

Zellmembranen

Membrankomplexität und der Übergang vom Pro- zum Eukaryoten

ERIK HANSPACH, SIMON STOCKHORST, SVEN B. GOULD
 INSTITUT FÜR MOLEKULARE EVOLUTION, UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Biological membranes are a crucial part of cellular life and they provide important insights into fundamental evolutionary questions. Studying membranes and their composition sheds light on the origin of life itself and how it diversified, and touches upon the origin of eukaryotes and their cellular compartments. Here, we discuss the impact of membranes and their associated proteins on evolutionary research and what that might tell us about the emergence of the eukaryotic cell.

DOI: 10.1007/s12268-019-1080-4
 © Die Autoren 2019

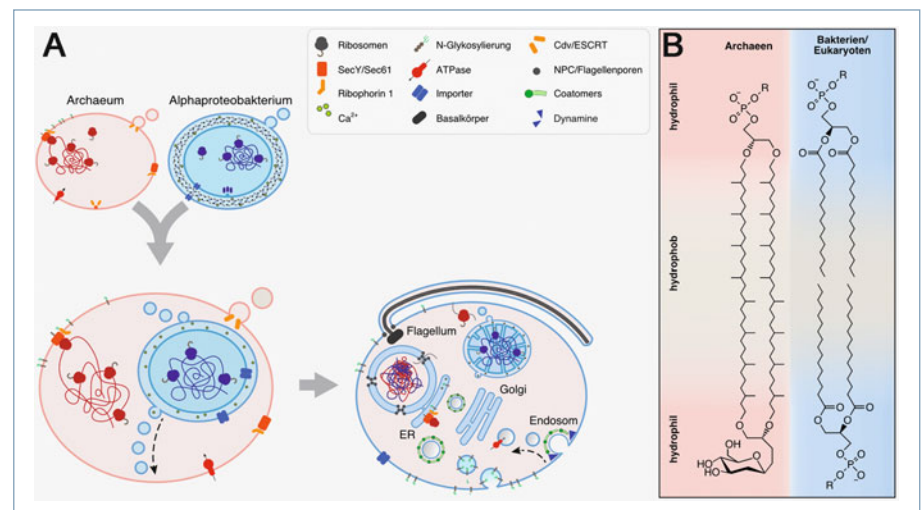
Open Access

■ Biomembranen sind ein essenzieller Bestandteil aller lebenden Zellen. Sie bestehen im Allgemeinen aus einer Doppelschicht amphiphiler Lipide und eingelagerter Proteine, grenzen Zellen zu ihrem umgebenden Medium ab und definieren intrazelluläre Reaktionsräume. Neben ihrer abgrenzenden Funktion sind Membranen in eine Vielzahl zellulärer Prozesse involviert: Als Permeabilitätsbarrieren regulieren sie den Austausch von Stoffen zwischen Zellen und ihrer Umwelt; innerhalb der Zelle spielen sie eine entscheidende Rolle bei der Weiterleitung von Signalen und ermöglichen mittels Konzentrationsgradienten und Membranpotenzialen die Erzeugung des Energieträgers ATP durch chemiosmotische Kopplung.

Archaeen und Bakterien (Prokaryoten) sind hinsichtlich ihrer Membranen einfacher aufgebaut als Eukaryoten und besitzen vor allem meist keine intrazellulären, membrangebundenen Kompartimente. Bezüglich ihrer Biochemie sind eukaryotische und bakterielle Membranen allerdings einander recht ähnlich und weisen gemeinsam Unterschiede zu archaeellen Membranlipiden auf. Die Membranen von Bakterien und Eukaryoten bestehen vorwiegend aus einem hydrophilen Grundgerüst aus Glycerolphosphaten, die mit zwei hydrophoben Fettsäuren verestert sind. Membranen der untersuchten Archaeen bestehen hingegen aus Etherbindungen zwischen Glycerolkopfgruppen und hydropho-

