

Jenseits der Gene

Albert Sickmann fahndet nach den Topspezialisten unter den Proteinen

Proteine sind die wichtigsten Moleküle des Lebens. Die Zelle nutzt sie als Bausteine, zu Transportzwecken, für chemische Reaktionen oder zur Nachrichtenübermittlung. Damit die Proteine all diese unterschiedlichen Aufgaben erfüllen können, werden sie von der Zelle auch noch nach ihrer Fertigung durch die Ribosomen bearbeitet. Sie heftet ihnen beispielsweise zusätzliche Anhängsel an, etwa Phosphat- oder Zuckermoleküle, die wie Signale wirken und Reaktionsketten anstoßen. Fehlregulationen dieser fein abgestimmten Prozesse können schwere Krankheiten verursachen. Die genaue Kenntnis dieser komplexen Prozesse ist die Voraussetzung für eine präzise Diagnose und neue Medikamente, die gezielt an den molekularen „Tätern“ ansetzen können.

„Ich nehme den ersten Platz ein.“ Nicht gerade unbescheiden fällt die Übersetzung des aus dem Griechischen abgeleiteten Wortes „Protein“ aus, das der schwedische Chemiker Jöns Berzelius im Jahr 1838 wählte, um zu betonen, wie bedeutend die Molekülklasse für alle Lebensprozesse ist. Dann allerdings schien es einige Zeit so, als würden die Nukleinsäuren – die Träger der Erbinformationen – den Proteinen die Hauptrolle auf der Bühne des Lebens dauerhaft streitig machen. Mittlerweile haben sich die Verhältnisse wieder gerade gerückt: Die Proteine sind unstrittig die wichtigsten Moleküle des Lebens; nichts in einem lebenden Organismus kann ohne sie ablaufen.

Eine Zelle, die kleinste Einheit des Lebens, enthält schätzungsweise eine Milliarde Proteine, die etwa 26 000 Familien angehören und die unterschiedlichsten Aufgaben haben. Die Zelle nutzt Proteine beispielsweise als Baumaterial für das Zellskelett, zu Transportzwecken, zur Nachrichtenübermittlung oder als Katalysatoren für chemische Reaktionen. Doch längst nicht alle Funktionen der molekularen Wunderwerke sind verstanden. Auch wie die Zelle die Proteine verändert, nachdem sie von den „Protein-Nähmaschinen“, den Ribosomen, nach den Anweisungen der Gene gefertigt wurden, ist noch nicht hinreichend geklärt. Die Wissenschaftler nennen diese Nachbearbeitungen „posttranslationale Modifikationen“ – sie erklären letztlich die große Vielfalt der Proteine und Proteinfunktionen.

An diesen Veränderungen ist Professor Albert Sickmann vom Rudolf Virchow-Zentrum der Universität Würzburg besonders interessiert. Der 34-jährige Biochemiker fahndet dabei vor allem nach denjenigen Proteinen, die in der Zelle nur selten vorkommen und sehr spezielle Aufgaben wahrnehmen. Diesen im hochkomplexen Proteingebräu der Zelle nur schwer aufzufindenden Topspezialisten spürt Sickmann mit eigens für diese Zwecke entwickelten bioanalytischen Methoden nach.

Albert Sickmann und seine Mitarbeiter wollen mit ihren Arbeiten dazu beitragen, die Prinzipien des Lebens zu verstehen. Ebenso bedeutend sind die Erkenntnisse jedoch für medizinische Anwendungen, etwa für die Diagnostik oder neue Medikamente. Denn in den fein regulierten molekularen Netzwerken

könnten die Schlüssel für ein besseres Verständnis schwerer Krankheiten wie Herz-Kreislauf-Leiden und Krebs verborgen sein. Auch Hinweise, wie und warum Lebewesen altern, lassen sich in ihnen finden.

Ein aktueller Schwerpunkt der Arbeiten von Albert Sickmann sind molekulare Signalwege, auf denen Blutplättchen (Thrombozyten) Schritt für Schritt aktiviert werden. Am Ende des Kommunikationsweges lagern sich die Blutplättchen zusammen und bilden einen Pfropf (Thrombus), um verletzte Blutgefäße zu verschließen. Ihre lebensrettende Vernetzung erfolgt über Proteine auf ihrer Oberfläche; das Signal dazu geben Phosphatschalter, die den Proteinen von Enzymen angeheftet werden. „Wir wollen bis ins Detail wissen, wie sich der Signalweg ausbreitet“, erläutert Albert Sickmann. „Wir wollen außerdem verstehen, auf welchen molekularen Wegen die Blutplättchen wieder inhibiert werden.“ Die Natur hat die aktivierenden und hemmenden Signalwege präzise ausbalanciert. Fehlsteuerungen können die Balance gefährden und die Ursache von lebensgefährlichen Gefäßverschlüssen wie Lungenembolien, Herzinfarkten und Schlaganfällen sein.

Der Import von Proteinen in die Mitochondrien, die „Kraftwerke“ der Zelle, ist ein zweiter Arbeitsschwerpunkt. „Lediglich ein Prozent der Proteine, die sich in den Mitochondrien finden, werden von diesen selbst produziert“, erklärt Sickmann. „Die meisten mitochondrialen Proteine stammen aus dem Zellplasma und müssen durch die mitochondriale Membran hindurch in das Innere der Zellorganelle transportiert werden.“ Dafür verantwortlich sind Proteinkomplexe, „Importmotoren“, die in der Membran des Mitochondriums verankert sind. Sie erkennen die zu transportierenden Proteine unter anderem an bestimmten Signalsequenzen, schleusen die derart identifizierten Proteine durch die Membran, sortieren sie nach ihren „Adressaufklebern“ und leiten sie an die entsprechenden Orte im Innern des Mitochondriums weiter.

Werden nicht alle Proteine richtig in die Kraftwerke der Zelle eingeschleust, sind die Mitochondrien nicht voll funktionstüchtig. Fehlerhaft arbeitende Mitochondrien werden beispielsweise für Muskelerkrankungen und Krebs verantwortlich gemacht oder dafür, dass Zellen in schweren oxidativen Stress geraten. Das geschieht, wenn freie Radikale während der Energiegewinnung in den Mitochondrien im Übermaß entstehen und von den eigens dafür zuständigen Schutzproteinen nicht mehr abgefangen werden können. Oxidativer Stress gilt als wichtige Ursache für das Altern von Zellen und Organismen. „Und es gibt wohl keine Krankheit“, ergänzt Albert Sickmann, „deren Entstehen nichts mit dabei fehlregulierten Signalwegen zu tun hat.“

Kontakt:

Prof. Dr. Albert Sickmann
Rudolf Virchow-Zentrum
DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin
Versbacher Straße 9
97078 Würzburg
Telefon: +49 (0)931 – 201 48 730
E-Mail: albert.sickmann@virchow.uni-wuerzburg.de