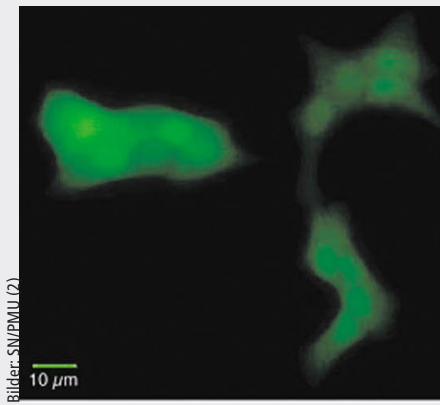
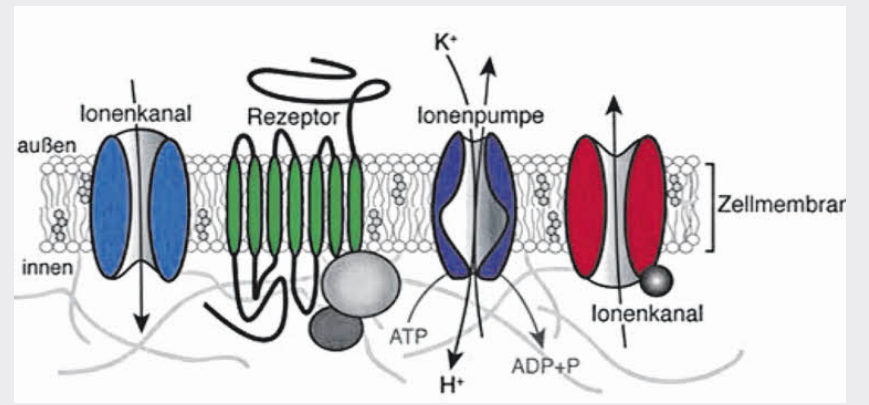


ZELLEN
IM BILD

Links: Eine Gruppe von etwa 20 Zellen, die zur Messung des intrazellulären pH-Werts mit einem Farbstoff beladen wurden.

Rechts: Zellmembran-Ausschnitt; Zellmembranen haben eine Dicke von etwa fünf Nanometern (fünf Milliardstel Meter) und bestehen aus viskosen Phospholipid-Doppelschichten. In die Zellmembranen eingelagert sind unzählige Eiweißmoleküle (Proteine).



Protonenpumpen entscheiden über Leben und Tod der Zellen

Auf zellulärer Ebene beeinflussen Protonen praktisch alle physiologischen Prozesse unseres Körpers. Protonenpumpen in der Zellmembran regeln unter anderem den Säure-Basen-Haushalt – ein spannendes Forschungsgebiet für den Zellbiologen Martin Jakab.

ILSE SPADLINEK

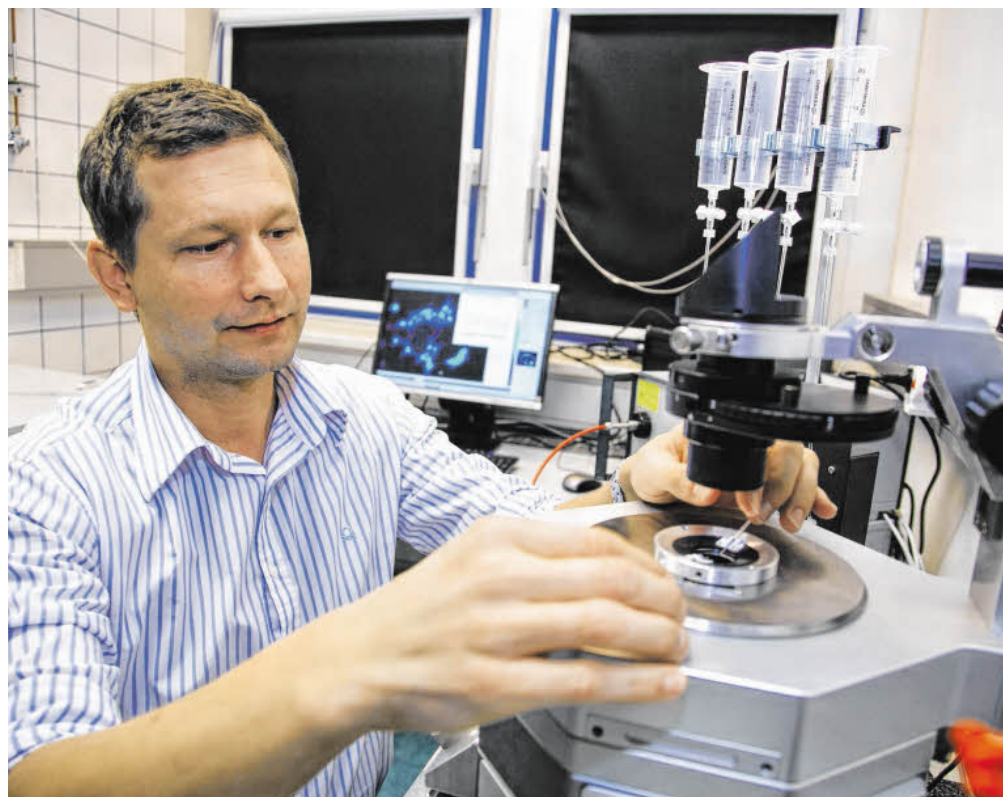
„Zur Wahrheit führt kein bequemer Weg, sondern nur langwierige, mühselige Arbeit.“
Antoni van Leeuwenhoek (1632–1723)