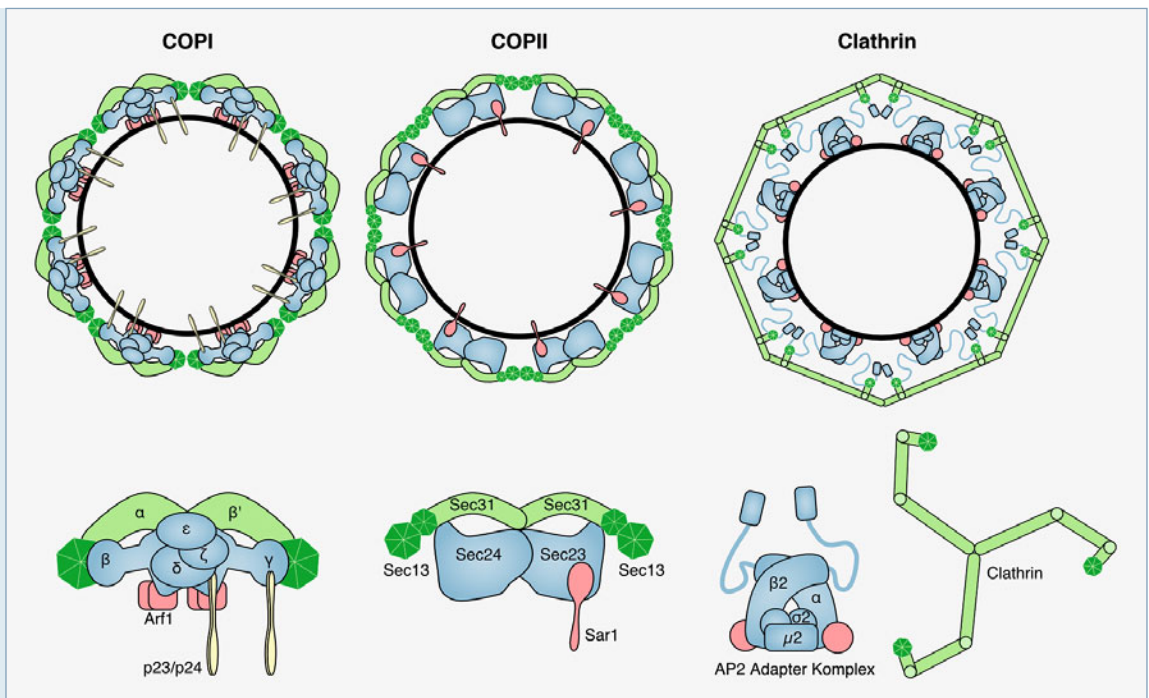
ben Isopreneinheiten. Während bakterielle Lipide typische Lipiddoppelschichten ausbilden, können Membranen der Archaeen aus Einzelschichten miteinander verbundener Isoprene (Glyceroltetraether) bestehen (Abb. 1B).

Einer der definierenden Unterschiede zwischen pro- und eukaryotischen Zellen ist das eukaryotische Endomembransystem. Es umfasst den Zellkern, das endoplasmatische Retikulum (ER), den Golgi-Apparat, Vakuolen, Endosomen, Peroxisomen und die zwischen den einzelnen Kompartimenten verkehrenden Vesikel (Abb. 1A). Darüber hinaus finden sich in Eukaryoten die Mitochondrien und in Algen und Pflanzen noch zusätzlich die Plastiden, beides Organellen endosymbiontischen Ursprungs. Einfache intrazelluläre Membranen finden sich auch in Prokaryoten; Beispiele sind die Thylakoide photosynthetischer Cyanobakterien, Einstülpungen der Plasmamembran von *Gemmata obscuriglobus* oder die Magnetosomen mancher Bakterien. In seiner evolutionär konservierten Form und Komplexität ist das eukaryotische Endomembransystem allerdings einzigartig,



▲ **Abb. 1:** Das eukaryotische Endomembransystem. **A**, schematische Darstellung einer eukaryotischen Zelle und ihrer intrazellulären Membranen. Letztere gehen evolutionär auf vom Endosymbionten sekretierte OMVs (*outer membrane vesicles*) zurück. Membranen grenzen Zellorganellen zum Cytoplasma ab und bewirken damit die Kompartimentierung eukaryotischer Zellen. Ein komplexes Netzwerk aus Vesikeln sorgt für den Stoffaustausch und die Kommunikation zwischen einzelnen Organellen sowie der Plasmamembran der Zelle. Das Vorliegen von Proteinen der prokaryotischen Plasmamembran im eukaryotischen Endomembransystem liefert Hinweise auf dessen evolutionäre Entstehung. **B**, grundsätzlicher Aufbau archaeeller Lipide im Vergleich zu Lipiden bakterieller und eukaryotischer Membranen. Archaeelle Membranen können aus Einzelschichten miteinander verbundener Isopreneinheiten bestehen, während bakterielle- und eukaryotische Membranen aus Lipiddoppelschichten aufgebaut sind (modifiziert nach [1]).

► **Abb. 2:** Schematischer Vergleich der Proteinkomposition der Hüllen verschiedener Vesikel. Gemeinsam ist allen gezeigten Vesikelhüllen ein Aufbau aus membranverankerten Proteinen (rot), Adapterkomplexen (blau) und formgebenden Komplexen aus *coatomer*-Proteinen (grün). *Coatomer*-Proteine aller umhüllter Vesikel bestehen aus β -Propeller-Domänen (dunkelgrün) sowie α -Solenoid-Domänen (hellgrün).



und sein Ursprung ist verknüpft mit dem Ursprung des Mitochondriums und der eukaryotischen Zelle selbst.

