

# Zellulärer Membrantransport

## Eine runde Sache

# Cellular and Membrane Trafficking

## From Flat to Curved

Dr. Naoko Mizuno



Dr. Naoko Mizuno

mizuno@biochem.mpg.de  
www.biochem.mpg.de/mizuno

Auch Zellen „essen“, indem sie Nährstoffe aus der Umgebung aufnehmen. Während kleinere Moleküle direkt durch die Zellmembran diffundieren oder über Membrankanäle transportiert werden können, sind „große Brocken“ für Zellen nur schwer zu schlucken. Wollen sie große Moleküle oder sogar ganze Zellen aufnehmen, werden diese in runde Membranbläschen, so genannte Vesikel, eingeschlossen und ins Zellinnere geschleust. Naoko Mizuno möchte diesen zentralen Transportmechanismus (Endozytose) mit ihrer Forschungsgruppe „Zellulärer Membrantransport“ im Detail verstehen. Die Endozytose ist einer der wichtigsten Transportwege der Zelle und ein hochdynamischer Prozess. Die Vesikel sind deshalb selten von Dauer: Sie werden wieder in die Zellmembran integriert oder verschmelzen mit anderen Membranen innerhalb der Zelle, wo sie dann ihren Inhalt abgeben. Die Endozytose hilft auch beim Sortieren und dem Recycling zellulärer Proteine, wobei unablässig Vesikel gebildet und wieder aufgelöst werden. Im Fokus von Naoko Mizunos Forschungsgruppe steht die grundlegende Frage, wie Membranen überhaupt gekrümmte Strukturen bilden können, aus denen später Vesikel entstehen.

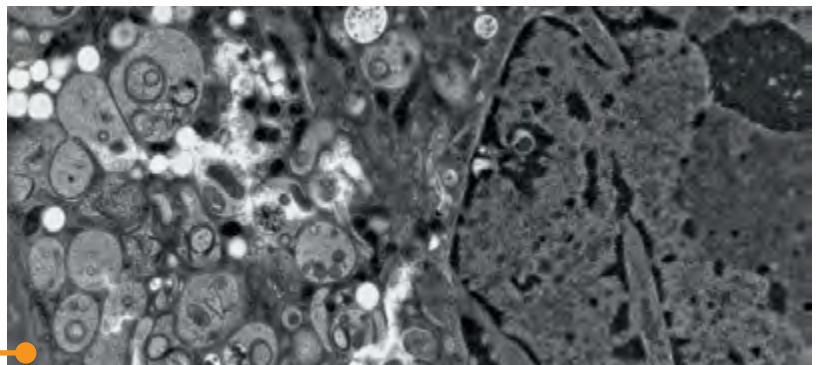
Zellmembranen sind keine festen Hüllen, sondern bestehen aus „schwimmenden“ Lipidschichten, die vielfach von Proteinen durchsetzt sind. Um aus einer flächigen Zellmembran ein rundes Vesikel zu bilden, muss sich die Membran flexibel krümmen können. Dies geschieht nicht spontan - die Membran muss aktiv stabilisiert werden. Dieser Prozess ist bisher nur wenig verstanden. Naoko Mizuno möchte diese Mechanis-

