Zeitschrift: Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin

Herausgeber: Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung

Band: - (2006)

Heft: 70

Artikel: Titel : Durchblick im Eiweiss-Dschungel

Autor: Meili, Erika / Roth, Patrick

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-557252

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

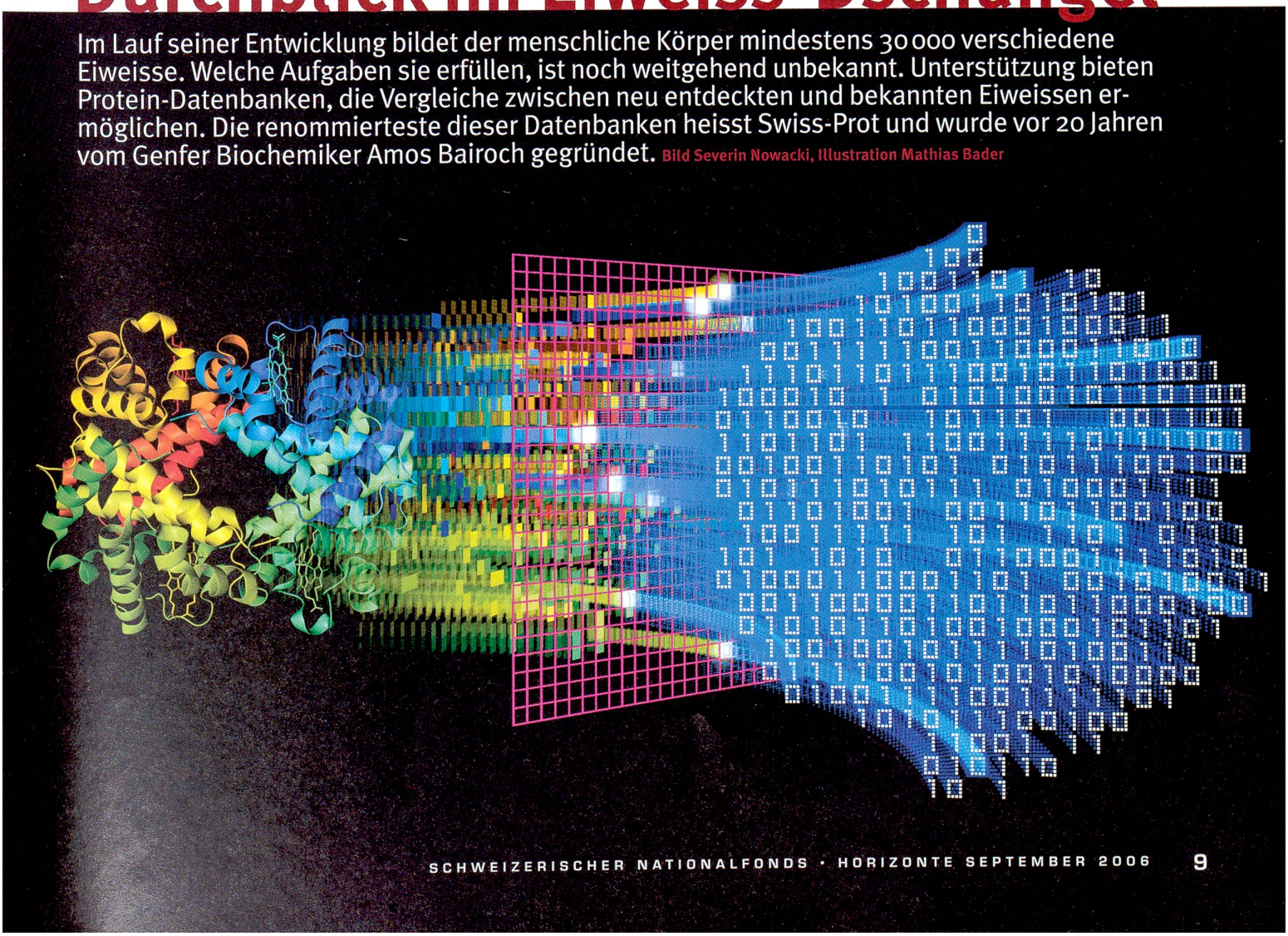
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