Eine kürzlich vorgeschlagene Theorie zieht hierbei die Rolle von Vesikeln in Betracht, welche von prokaryotischen Zellen in die Umwelt abgegeben werden. Vesikel sind sowohl außerhalb als auch innerhalb von Zellen von erheblicher Bedeutung: Sie werden von vielen Mikroorganismen in das extrazelluläre Medium abgegeben und können beispielsweise der Kommunikation mit benachbarten Individuen oder dem Transport toxischer Substanzen dienen, wodurch sekretierte Vesikel insbesondere in pathogenen Spezies von Bedeutung sind. Die Sekretion solcher *outer membrane vesicles* (OMVs) des endosymbiotisch aufgenommenen Bakteriums (Vorläufer des heutigen Mitochondriums) könnte zur Akkumulation von Membranvesikeln innerhalb der archaellen Wirtszelle geführt haben (Abb. 1A). Fusionen der Vesikel untereinander sowie mit der Plasmamembran der Wirtszelle können im Verlauf der evolutionären Entwicklung des letzten gemeinsamen Vorfahren aller Eukaryoten (*last eukaryotic common ancestor*, LECA) zur Entstehung des heutigen eukaryotischen Endomembransystems geführt haben sowie den Aufbau heutiger eukaryotischer Membranen erklären [1]. Im Endomembransystem der Eukaryoten finden sich Proteine, welche aus der prokaryotischen Plasmamembran bekannt sind, und Mitochondrien sekretieren bis heute Vesikel in unseren Zellen.

Eukaryotische Zellkompartimente und deren Kommunikation durch Vesikel

Nach der von Eberhard Schnepf formulierten Kompartimentierungsregel (Schnepf'sches Theorem) trennen Membranen nicht-plasmatische von plasmatische Phasen ab. Der Transport von Molekülen zwischen den sich hieraus ergebenden Kompartimenten ist meist Vesikel-abhängig und benötigt Hunderte verschiedener Proteine. Ein sekretiertes Protein passiert zwischen seiner Synthese an den Ribosomen und seiner Sekretion in das extrazelluläre Milieu meist das Lumen des ER sowie des Golgi-Apparats. Um einen Kontakt solcher Proteine mit dem reduzierenden Milieu des Cytosols zu vermeiden, nutzen Zellen ein ausgeklügeltes, vesikelbasiertes Transportsystem (Abb. 1A). Cytosolische Vesikel weisen in der Regel eine Hülle aus Proteinen (*coat*) auf, welche die Reifung der Vesikel ermöglichen und ihre Identität sichern.

Derzeit sind drei Arten von *coated vesicles* bekannt, die sich in den am Aufbau der Hülle beteiligten Proteinen sowie ihrer Lokalisation unterscheiden: (1) Clathrin-umhüllte Vesikel transportieren Moleküle in exocytischen Prozessen von der Plasmamembran zu Endosomen; (2) Proteine aus dem ER-Lumen werden in den Golgi-Apparat durch COPII-Vesikel (*coat protein complex II*) überführt, während (3) für den retrograden Transport von Molekülen aus dem Golgi-Apparat in das ER COPI-Vesikel zum Einsatz kommen. Der Aufbau der verschiedenen Vesikelhüllen

ist in allen Eukaryoten konserviert. Gemeinsam sind allen Adapterproteine und Rezeptoren, die in ihren Membranen verankert sind. Über diese Adapterkomplexe werden Strukturproteine rekrutiert, deren Bindung eine lokale Beugung der Membran induziert und somit schrittweise zur Abschnürung des Vesikels führt. Clathrinkomplexe bilden Trimere, welche sich in einer als Triskele bekannten Form zu einem Gitter um das Vesikel herum zusammenlagern (Abb. 2, [2]). Die formgebenden Strukturproteine von COPI- und COPII-Vesikeln werden *coatomer*-Proteine genannt. *Coatomers* von COPI-Vesikeln werden aus den Untereinheiten α -, β '- und ϵ -COP gebildet, die sich zu Heterotrimeren zusammenlagern [2]. Formgebende Komponenten von COPII-Vesikeln sind die Proteine Sec31 und Sec13, die gitterförmig die äußere Hülle des Vesikels bilden (Abb. 2, [3]). Clathrin und *coatomer*-Proteine bestehen im Wesentlichen aus β -Propeller-Domänen und nachgeschalteten α -Solenoid-Domänen. Beide Proteindomänen sind in Pro- und Eukaryoten weit verbreitet, ihre Fusion in einem Gen jedoch scheinbar spezifisch für Eukaryoten.

