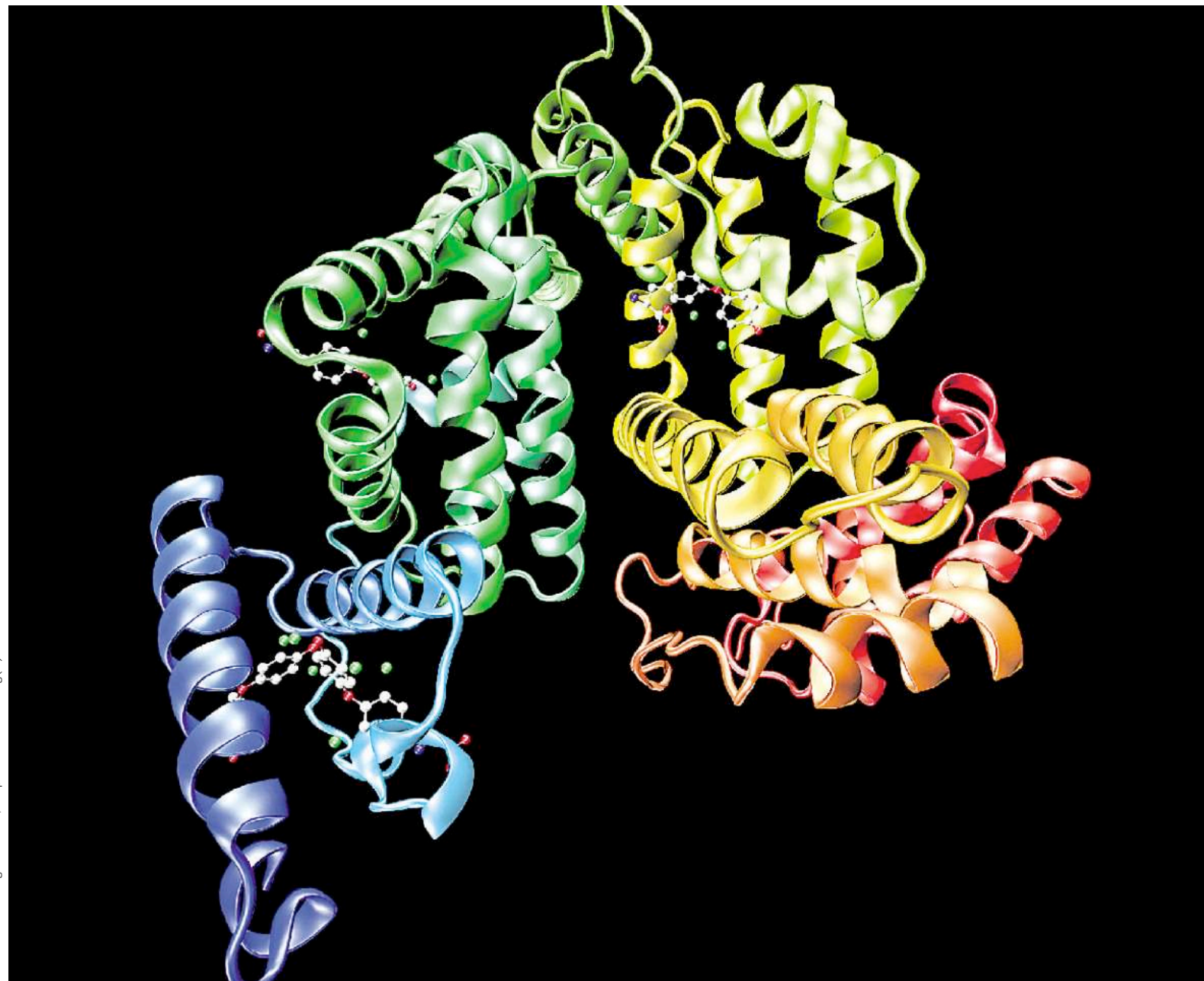
Fehlgeformte Proteinklumpen sind beispielsweise bei der Alzheimer'schen Erkrankung und bei der Parkinson-Krankheit maßgeblich am Vergessen beteiligt. Ebenso entstehen beim Nervenleiden Chorea Huntington, auch Veitstanz genannt, krankhafte Eiweiße in den Neuronen. Schon früh ahnte man einen Zusammenhang zwischen den unkoordinierten Bewegungen der Betroffenen und den Proteinklumpen oder „Plaques“ und nannte sie deshalb „Huntingtin“.

