

Analytica Forschungspreis – Hintergrundtext

Feintuning für Proteine

Der Biologe Matthias Selbach erforscht, wie Zellen die Produktion von Proteinen steuern. Mit einer neuen Markierungsmethode hat er erkannt, wie winzige RNA-Moleküle Hunderte von Proteinen beeinflussen und so über das Wohl und Wehe der Zelle entscheiden können.

In der Zelle herrscht eine Arbeitsteilung, die man auch sonst im Leben kennt: Es gibt einen theoretischen Überbau – was aber tatsächlich geschieht, das entscheiden die Macher. Das grundsätzlich Mögliche geben in der Zelle die Gene vor: Die rund 25 000 Gene des menschlichen Erbguts etwa enthalten in jeder einzelnen der schätzungsweise 100 Billionen Zellen, die den Organismus des Menschen formen, die gleiche genetische Information. In jedem Zelltyp aber sind andere Gene angeschaltet und liefern die Codes für die „Macher“ – die Proteine. Wer aber letztlich veranlasst, in welcher Zelle welche Proteine in welcher Menge entstehen, ist noch weitgehend unbekannt. Wissenschaftler nennen das wohl wichtigste Geschehen im Leben einer Zelle „posttranskriptionelle Genregulation“ und so kompliziert, wie der Begriff klingt, sind auch die innerzellulären Verhältnisse. In jüngster Zeit haben Biologen entdeckt, dass winzige Molekülschnipsel, so genannte Mikro-Ribonukleinsäuren (microRNAs), die Proteinproduktion in der Zelle entscheidend beeinflussen. Matthias Selbach vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) in Berlin-Buch hat erstaunliche Details des Feintunings der Proteinsynthese erkannt. Für seine exzellenten Arbeiten erhielt der 38-jährige Biologe den Analytica Forschungspreis 2010.

Was auch immer die rund 200 Zelltypen unseres Körpers tun, ob sie als rote Blutkörperchen Sauerstoff transportieren, als Muskelzellen Gliedmaßen bewegen oder als lichtempfindliche Netzhautzellen dafür sorgen, dass wir sehen können – ihre spezifische Funktion erhalten sie von Proteinen. Praktisch jede Zellaktivität wird von den komplexen und äußerst vielfältigen Molekülen gesteuert und ausgeführt. Doch wie wird die Herstellung spezieller Proteine bei genetisch identischer Ausstattung reguliert? Das musste man bisher mühsam für jedes Protein einzeln untersuchen.

Jetzt haben Matthias Selbach und seine Mitarbeiter in ihrem Berliner Labor eine neue Methode entwickelt, mit der die Produktion Tausender Proteine gleichzeitig gemessen werden kann. Die Wissenschaftler markieren dazu Aminosäuren, die Bausteine der Proteine, mit stabilen Isotopen. Die Zellen bauen die markierten Aminosäuren daraufhin in die Proteine ein. Anschließend quantifizieren die Forscher die Proteinsynthese mithilfe eines Massenspektrometers.

Der erste Schritt auf dem Weg vom theoretisierenden Gen zum tatkräftigen Protein ist bekanntlich die Transkription, das Überschreiben der genetischen Information vom Erbmolekül DNA auf RNA (Ribonukleinsäure). Der RNA wurde lange nur die Funktion eines dienstfertigen Boten zuerkannt, der die Bauanweisungen der Gene zu den Ribosomen, den Proteinfabriken der Zelle, trägt. Erst seit jüngerer Zeit weiß man, dass Ribonukleinsäuren noch etliche andere Aufgaben erfüllen. In der Zelle gibt es beispielsweise sehr kleine RNAs, die aus nur knapp zwei Dutzend Nukleotid-Bausteinen bestehen. Einige 100 dieser sogenannten microRNAs sind den Wissenschaftlern derzeit bekannt. Die microRNAs sind imstande, sich an komplementäre Abschnitte einer Boten-Ribonukleinsäure anzulagern und so zu verhindern, dass das jeweilige Protein aufgebaut wird. Ausgerechnet die unscheinbaren, nur schwer auffindbaren Molekülzwerge entscheiden also, ob aus einer auf Boten-RNA überschriebenen genetischen Information tatsächlich ein „Macher“ wird.

Doch welche Proteine steuert nun eine microRNA? Um das herauszufinden, haben sich die Teams von Matthias Selbach und Nikolaus Rajewsky im Max-Delbrück-Centrum zusammengetan. Mit ihrer neuen Methode – dem „pulsed SILAC-Verfahren“ – konnten die Berliner Wissenschaftler erstmals systematisch den Einfluss der microRNAs auf die Produktion von Proteinen messen. Dazu gaben sie die microRNAs zusammen mit den stabilen Isotopen zu den Zellen und erkannten anschließend, dass eine einzige microRNA imstande ist, Hunderte von Proteinen zu steuern. „Die Regulation ist sehr subtil“, erklärt Matthias Selbach. „microRNAs drehen offenbar an sehr vielen Schaltern – aber immer nur ein ganz kleines bisschen, wodurch sich insgesamt ein recht robustes System ergibt.“ Wenn aber auch nur einer der einflussreichen Molekülzwerge nicht korrekt arbeitet, droht die Zelle aus ihrer sensibel austarierten Balance zu geraten. Krankheiten können entstehen, beispielsweise Krebs.

Zurzeit arbeiten Matthias Selbach und seine Kollegen daran, ihre neue Methode nicht nur in Zellkulturen, sondern auch bei Modellorganismen wie Fadenwürmern, Fruchtfliegen und Zebrafischen anzuwenden. „Unser Ziel ist es, grundlegende Lebensprozesse auf Proteinebene zu verstehen“, sagt Matthias Selbach. „Und es würde uns freuen, wenn sich daraus bald konkrete diagnostische und therapeutische Anwendungen ergeben könnten.“

Zur Person

Matthias Selbach, Jahrgang 1971, studierte Biologie in Münster, promovierte im Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin und arbeitete anschließend im „Center for Experimental Bioinformatics“ der Universität von Süddänemark in Odense und am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Seit 2007 leitet er die Arbeitsgruppe „Zelluläre Signalwege und Massenspektrometrie“ im Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch.

Kontakt

Dr. Matthias Selbach
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin
Robert-Roessle-Straße 10
13125 Berlin-Buch

Telefon: 030 94 06 35 74

E-Mail: matthias.selbach@mdc-berlin.de