Die *proto-coatomer*-Hypothese geht daher von der Entstehung der *coatomer*-Proteine aus einem Membran-manipulierenden Vorläuferprotein („*proto-coatomer*“) aus, das durch die Fusion zweier Proteine mit β -Propeller- bzw. α -Solenoid-Domänen im Zuge der endosymbiotischen Entstehung des letzten eukaryotischen Vorfahren (LECA) entstanden ist [4]. Proteine mit β -Propeller- bzw.

α -Solenoid-Domänen wurden auch in den kürzlich entdeckten Archaeen des Asgard-Superphylums entdeckt und mit dem Ursprung der Eukaryoten und ihrer Fähigkeit zur Phagozytose in Verbindung gesetzt [5]. Dies ist allerdings kritisch zu betrachten, da es keine Belege für funktionelle *coatomer*-Proteine in Prokaryoten gibt und die genannten Archaeen seit ihrer Beschreibung im Jahr 2015 nicht mikroskopisch beobachtet werden konnten.

Ausblick

Die Erforschung von Membranen bleibt ein spannendes Forschungsfeld, auch in der Evolutionsbiologie. Das Verständnis der unterschiedlichen Strukturen biologischer Membranen und intrazellulärer Membransysteme in einer Vielzahl von Spezies und Organismengruppen kann nicht nur wichtige Einblicke in deren Zellbiologie liefern, sondern eben auch über deren Evolution: (1) Die Doppelmembranen der Mitochondrien und Plastiden sind Beleg und Relikt ihrer endosymbiontischen Herkunft, (2) die fundamental unterschiedliche Lipidbiochemie der zwei prokaryotischen Gruppen sagt etwas über den Ursprung des Lebens und seine frühe Aufspaltung in Bakterien und Archaeen aus. Die Identifikation von vermeintlich vesikelformierenden Proteinen in Vertretern der archaellen Vorfahren der Eukaryoten bestimmt aktuell Spekulationen über ein Endomembransystem in Asgard-Archaen. Letztere bleiben jedoch ein „Mythos“, solange uns keine (elektronenmikroskopischen) Bilder der Zellen vorliegen und Proteine nur hypothetisch und einzig und allein basierend auf Metagenomanalysen vorliegen. Nur eine mikrobiologische Untersuchung im Labor ist in der Lage, robuste Belege für die vermeintliche Komplexität der Asgard-Archaen zu liefern und zu beweisen, ob es eine zelluläre

Komplexität gibt, die sich zwischen der pro- und eukaryotischen Biologie bewegt, wie wir sie heute kennen, und welche die beiden Reiche mit definiert.

Danksagung

Die aktuellen Arbeiten werden gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Projekt 267205415 – SFB1208) und die VolkswagenStiftung (Life).

Literatur

- [1] Gould SB, Garg SG, Martin WF (2016) Bacterial vesicle secretion and the evolutionary origin of the eukaryotic endomembrane system. *Trends Microbiol* 24:525–534
 [2] Lee C, Goldberg J (2010) Structure of coatomer cage proteins and the relationship among COPI, COPII, and clathrin vesicle coats. *Cell* 142:123–132
 [3] Zanetti G, Prinz S, Daum S et al. (2013) The structure of the COPII transport-vesicle coat assembled on membranes. *Elife* 2:e00951

[4] Field MC, Sali A, Rout MP (2011) On a bender – BARs, ESCRTs, COPs, and finally getting your coat. *J Cell Biol* 193:963–972

[5] Zaremba-Niedzwiedzka K, Caceres EF, Saw JH et al. (2017) Asgard archaea illuminate the origin of eukaryotic cellular complexity. *Nature* 541:353–358

Open Access:

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits use, duplication, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Open access funding provided by the Deutsche Forschungsgemeinschaft CRC1208.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sven B. Gould
 Institut für Molekulare Evolution
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
 Universitätsstraße 1
 D-40225 Düsseldorf
 Tel.: 0211-8113983
 gould@hhu.de

AUTOREN



Erik Hanspach

Jahrgang 1986. Biologiestudium an der TU Dresden. Seit 2017 Promotion an der Universität Düsseldorf.



Simon Stockhorst

Jahrgang 1989. Biologiestudium an der Universität Düsseldorf; dort seit 2019 Promotion.



Sven B. Gould

Jahrgang 1976. Biologiestudium an der Universität Marburg. Postdoc in University of Melbourne, Australien. Seit 2012 Nachwuchsgruppenleiter für Evolutionäre Zellbiologie an der Universität Düsseldorf.