

Bis zu 1000 verschiedene Lipide treten in einer Zelle auf. Dennoch sind Lipide **die unterschätzten Bausteine des Lebens**. LipidX will das ändern.



Projektleiterin Gisou van der Goot freut sich: «Ohne SystemsX.ch hätten wir uns dieses Massenspektrometer nicht leisten können».

Photo thm

Thomas Müller
Epalinges. Die Hülle von Zellen ist in vieler Hinsicht eine *Terra incognita* der biologischen Forschung geblieben. Dies trotz der Tatsache, dass Biologen die Zellen seit der Erfindung des Mikroskops im Auge haben. Das Interesse hat sich jedoch überwiegend auf die Proteine und die Erbsubstanz DNA konzentriert, auf erstere, weil dort das Leben stattfindet, auf letztere, weil dort die Information, das Genom, drinsteckt.

Es gibt noch einen dritten Grund, warum DNA und Proteine im Vordergrund standen und stehen: sie sind vergleichsweise einfach zu untersuchen. Lipide hingegen, die Bausteine der Plasmamembran sind experimentell nur schwer zugänglich. Ihre chemische Struktur – sie bestehen aus zwei hydrophoben Fettsäure-Schwänzen und einem hydrophilen Kopf – verleiht ihnen viele Freiheitsgrade. Kristallisieren wie

die Proteine und die DNA lassen sie sich nicht. Leben aber wäre ohne sie nicht möglich, denn erst Lipide machen eine Zelle zur Zelle, indem sie das Zellinnere von der Umwelt trennen. Die Zellhülle, die sie bilden, ist allerdings nicht starr wie eine Wand, sondern eine Doppelmembran, die sich wie eine zweidimensionale Flüssigkeit verhält, ähnlich wie ein Ölfilm auf Wasser.

1000 verschiedene Typen

«Um eine Doppelmembran zu bauen, würde ein einziger Lipidtyp genügen», erklärt Gisou van der Goot, «Zellen weisen aber bis zu 1000 verschiedene Lipide auf. Von den allermeisten haben wir keine Ahnung, für was sie da sind.» Dieser Mangel soll behoben werden. Die Ingenieurin und Biophysikerin ist Professorin am Global Health Institute der ETH Lausanne und leitet LipidX, ein Forschungs-, Entwicklungs- und Tech-

nologieprojekt von SystemsX.ch. Insgesamt 14 Forschungsgruppen an sechs Schweizer und einer ausländischen Hochschule haben sich aufgemacht, die riesigen weissen Flecken auf den Hüllen der Zellen zu beseitigen.

Lotsen in der Zelle

Lipiden geht zu Unrecht der Ruf nach, sie seien nicht mehr als die Backsteine der Zellwand, unverzichtbar, aber uninteressant. Aber eigentlich ist schon länger klar, dass es sich um äusserst intelligente «Wände» handelt. Lipide trennen nicht nur das Zellinnere von der Umwelt und unterteilen die Zelle in Kompartimente. Gewisse Lipide strukturieren mit Hilfe von so genannten Mikrodomänen die Doppelmembranen und erlauben so, dass in einer Zelle verschiedene Reaktionen an unterschiedlichen Orten und zu unterschiedlichen Zeiten ablaufen können. Andere lotsen die in der Plasmamembran schwimmenden Eiweisse an ihren Einsatzort, wo wieder andere diesen Membranproteinen helfen, ihren Job zu machen.

Resistenz gegen Sauerstoffmangel

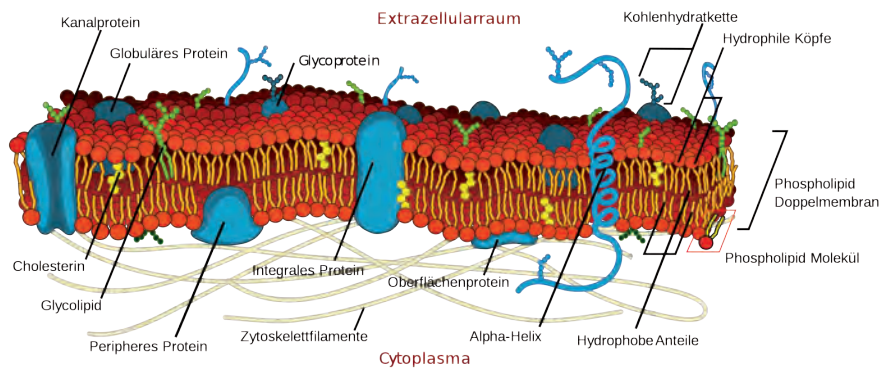
Damit nicht genug. Wie sich neuerdings herauskristallisiert, nehmen Lipide neben strukturbildenden und Helferdiensten auch unmittelbar physiologisch wichtige Aufgaben wahr. In einer kürzlich im amerikanischen Wissenschaftsmagazin «Science» veröffentlichten Arbeit zeigen die beiden LipidX-Forscher Howard Riezman und Jean-Claude Martinou, beide Professoren an der Universität Genf, am Beispiel des Fadenwurms, dass Lipide bei der Widerstandsfähigkeit von Tieren gegenüber Sauerstoffmangel eine wichtige Rolle spielen. Entscheidend für den Schutz ist die Länge der Fettsäure von so genannten Ceramiden, einem weiteren lebenswichtigen Lipid.