Falsch gefaltete Proteine tauchen auch bei der Lungenerkrankung Zystische Fibrose auf. Nicht zuletzt wird der Rinderwahnsinn bei Kühen von fehlerhaft angeordneten Eiweißen ausgelöst. „Ohne die molekularen Anstandsdamen gäbe es keine funktionsfähigen Proteine. Damit gäbe es keine lebenden Zellen und kein Leben“, führt Hartl aus.

Aus diesem Grund sind die Pharmafirmen neuerdings ebenfalls auf die Welt der Anstandsdamen aufmerksam geworden. „In den USA laufen große Forderungen in den Forschungslabors, um Substanzen zu finden, die die Chaperonaktivität beeinflussen“, berichtet Hartl. Diese Stoffe könnten eines Tages der Altersdemenz vorbeugen oder abhelfen. Bis es erste Arzneien gibt, werden allerdings noch Jahre vergehen.

Eine wenig vielversprechende Substanz wurden gerade erst entdeckt: Das Krebsmedikament Geldanamycin trägt zum Beispiel dazu bei, dass die Konzentration der Chaperone in der Zelle auf das Drei- bis Vierfache ansteigt. Erich Wanker vom Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin in Berlin konnte gemeinsam mit Franz-Ulrich Hartl in Zellkulturen beobachten, wie Geldanamycin mehrere Klumpen aus Huntingtin auflösen vermag.

„Die Substanz kann die Fehlfaltung von Eiweißstoffen sehr effizient verhindern“, schildert Wanker. Inwiefern diese Entdeckung von medizinischem Nutzen sein wird, ist jedoch ungewiss. Noch ist unklar, ob Geldanamycin die Blut-Hirn-Schranke passiert und ins menschliche Gehirn vordringen kann. Dort reichern sich jedoch die meisten fehlgefalteten



Das Chaos hat Methode: Spiralen und andere feste Strukturen machen aus dem Eiweißfaden ein fertiges Protein. Das Bild zeigt das Humane Serumalbumin.

Proteine bei Alzheimer, Parkinson oder Chorea Huntington an.

Wankers Hoffnungen konzentrieren sich vielmehr auf eine seiner jüngsten Entdeckungen: Ein Inhaltsstoff aus grünem Tee, das Epigallocatechin-3-gallat, kann ebenfalls fehlgefaltete Ablagerungen bei Parkinson und Alzheimer beseitigen. Im Reagenzglas konnte er verfolgen, wie sich die giftigen Eiweißplaques in kugelige, harmlose Knäuel verwandelten. Diesen Vorgang beschreibt er in der aktuellen Ausgabe von „Nature Structural and Molecular Biology“.

Besonders erstaunlich ist: Das Gallat ist zwar kein Chaperon, verhält sich aber wie eines. „Es ist das erste chemische Chaperon“, freut sich Wanker über die Entdeckung. Der Bestandteil aus grünem Tee kann auch die tödlichen Huntingtin-Ablagerungen in der Galle entfernen. Das Gallat könnte sich daher als wertvolle Arznei entpuppen. „Wir hoffen, dass wir weitere synthetische Anstandsdamen finden werden, die sich auch als Medikament eignen könnten“, sagt Wanker.

Als Franz-Ulrich Hartl vor Jahren die Funktion der Anstandsdamen erkannte, ahnte er noch nichts von ihrer therapeutischen Bedeutung. Mittlerweile kennen die Biochemiker mehr als zehn verschiedene Arten von Chaperonen. Viele von ihnen tragen das Kürzel Hsp in ihrem Namen – für „heat shock protein“, Hitzeschockprotein, weil Zellen auf Hitze mit einer verstärkten Chaperon-Produktion reagieren.

Hartl spricht von einem Netzwerk der Proteinqualitätskontrolle,

für das die Zellen keinen Aufwand scheuen. Die Anstandsdamen verbrauchen nämlich beträchtliche Mengen an Energie.

Wenn sich ein Eiweißfaden trotz aller Mühen partout nicht in die passende Form biegen lassen will, können die Chaperone sogar seine Entsorgung in die Wege leiten. Sie holen die Müllabfuhr der Zellen, die Proteasomen, herbei. Diese Schreddermaschinen häckseln fehlgefaltete Proteine kurzerhand klein. „Wir Forscher hätten nichts Besseres erfinden können als dieses System der Anstandsdamen. Es ist mit das Faszinierendste, was es an zellulären Mechanismen gibt“, schwärmt Hartl.