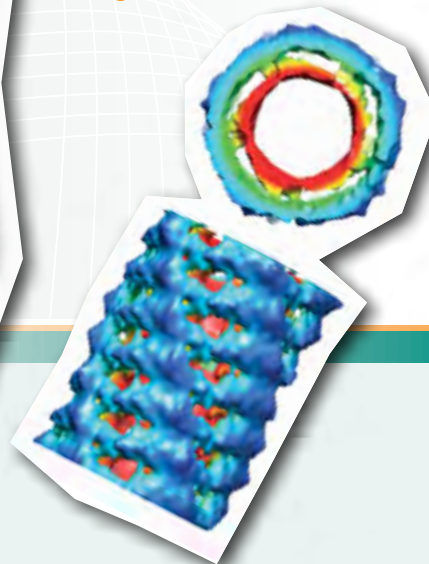
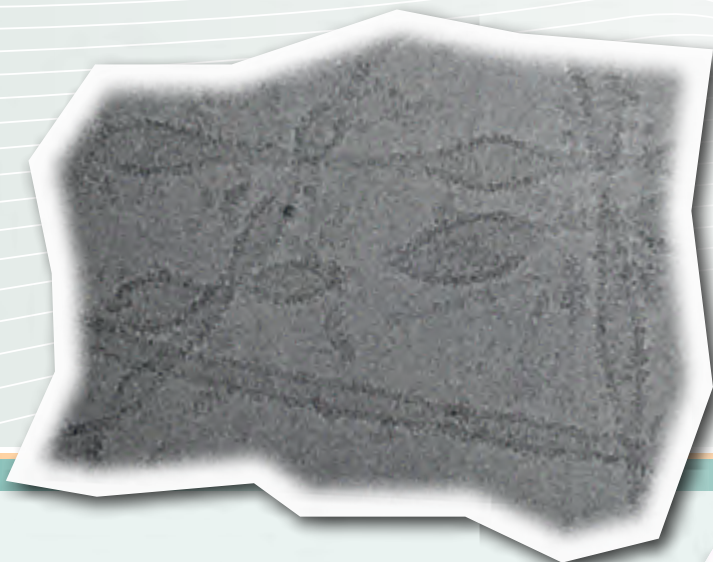
Even cells “eat”, by absorbing nutrients from their surroundings. Smaller molecules diffuse directly through the cell membrane or can be transported via membrane channels. However, large chunks are difficult to swallow. If cells want to absorb large molecules or even whole cells, these are enclosed in round membrane vesicles and transported into the cell’s interior. Naoko Mizuno and her Research Group “Cellular and Membrane Trafficking” are seeking to elucidate this key transport mechanism (endocytosis) in detail. Endocytosis is one of the most important means of cellular transport and is a highly dynamic process. The vesicles therefore are seldom long-lasting: They are re-integrated into the cell membrane or fuse with other membranes inside the cell where they expel their cargo. Endocytosis also aids in sorting and recycling cellular proteins, whereby vesicles are constantly formed and dissolved again. Naoko Mizuno’s Research Group is focusing on the fundamental question of how membranes can form curved structures out of which vesicles later arise.

Cell membranes are not rigid envelopes but rather consist of “floating” lipid layers, which are often interspersed with proteins. In order to form a curved vesicle from a flat cell membrane, the membrane must be able to bend flexibly. This does not occur spontaneously – the membrane must be actively stabilized. Understanding how this process works has remained elusive until now. Naoko Mizuno is seeking to shed light on this process by elucidating the mechanisms of endocytosis. In her investigations she uses

Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Zelle. Ein Anti-Krebs-Medikament verursacht starke Vesikelbildung, indem es Apoptose (programmierten Zelltod) auslöst.

Electron micrograph of a cell. Hyper vesicle formations are induced by an anti-cancer drug to cause apoptosis (programmed cell death).





Membranoberfläche umgestaltet durch das Krümmungen verursachende Protein Endophilin. Aus einer flachen Membran konnten stark gebogene Röhren generiert werden (links). Eine Computeranalyse der Bilder führt zu einer 3D Darstellung dieser Röhren und zeigt die Verteilung der Proteine (rechts).

Membrane surface remodelled by the curvature inducing protein endophilin. Highly curved tubes could be generated from a big flat membrane (left) and the computer analysis of the images can lead to the 3D reconstruction of the tubes, visualizing the distribution of the proteins (right).

men anhand der Endozytose entschlüsseln. Bei ihren Untersuchungen setzt sie auf unterschiedliche Methoden der Biophysik und Strukturbiologie, die sie kombiniert und für spezielle Anwendungen weiterentwickelt. Kerntechniken sind die Röntgenstrukturanalyse sowie bildgebende Verfahren wie die Lichtmikroskopie und die Kryoelektronenmikroskopie. Vor allem mit letzterer können die Wissenschaftler große molekulare Komplexe wie Vesikel in ihrer ursprünglichen Struktur und Umgebung abbilden – und dies in hoher Auflösung.

