

Proteom der Fruchtfliege weitgehend erschlossen

Einem Forscherteam der Universität Zürich und der ETH ist es gelungen, einen hochqualitativen Katalog der Fruchtfliege *Drosophila* zu erschliessen. Damit wird umfangreiches Wissen zum Proteom, d. h. zur Gesamtheit aller Proteine eines Organismus, erstmals verfügbar. Dies ist ein grosser Schritt auf dem Weg zu einem grundlegenden Verständnis unseres Körpers – und zu einer verbesserten Krankheitsdiagnostik. Die Forschungsergebnisse wurden in «Nature Biotechnology» (Vol. 25, No. 5) publiziert.

Proteine sind die zentralen Elemente eines jeden biologischen Prozesses. Sie definieren unter anderem Struktur, Stoffwechsel und die Wechselwirkungen von Zellen innerhalb eines Organismus. Eine fehlerhafte Regulation dieser Proteine ist oft entscheidend an der Entstehung und am Verlauf von Krankheitsprozessen beteiligt. Für eine zukünftige, sowohl technisch wie medizinisch möglichst effiziente Nutzung molekularbiologischer Forschungserkenntnisse ist deshalb ein ganzheitliches Verständnis zellulärer Systeme von grosser Wichtigkeit. Dabei steht nicht mehr die Untersuchung einzelner Proteine im Vordergrund, sondern das Verhalten und die Wechselwirkungen aller Komponenten eines Systems (z. B. eines Organs, Gewebes oder auch einer Signalübertragungskette).

Um auf dem Gebiet der Proteomik ein System als Ganzes erfassen zu können, ist die Entwicklung sehr genauer, quantitativer und automatisierbarer Messverfahren und Methoden notwendig. Bis heute ist es nicht möglich, eine komplette Analyse aller Proteine eines Systems (z. B. des Blutserums oder eines Gewebes) durchzuführen. Die quantitative Gesamtanalyse aller Proteine einer Probe wäre jedoch von grösster Wichtigkeit, denn sie würde es unter anderem erlauben, krankhafte Veränderungen oder spezifische Krankheitsindikatoren in Gewebebiopsien oder Serumsproben umfassend nachzuweisen.

Unter Anwendung neuer Auswertungsverfahren ist nun ein wichtiger Schritt in diese Richtung gemacht: Eine interdisziplinäre Forschungsgruppe um die Systembiologen Erich Brunner, Sonali Mohanty und den Bioinformatiker Christian Ahrens von der Universität Zürich (Center for Model Organism Proteomes, Functional Genomics Center Zürich) sowie Professor Ruedi Aebersold von der ETH (Institut für molekulare Systembiologie) – beide Hochschulen sind Teil der SystemsX-Initiative – publizierten ihre neuste Studie in «Nature Biotechnology».

Gegenstand der Studie war das Proteom – d. h. die Gesamtheit aller Proteine eines Organismus – der Taufliege *Drosophila melanogaster*. Erstmals konnten mit dieser zweijährigen Forschungsarbeit rund 63% des Proteoms eines mehrzelligen Organismus gemessen und katalogisiert werden. Für die Studie wurden Proteine aus verschiedenen Entwicklungsstadien und von Zellkulturen extrahiert, und die durch enzymatische Verdauung entstandenen Fragmente der Proteine (Peptide) wurden im Massenspektrometer analysiert. Eine neuartige, kontinuierlich begleitende bioinformatisch-statistische Analyse der experimentellen Daten unterstützte die Proteinmessungen und verhalf, zusätzliche Experimente auf Bereiche des Proteomes zu fokussieren, welche durch bisherige Experimente nicht identifiziert werden konnten. Diese Arbeit führte zu einem bisher einmaligen, mehrere Terabytes umfassenden Datensatz.

Der neue Proteomkatalog liefert neuartige Erkenntnisse in verschiedensten wissenschaftlichen Bereichen. Zum Einen konnte für viele Proteine eine erste experimentelle Bestätigung geliefert werden. Das heisst, dass zum ersten Mal und in grossem Stil die auf der Gensequenz von Proteinen basierenden Vorhersagen validiert werden konnten. Zum Andern konnte gezeigt werden, dass die Messergebnisse dazu verwendet werden können, bestehende Gen-Modelle zu verbessern oder sogar bis anhin unbekannte Proteine und deren Gen-Modelle zu entdecken. Im Weiteren wurde dargelegt, wie die begleitende bioinformatische und statistische Analyse dazu verhalf, eine Vielzahl von Proteinen eines Zelltyps oder eines Gewebes gezielter und schneller zu erfassen. Diese Methode wird ein zentrales Element für die weitere Erschliessung des Proteoms bilden.

Von früheren Studien ist bekannt, dass zur eindeutigen Identifizierung eines Proteins die Erfassung einer kleinen spezifischen Untereinheit, eines so genannten proteotypischen Peptids, genügt und dass solch ein Peptid gewissermassen die einmalige Signatur eines Proteins bildet. Unklar war bisher, welche Peptide eines Proteins als eindeutige Proteinsignatur verwendet und im Massenspektrometer gemessen werden können. Der vorgestellte Proteomkatalog ermöglicht es nun, diese einzelnen Signaturen für eine Vielzahl von Proteinen der *Drosophila* zu bestimmen. In Kombination mit neuen Messmethoden wird es damit in naher Zukunft möglich sein, mit deutlich geringerem Aufwand gezielt die spezifischen Proteinsignaturen zu messen – anstelle aller möglichen Peptide der Gesamtmenge von Proteinen. So wird es neu möglich sein, innert kurzer Zeit

quantitative Daten über eine Vielzahl von Proteinen zu liefern. Da die Proteine anderer Organismen grundsätzlich gleich aufgebaut sind wie der Modellorganismus der *Drosophila*, können nun sowohl die Proteinsignaturen für andere Organismen als auch die noch fehlenden *Drosophila*-Proteine per Computer berechnet werden. Die neuen Messverfahren werden damit sehr schnell sowohl für die Grundlagenforschung als auch für die humane Krankheitsdiagnostik von grossem Nutzen sein.