Beit die Frage, weshalb dieses ausgefeilte System überhaupt versagen kann. Bis heute ist die Antwort Gegenstand laufender Forschung. Immerhin wissen die Biochemiker

inzwischen, dass die Fehlfaltung von Proteinen etwas Alltägliches, keineswegs etwas Besorgniserregendes ist. „Jede Sekunde passieren Fehler. Aber bei Stress, Hitze oder Fieber sowie beim Einwirken von bestimmten Chemikalien schleichen sich mehr Fehler ein als sonst. Um die Balance zu halten, werden in den Zellen dann auch mehr Chaperone gebildet“, erklärt Bernd Bukau vom Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg.

Er befasst sich mit der Funktion der Chaperone, fehlgefaltete Proteine zu binden und die Fehler zu korrigieren.

Molekularer Donut

Erst Ende Mai berichtete er im Fachblatt „Nature Structural Molecular Biology“ über ein Chaperon der Hsp100-Familie, das die Form eines Donuts hat und gemeinsam mit

Hsp70 falsch verknäuelte Proteine aufröseln kann, indem es diese durch die Öffnung des Donuts zieht. „Das ist, als würden wir eine verhedderte Spaghetti durch den Mund saugen und auf diese Weise entknäueln“, erklärt Bukau. Mit solchen Korrekturfunktionen können Chaperone binnen Minuten krankhafte Proteinklumpen auflösen, wie er im Reagenzglas beobachten konnte.

Mit zunehmendem Alter eines Menschen ermüden die Anstandsdamen jedoch. In den Zellen tauchen mehr und mehr fehlgefaltete Proteine auf. Das ist auch der Grund, weshalb Alzheimer und Parkinson meist erst jenseits des 60. Lebensjahres auftreten. Allerdings hält eine kalorienarme Kost die Chaperone länger fit. Aus diesem Grund fällt das Abendessen beim Ehepaar Hartl schon mal spartanisch aus – den Anstandsdamen zuliebe.

Wie die molekularen Aufpasser unsere Zellen schützen

Spontane Faltung

An den Proteinfabriken, den Ribosomen, werden die Eiweiße zunächst in ungefalteter Form gebildet. Erst die Chaperone lassen sie zusammenschleppen. Die richtige Form hat ein Protein, wenn alle seine wasserabweisenden Bausteine ins Innere weisen und die wasserliebenden Teile nach außen. Weil es Millionen von Faltungsmöglichkeiten gibt, verhilft das Chaperon dem frischgebakenen Protein sozusagen zu einem Sechser im Lotto.

Die Faltung selbst ist aber ein spontaner Vorgang, allein dadurch getrieben, dass die wasserabweisenden Teile sich ins Innere des Proteins kehren wollen.

Knäuel mit System

Es gibt verschiedene Arten von Chaperonen. Hsp70 ist das wichtigste unter ihnen; es kommt in nahezu allen Zellen vor. Es bindet neue Eiweißketten an ihren wasserabweisenden Stellen, so dass sie nicht mit anderen Molekülen verklumpen. Dann lässt es sie wieder

frei, behält sie aber in seiner Nähe. Für einige Sekunden hat das Protein Zeit, sich zu falten. Gelingt dies nicht und ragen die wasserabweisenden Gruppen weiterhin nach außen, dann schnappt das Chaperon sich erneut das Eiweiß. Die Anstandsdamen greifen so lange nach den Proteinen, bis die das richtige Knäuel gebildet haben.

Topf und Deckel

Ähnlich, aber noch ausgeklügelter agieren die Verwandten von Hsp70, die

Chaperone Hsp60 und Hsp10. Hsp60 bildet eine Art Kochtopf und Hsp10 den dazu passenden Deckel. In diesem Kochtopf werden Eiweißfäden gefangen wie eine einzelne Spaghetti, damit sie nicht miteinander verklumpen. Dieses Kochtopf-Deckel-System wird vor allem für große, komplexe Proteine gebraucht, die mehrere Minuten beanspruchen, bis sie in der richtigen Form gefaltet sind – etwa die Bausteine des Zellgerüsts, die Proteine Actin und Tubulin.