Mit diesem Zitat des holländischen Naturforschers und Mikroskopbauers, der als Erster Bakterien und rote Blutkörperchen beschrieben und so „das Unsichtbare sichtbar gemacht hat“, ist der Zellbiologe Martin Jakab – auch heute noch – sehr einverstanden. Er forscht und lehrt am Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität (Vorstand Univ.-Prof. Markus Ritter), sein Fachgebiet ist die Zellphysiologie, am Institut leitet er das Labor für funktionelle und molekulare Membranphysiologie. Als „Wissenschaftshandwerker“ bezeichnet sich Martin Jakab gern – und so mühselig und langwierig dieses Handwerk auch sein mag, die Leidenschaft für die Grundlagenforschung und hier im Besonderen die Faszination an der Zelle ist ungebrochen.

Im weitesten Sinn beschäftigt sich das Forscherteam im Labor für molekulare und funktionelle Membranphysiologie mit der lebenswichtigen Regulation des Säure-Basen-Haushalts im Körper. Wie „sauer“ es ist, hängt von der richtigen Konzentration an Protonen (Wasserstoffionen) in einer Flüssigkeit ab, im Blut beispielsweise.

Protonen – feinst regulierte Konzentration

„Protonen im Körper sind nicht grundsätzlich „schlecht“ – nur zu viele davon können die Körperfunktionen negativ beeinflussen. Sie sind aufgrund ihrer geringen Größe hoch reaktiv und interagieren vor allem mit Proteinen im Blut und in den Körperzellen, dadurch beeinflussen sie praktisch alle physiologischen Prozesse auf irgendeine Art und Weise. Eine exakte Regulation der Protonenkonzentration ist deshalb von entscheidender Bedeutung, tatsächlich handelt es sich um den am feinsten regulierten physiologischen Parameter, den wir kennen“, erklärt Martin Jakab. Eines von vielen Beispielen für die Bedeutung von Protonen für die normale



Im Labor für molekulare und funktionelle Membranphysiologie: PMU-Forscher Martin Jakab am digitalen Fluoreszenzmikroskop. Bild: SN/ANDREAS KOLARIK

Funktion von Zellen, Geweben und Organen ist die Magensäuresekretion. Hier wirkt die Säure gegen Krankheitserreger in der Nahrung (bakterizide Wirkung) und setzt Nahrungsbestandteile wie Spurenelemente und Vitamine frei. Transportproteine in der Wand des Dünndarms treiben die Aufnahme dieser Nahrungsbestandteile ins Blut an. Weniger Protonen bedeutet weniger Säure, und das führt etwa zu Eisenmangel. Eine Arbeit über ein solches Transportprotein, die gemeinsam mit Kollegen aus Innsbruck durchgeführt wurde, konnte in der Zeitschrift „Nature Medicine“ publiziert werden.

Biochemiker bezeichnen Proteine, die Protonen über die Zellmembran transportieren, bildhaft als „Protonenpumpen“, was insofern stimmt, als der hoch komplexe biochemische Vorgang auch mit Energieaufwand verbunden ist. Über ihre Tätigkeit regulieren diese Protonenpumpen nicht nur unmittelbar den pH-Wert (= Säuregehalt) zum Schutz

der Zelle selbst, sondern eine Vielzahl von Abläufen im Körper – den programmierten Zelltod beispielsweise, die Apoptose. Martin Jakab: „Ein ganz normaler Vorgang. Dabei säuern absterbende Zellen in ihrem Inneren durch Anhäufung von Protonen an, die Zellen werden durch Teilung anderer Zellen ersetzt, das ergibt ein Gleichgewicht aus neuen und absterbenden Zellen. Bei bestimmten Erkrankungen wird allerdings das Gleichgewicht zu apoptotischen Zellen hin verschoben.“ Bei den insulinproduzierenden Beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse passiert das etwa durch langfristig erhöhte Blutfett- und Blutzuckerkonzentration, das trägt zur Entstehung der Zuckerkrankheit bei.