Kontakt:

Dr. Erich Brunner, Center for Model Organism Proteomes, Institute of Molecular Biology, Universität Zürich,

Telefon 044 635 31 26, erich.brunner@molbio.uzh.ch, <http://www.mop.uzh.ch>

Dr. Christian Ahrens, Functional Genomics Center Zurich, Universität Zürich, Telefon 044 635 39 30, christian.ahrens@fgcz.ethz.ch, <http://www.fgcz.ethz.ch/people/cahrens>

Prof. Dr. Rudolf Aebersold, Institute of Molecular Systems Biology, ETH Zürich, Telefon 044 633 31 70, aebersold@imsb.biol.ethz.ch, <http://www.imsb.ethz.ch>

Der Text wurde am 26. April 2007 unter www.mediadesk.uzh.ch veröffentlicht.

Muskelschwund bei Mäusen gebremst

Forscher um Prof. Christoph Handschin von der Universität Zürich ist es gelungen, den Muskelschwund bei Mäusen mit Duchenne Muskeldystrophie zu vermindern. Sie konnten nicht nur die Blutparameter stabilisieren und Muskelfaserschäden reduzieren, die behandelten Tiere waren auch praktisch gleich leistungsfähig wie ihre gesunden Geschwister. Damit besteht Hoffnung für einen neuen Behandlungsansatz dieser Muskelschwund-Krankheit beim Menschen. Die Studie ist in der internationalen Fachzeitschrift «Genes & Development» (Volume 21, Issue 7) publiziert worden.

Duchenne Muskeldystrophie ist eine schwere, vererbte Muskelkrankheit, die ausschliesslich Knaben trifft. Die Erkrankung beginnt im Kleinkindalter und schreitet schnell voran. Die Betroffenen sterben oft schon als junge Erwachsene, da die Herz- und Atemmuskulatur abgebaut wird. Ursache für die Krankheit ist ein Defekt am Protein Dystrophin. Obwohl die Rolle dieses Proteins bei der Entstehung der Krankheit schon seit einigen Jahren bekannt ist, gibt es bis heute keine echten Therapien für Muskeldystrophie-Patienten. Das Forscherteam um Christoph Handschin hat jetzt – vorerst an Mäusen – einen neuen Ansatz entwickelt, wie Muskelschwund vermindert werden kann.

Christoph Handschin, SNF-Professor am Physiologischen Institut der Universität Zürich, und Forscher am Dana-Farber Cancer Institute in Boston haben zusammen mit Forschern der Universität Iowa zuerst den Muskelabbau und den Muskelaufbau bei gesunden Tieren untersucht. Wird ein Muskel trainiert und bewegt, so nehmen die Nervensignale an den Muskel zu und Muskelfasern werden gebildet; bleibt ein Mensch für längere Zeit inaktiv, so fehlt der Stimulus und die Muskelfasern werden abgebaut. Ein

Faktor in den Muskelzellen, der diese beiden Vorgänge massgeblich steuert, heisst PGC-1 alpha.

Mit diesem Grundwissen haben die Forscher um Christoph Handschin danach die Funktion von PGC-1 alpha in verschiedenen Muskelkrankheiten angeschaut. Dabei wurde in einem Mausmodell für Duchenne Muskeldystrophie künstlich PGC-1 alpha aktiviert und so quasi ein trainierter Zustand der Muskeln simuliert. Dabei haben die Forscher erstaunliche Resultate erhalten: Bei diesen Tieren waren nicht nur Marker für Muskelschäden im Blut verringert und Muskelfaserschäden reduziert, die Tiere konnten auch fast gleich lang auf einem Laufrad rennen wie ihre gesunden Geschwister. Zum ersten Mal konnte somit gezeigt werden, dass PGC-1 alpha auch bei Duchenne Muskeldystrophie eine kontrollierende Rolle spielen kann. Diese Resultate sind in der Zeitschrift «Genes & Development» (Volume 21, Issue 7) veröffentlicht worden.

Prof. Handschin wird diese Studien jetzt in seiner neuen Forschungsgruppe am Physiologischen Institut der Universität Zürich fortsetzen. Er kann dabei auch auf die Unterstützung des Universitären Schwerpunktprogramms «Integrative Humanphysiologie» zählen. Sein Team hofft, dass die Identifikation der durch PGC-1 alpha kontrollierten Abläufe im Muskel eines Tages zu neuen Ansätzen zur Prävention und Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie bei Menschen führen wird.

Kontakt:

Prof. Dr. Christoph Handschin, Physiologisches Institut Universität Zürich, Telefon +41 (0) 44 635 50 52, christoph.handschin@access.uzh.ch

Der Text wurde am 4. April 2007 unter www.mediadesk.uzh.ch veröffentlicht.