Leben zwischen Fisch und Vierbeiner

Ein gut erhaltenes Fossil aus Lettland soll die Lücke zwischen Wasser- und Landleben schließen

DÜSSELDORF. Die Fische sind womöglich früher zu Vierbeinern geworden und an Land gegangen als bisher angenommen. Das schreibt eine schwedische Forschergruppe in der aktuellen Ausgabe von „Nature“.

Die Paläontologen um Per Ahlberg von der Universität von Uppsala beschreiben ein gut erhaltenes Fossil der Art „Ventastega curonica“, das sie in Lettland gefunden haben. Ventastega ist eine Art Übergangsform zwischen dem Fisch Tiktaalik und primitiven Vierbeinern wie Acanthostega und Ichthyostega.

Ventastega, so schreiben die Forscher in „Nature“, sei der primitivste Vierbeiner des Devons, von dem es noch größere Überreste gebe. Die Entdeckung des lettischen Fossils soll die Lücke zwischen den Fischen und den vierbeinigen Landlebewe-

sen weiter verkleinern. Offenbar hat sich die Gruppe primitiver Vierbeiner schon früher aufgespalten, als man bisher angenommen hatte.

In der Wahrnehmung der Wissenschaftler bestand die Gruppe der primitiven Vierbeiner viele Jahrzehnte lang nur aus dem „vierbeinigen Fisch“ Ichthyostega und wenigen Fragmenten von Acanthostega. Erst in den vergangenen zwanzig Jahren wuchs sie um mehrere Arten an – die meisten von ihnen kennt man jedoch nach wie vor nur dank fossiler Fragmente, etwa Bruchstücken von Kieferknochen. „Wir wissen weniger über den Wandel vom Fisch zum Vierbeiner, als die bekannte Artenzahl vermuten lässt“, schreiben Ahlberg und seine Kollegen.

Von Ventastega wusste man bisher so wenig wie von vielen anderen



So könnte Ventastega curonica ausgesehen haben. Unten im Bild: der Schädelknochen des frühen Vierbeiners.

Arten. Anhand des lettischen Fossils konnten die Forscher nun feststellen, dass die Tiere bereits die Kieferkonstruktion eines Vierbeiners hatten, aber noch einige fischartige Merkmale mit sich herumtrugen, die Ichthyostega und Acanthostega fehlen.

„Unsere Analysen zeigen nicht nur, dass Ventastega aus dem Frasnium stammt, sondern auch, dass ein großer Teil der primitiven Vierbeiner bereits in dieser Zeit entstanden ist“, schreiben die Forscher. Das Frasnium ist ein früher Abschnitt des Oberdevons, das vor 385 Millionen Jahren begann und vor etwa 360 Millionen Jahren endete. Im Devon breiteten sich zunächst sowohl die Fische als auch die Landpflanzen aus: Zum Ende dieses Zeitalters tauchten dann die ersten einfachen Vierbeiner an Land auf.

Der Atlantik schluckt Ozon

In den tropischen Regionen des Ozeans verschwindet auch das Treibhausgas Methan

DÜSSELDORF. Der tropische Atlantik ist offenbar eine sogenannte „Senke“ für Treibhausgas, schreiben britische Klimaforscher in „Nature“. In der Atmosphäre über dem Ozean wird bis zu 50 Prozent mehr Ozon abgebaut als bisher angenommen. Gleichzeitig verschwindet dort auch das Treibhausgas Methan.

Während Ozon in den oberen Schichten der Atmosphäre als Filter dient, der die Erde vor schädlicher UV-Strahlung von der Sonne schützt, ist es in unteren Luftschichten eher problematisch: Es wirkt als Atemgift und als Treibhausgas, das die Klimaerwärmung vorantreibt.

„Fürs Erste ist es eine gute Nachricht, dass mehr Ozon und Methan abgebaut werden als erwartet“, sagt deshalb Alastair Lewis. Er und seine Kollegen von den Universitäten von

Leeds und York und vom Nationalen Zentrum für Atmosphärenforschung nutzen eigens entwickelte Geräte, um die Luft über dem tropischen Atlantik bei den Kapverdischen Inseln zu untersuchen. Sie fanden die Chemikalien Brom und Jod, die im Sprühnebel des Ozeanwassers entstehen oder vom Phytoplankton ausgestoßen werden. Sie greifen das Ozon an und zersetzen es. Dabei entsteht ein Molekül, das Methan spaltet.

Zum ersten Mal wurde in der Region eine Langzeitmessung durchgeführt, denn bislang war die Atmosphäre über dem offenen Meer unzugänglich gewesen. Die Forscher hoffen, mit ihren neuen Daten Klimamodelle verbessern zu können.