„Und das interessiert uns!“, sagt Martin Jakab. „Wir haben gesehen, dass auch die insulinproduzierenden Zellen ein bestimmtes Protein zum Transport von Protonen besitzen, dessen Funktion bisher nur im Dick-

darm, in der Niere und in der Prostata beschrieben wurde. Wir gehen davon aus, dass die Protonenpumpe in der Membran der Beta-Zellen ebenfalls diese Funktion hat – nämlich die Zelle vor Übersäuerung zu schützen und so den Zelltod zu verzögern. Dann könnte das große Bedeutung beispielsweise bei Diabetes haben. Aber das ist derzeit noch Spekulation“ betont er. Experimente zur Untersuchung der Gen- und Proteinexpression laufen. „Unser Wissensdrang endet ja nicht dort, wo die genetische Information in Proteine umgesetzt wird, sondern beginnt dann erst mit der Erforschung der Funktion. Wenn wir wissen, dass das Protein da ist, wollen wir wissen, wie und unter welchen Bedingungen es arbeitet. Und erst wenn ich die normale Funktion des Proteins kenne, kann ich beurteilen, welche Auswirkungen eine gestörte Funktion haben kann, etwa für die Entstehung einer bestimmten Krankheit. Dieses Wissen führt dann auch zu therapeutischen Ansätzen.“

Grundlagenforschung – Basis des Wissens

Der Weg bis dahin ist meist langwierig und mühsam – womit wir wieder beim Zitat des Antoni van Leeuwenhoek wären. „Aber so ist Grundlagenforschung eben“, meint Martin Jakab. Was ist das Faszinierende daran? „Da hat sich von Beginn an bis heute für mich nichts geändert: Es geht wohl vor allem darum, dass man Dinge oder Abläufe beobachten kann, die vorher vielleicht noch nie jemand gesehen oder zumindest nicht publiziert hat. Einmal abgesehen von jeder Routine kann hier jeder Tag etwas Neues bringen. Das sind oft Zufallsbefunde, die einen in eine bestimmte Richtung stoßen und manchmal stellen sie sich als Sackgasse heraus, wo man wieder umdrehen muss. Man muss flexibel sein.“ Und auf die große Entdeckung warten? „Das ist schwierig zu sagen. Als Grundlagenwissenschaftler sollte man immer eine bestimmte Grundhaltung haben: Man muss seine Experimente durchführen, ohne von der Natur etwas zu erwarten und sich vielmehr bemühen, ein möglichst unvoreingenommener Beobachter der Natur zu sein.“

ZUR Person

Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. Martin Jakab

- Jahrgang 1971, gebürtiger Kärntner, studierte zunächst Zoologie mit Wahlfach Biochemie an der Universität Salzburg. Seine Dissertation absolvierte er am Departement für Physiologie und Medizinische Physik an der Universität Innsbruck, wo er dann auch als Universitätsassistent tätig war.
- Ab März 2005 war Martin Jakab Universitätsassistent am Institut für Physiologie und Pathophysiologie und habilitierte sich dort 2009.
- Er erhielt zahlreiche Preise und Auszeichnungen für außerordentliche Forschungsleistungen und wissenschaftliche Arbeiten, u. a. vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, ebenso Wissenschaftspreise der PMU für herausragende publizistische Leistungen.
- Martin Jakab ist auch mehrfach für seine hervorragende Lehre ausgezeichnet worden: Studierende der PMU wählten ihn 2009 und 2010 zum „Teacher of the Year“.

METHODEN & Techniken

Labor für molekulare und funktionelle Membranphysiologie

- Versuche werden an Modellzellen in Kultur durchgeführt
 - Methoden der Messung von Genexpression (real-time PCR)
 - Proteinexpression (Western Blot, Durchflusszytometrie)
- Die Funktionen von Membranproteinen werden mit
- elektrophysiologischen Methoden (elektrische Ableitungen von einzelnen Zellen) oder bildgebenden Verfahren (Imaging) untersucht. Das sind Fluoreszenzmikroskopische Techniken (z. B. kalziumsensitive fluoreszierende Farbstoffe, molekulare Protein-Protein-Interaktionen mit fluoreszierenden Fusionsproteinen).
 - Intrazelluläre pH-Wert Messungen mit fluoreszierendem pH-Sensormolekül, das seine Fluoreszenz ändert, wenn Protonen binden. Das ermöglicht die Onlineverfolgung der zellulären pH-Regulation unter dem Mikroskop.