Zu ihrer Erkenntnis kamen Riezman und Martinou dank der Lipidomik. Analog zur Genomik und der Proteomik, die auf systematische Weise Gene und Eiweisse von Zellen katalogisieren, zielt die Lipidomik darauf ab, alle Lipi-

de zu charakterisieren, welche unsere Zellen enthalten oder selbst produzieren.

Nur dank SystemsX.ch möglich

Die noch junge Technologie steht im Zentrum von LipidX. «Wir wollen eine Karte herstellen, aus der hervorgeht, welche Lipide wo in der Zelle vorkommen und was sie dort tun», umreist Gisou van der Goot eines der Hauptziele von LipidX. In einer Reihe von Modellorganismen wie Hefe, Fruchtfliege, Fadenwurm, aber auch in Wirbeltierzellen sollen systematisch sämtliche circa 400 Gene untersucht werden, die mit dem Lipid-Stoffwechsel zu tun haben. Dazu fertigen die Wissenschaftler Mutanten, in denen jeweils nur ein solches Gen ausser Funktion gesetzt ist, und versu-



Die Doppelmembran trennt eine Zelle von ihrer Umwelt.

Illustration: Wikipedia

chen dann, die Änderung der Lipid-Zusammensetzung und deren Folgen zu erfassen.

Hierfür ist viel Knochenarbeit zu leisten, die teilweise Roboter, sprich Hochdurchsatz-Massenspektrometer über-

nehmen werden. «Ohne SystemsX.ch hätten wir uns dieses Massenspektrometer nicht leisten können», stellt van der Goot fest und freut sich darüber, dass das LipidX-Team so neue Forschungswege gehen kann.

Das prominenteste Lipid: Cholesterin



Ist ein Spiegelei tatsächlich eine Cholesterinbombe? Bild Wikipedia

Das bekannteste und zugleich umstrittenste Lipid

ist Cholesterin. Es erhöht die Stabilität der Zellmembranen und wirkt zusammen mit Proteinen an der Ein- und Ausschleusung von Signalstoffen mit. Der Cholesteringehalt des menschlichen Körpers beträgt insgesamt etwa 140 g, von denen täglich der Körper selbst ein bis zwei Gramm pro Tag ersetzt. Über die Nahrung nehmen wir nur etwa ein Zehntel dieser Menge auf.

Es gibt kein gutes oder böses Cholesterin und es ist auch kein Fett, es ist

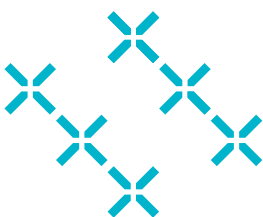
schlicht überlebenswichtig. In jüngerer Zeit wird wieder heftig darüber gestritten, ob ein erhöhter Pegel im Blut tatsächlich die Gefahr von Herzinfarkten erhöht, respektive, ob die häufig verschriebenen Lipidsenker das Leben tatsächlich verlängern.

Erhöht wird der Cholesterinpegel von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL), welche das Cholesterin von der Leber zu den Geweben transportieren. LDL-Cholesterin-Komplexe werden deswegen auch als schlechtes Choles-

terin bezeichnet, während das «gute» HDL-Cholesterin (Lipoprotein hoher Dichte) für den Abtransport zuständig ist.

Umstritten ist auch, ob der Cholesterin-Pegel im Gehirn in Zusammenhang mit der Alzheimererkrankung steht. Erhöhtes Cholesterin steht im Verdacht, die Bildung der berüchtigten Plaques im Gehirn von Alzheimer-Erkrankten zu begünstigen, aber auch hier ist es zu früh, von erhärteten Erkenntnissen zu sprechen. thm

«LipidX – Systems Biology of Biomembranes» auf einen Blick



LipidX
Systems Biology of
Biomembranes

Leiter	Prof. Gisou van der Goot
Beteiligte Forschungsgruppen	Global Health Institute, EPFL; Département de Biochimie (3); Université de Genève; Zoologisches Institut, Universität Zürich; Laboratory for Computational Systems Biotechnology, EPFL; Institut für Zellbiologie, ETH Zürich; Institute of Chemical Sciences and Engineering, EPFL; ISREC, EPFL; Institut für Molekulare Systembiologie, ETHZ; Institute of Computational Science, ETHZ; Microbiology and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Universität Genf; Center for Integrative Genomics and Department of Physiology, Universität Lausanne; Department of Biochemistry and Department of Biological Sciences, National University of Singapore; Biozentrum, Universität Basel.
Zahl der Forschungsgruppen	14
Verhältnis Forschende/Administration	59 : 0.4
Verhältnis Biologen : Nichtbiologen	4:1
Gesamtbudget (2008-2011)	20'738'370, davon 8'138'000 CHF von SystemsX.ch