Schnüren sich die kugeligen Vesikel von der Membran ab, bleiben sie bis zur endgültigen Abtrennung über eine Art Membranröhre mit der Zellmembran verbunden. Naoko Mizuno konnte diesen Prozess in einer Studie außerhalb der Zelle bereits nachstellen. Entscheidende Faktoren hierbei sind die Moleküle  $\alpha$ -Synuclein, Endophilin und Amphiphysin, welche die normalerweise flächige Membran so stabilisieren, dass eine zylindrische Struktur entstehen kann. Diese Faktoren bilden eine molekulare „Wendeltreppe“ – eine lange Helix, die sich in die Membran einbettet und sie dadurch zu einer Röhre formen kann.

Doch die Endozytose ist nicht nur ein essentieller Transportmechanismus für die Aufnahme von größeren Nahrungsbestandteilen, sondern dient auch als Eintrittspforte für unliebsame Gäste.

Viren wie HIV oder Influenza und andere gefährliche Erreger finden hier ihren Weg in die Zelle. All diese Keime sind bei der Infektion von Wirtszellen auf die Endozytose angewiesen, was Mizunos Arbeiten auch medizinisch relevant macht.

different methods of biophysics and structural biology, which she combines and develops further for specific applications. Core techniques are X-ray crystallography and imaging techniques such as light microscopy and cryo-electron microscopy. Scientists can visualize large molecular complexes such as vesicles in their original structure and surroundings using cryo-electron microscopy – and this in high resolution.

When the spherical vesicles bud off from the membrane, they remain connected with the cell membrane via a kind of membrane tube until their final separation. In a study, Naoko Mizuno has already been able to reproduce this process outside the cell. Key factors here were the molecules  $\alpha$ -synuclein, endophilin and amphiphysin, which stabilize the curved membrane surface so that a cylindrical structure can arise. These factors form a molecular “spiral staircase” – a long helical structure which embeds itself in the membrane and thus forms it into a small tube – the entry to the inner cell world.

However, the endocytic pathway is not only an essential means of transportation to absorb larger-sized nutrient particles, it also serves as an entry portal for unwelcome guests.

Here viruses like HIV and influenza and other dangerous pathogens find their way into the cell. To infect the host cells, all of these pathogens are dependent on endocytosis, meaning that Mizuno’s research is also of high medical relevance.

#### Dr. Naoko Mizuno

2002 BA, University of Tokyo, Japan  
 2002 – 2006 PhD, Groups of Yoko Toyoshima, Masa Kikkawa and Chikashi Toyoshima, University of Tokyo, Japan  
 University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA  
 2005 – 2007 Postdoctoral Fellow, Group of Masa Kikkawa, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA  
 2007 – 2011 Research Fellow, Laboratory of Structural Biology (Chief: Alasdair Steven), National Institutes of Health, Bethesda, USA  
 Since 2013 Head of the Research Group “Cellular and Membrane Trafficking” at the MPI of Biochemistry, Martinsried

#### Selected Publications

Witosch J, Wolf E and Mizuno N (2014). “Architecture and ssDNA interaction of the Timeless-Tipin-RPA complex” *Nucleic Acids Res.* 42, 12912-27.  
 Kienzle C, Basnet N, Crevenna AH, Beck G, Habermann B, Mizuno N and von Blume J (2014). “Cofilin recruits F-actin to SPCA1 and promotes Ca<sup>2+</sup>-mediated secretory cargo sorting” *J Cell Biol.* 206, 635-54.  
 Wang Q, Crevenna AH, Kunze I and Mizuno N (2014). “Structural basis for the extended CAP-Gly domains of p150(glued) binding to microtubules and the implication for tubulin dynamics” *PNAS* 111, 11347-52.