„Diese Studie erinnert uns daran, dass Messungen und Experimente unersetzlich sind, wenn wir die Atmo-

sphäre verstehen wollen“, sagt John Plane von der Universität von Leeds. „Diese Produktion von Brom und Jod mitten auf dem Ozean bedeutet, dass die Zersetzung von Ozon über dem Meer ein globales Phänomen sein könnte.“

Global oder nicht, vermutlich ist das System empfindlich. Und so schränkt Alastair Lewis die gute Nachricht gleich ein wenig ein: „Wir können uns nicht darauf verlassen, dass der tropische Atlantik eine permanente „Senke“ für Ozon bildet. Die Atmosphäre ist hier in einer empfindlichen Balance – es braucht nur ein wenig mehr Stickoxide von fossilen Brennstoffen, die mit dem Wind aus Europa, Westafrika oder Nordamerika hierhergetragen werden, um die Gegend von einer Ozonsenke in eine Ozonquelle zu verwandeln.“ *tiw*

UNSERE THEMEN
MO ÖKONOMIE
DI ESSAY
MI GEISTESWISSENSCHAFTEN
DO NATURWISSENSCHAFTEN
FR LITERATUR

Im Menschen steckt ein Abenteurer

DÜSSELDORF. Im menschlichen Gehirn gibt es eine Region für die Abenteuerlust. Das haben Forscher am University College in London herausgefunden.

Die Wissenschaftler zeigten ihren Probanden Bilder, die ihnen bekannt waren. Jedes dieser Bilder war mit einer bestimmten Belohnung verknüpft; im Verlauf der Untersuchung konnten die Probanden überlegen, welches Bild für sie die beste Wahl war. Zwischen die bekannten Bilder mischten die Forscher jedoch auch unbekannte Objekte. Wann immer sie das taten, stellten sie fest, dass die Testpersonen eher eine dieser neuen, unbekannteren Optionen wählten.

Während des Experiments, dessen Ergebnisse in der Zeitschrift „Neuron“ veröffentlicht wurden, maßen die Forscher den Blutfluss im Gehirn ihrer Probanden mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT). Dabei fanden sie heraus, dass eine Region besonders aktiv war, wenn die Testpersonen ein unbekanntes Objekt wählten: das ventrale Striatum, das zu den evolutionär älteren Teilen des Gehirns gehört. Die Forscher um Bianca Wittmann vermuten, dass die Tendenz, unbekannte Objekte bekannten Dingen vorzuziehen, bei vielen Tieren vorkommt.

„Neue und ungewohnte Erfahrungen zu machen ist ein grundlegendes Verhaltensmuster bei Menschen und Tieren“, sagt Wittmann. „Es ist natürlich sinnvoll, neue Optionen zu testen, denn sie könnten auf lange Sicht von Vorteil sein.“ Ein Tier etwa, das sich in neue Gegenden begeben, könne zum Beispiel bessere Nahrungsquellen auffind.

Wenn wir eine gute Wahl treffen oder etwas tun, das sich als nützlich erweist, schüttet das Gehirn Botenstoffe wie Dopamin aus. Diese „Belohnung“ hilft uns zu lernen, welche Verhaltensweisen gut oder schlecht sind. Das ventrale Striatum, das im Experiment so stark reagierte, gehört zu diesem Belohnungssystem. Vermutlich, so glauben die Forscher, spielt auch hier das Dopamin eine Rolle.

Die Lust auf Neues kann natürlich auch Nachteile haben. Marketingfirmen machen sich das Verhalten längst zunutze, indem sie alte Produkte in neuen Verpackungen präsentieren. „Das birgt natürlich die Gefahr, sozusagen ‚alten Wein in neuen Schläuchen‘ zu bekommen“, sagt Wittmann.

Ihr Kollege und Coautor Nathaniel Daw sieht noch ganz andere Nachteile des abenteuerlustigen Verhaltens: „Die Belohnung für Neues kann hilfreich sein, wenn wir komplexe, unsichere Entscheidungen treffen müssen, aber sie hat auch eine Kehrseite“, erklärt er. „Das Verhalten könnte eine Rolle spielen, wenn es um Spielsucht oder Drogensucht geht. Beides hängt mit Fehlfunktionen bei der Dopaminausschüttung zusammen.“ *tiw*