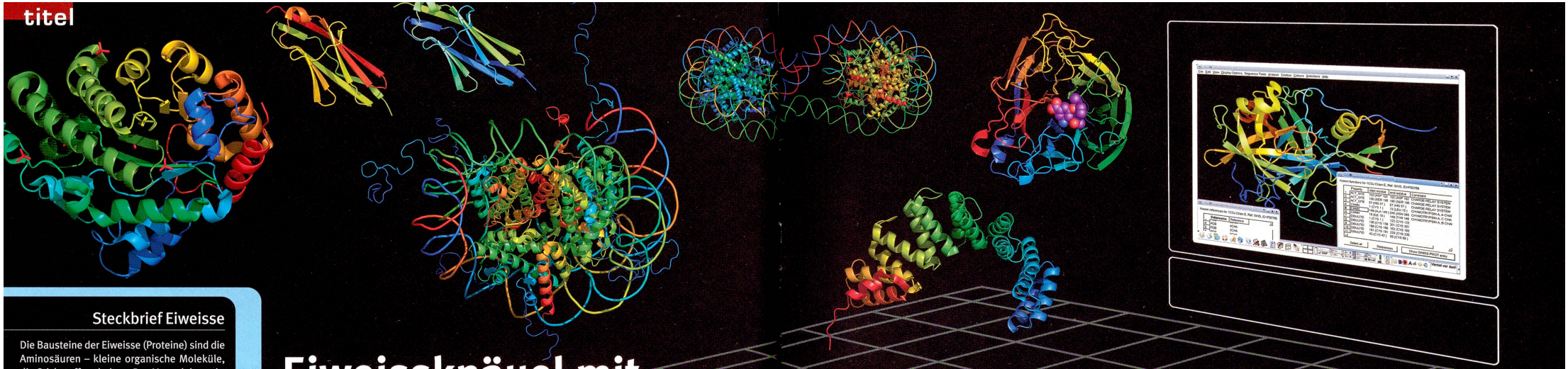
Download PDF: 24.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Durchblick im Eiweiss-Dschungel

Im Lauf seiner Entwicklung bildet der menschliche Körper mindestens 30 000 verschiedene Eiweisse. Welche Aufgaben sie erfüllen, ist noch weitgehend unbekannt. Unterstützung bieten Protein-Datenbanken, die Vergleiche zwischen neu entdeckten und bekannten Eiweissen ermöglichen. Die renommierteste dieser Datenbanken heisst Swiss-Prot und wurde vor 20 Jahren vom Genfer Biochemiker Amos Bairoch gegründet. Bild Severin Nowacki, Illustration Mathias Bader





Eiweissknäuel mit unbekannter Mission

Kaum ein Lebensprozess läuft ohne Eiweisse ab. Und viele von ihnen sind noch kaum bekannt. Dabei ist nicht nur die Abfolge ihrer Bausteine, sondern vor allem ihre dreidimensionale Struktur von Interesse. Von Erika Meili

Käse, Bohnen, Fisch und Fleisch haben eines gemeinsam: Sie sind eiweisshaltig und deshalb – in Massen genossen – gesund. Denn sie liefern dem menschlichen Körper die Aminosäuren, aus denen er wiederum seine eigenen Eiweisse bilden kann .

Ohne Eiweisse (Proteine) würde im Körper nämlich gar nichts laufen. Sie sind die molekularen Maschinen innerhalb und zwischen den Zellen, sie sind Baustoffe, Signalvermittler und die wichtigen Enzyme, die alle biochemischen Reaktionen steuern. Wenn eines dieser Proteine ausfällt oder falsch arbeitet, kann dies zu einer Fehlentwicklung oder zu einer Krankheit wie Alzheimer oder Krebs führen. Doch um zu verstehen, was falsch läuft, muss man zuerst die normalen Aufgaben der Proteine im Körper kennen. «Man kann zwar anhand der Gene sehr viele Eiweisse eines Lebewesens vorhersagen», erklärt Markus Grütter, Biochemieprofessor an der Universität Zürich. «Doch damit weiss man noch lange nicht, was sie genau machen.» Entscheidend für die Funktion eines Proteins ist seine dreidimensionale Struktur, insbesondere seine Feinstruktur. «Wenn man wissen will, weshalb eine chemische Reaktion ablaufen kann, so braucht man die exakte atomare Position an dem Ort, an dem das Eiweiss die Reaktion durchführt», führt Markus Grütter aus. Er leitet den seit fünf Jahren bestehenden Nationalen Forschungsschwerpunkt «Strukturbiologie», an dem zwölf Forschungsgruppen aus Zürich und Basel beteiligt sind. Ihr Ziel ist es, der Struktur und Funktionsweise wichtiger Proteine auf die Spur zu kommen.

Grundlage für neue Medikamente

In der Praxis dient das Wissen um die Feinstruktur dazu, mit Hilfe des Computers neue Verbindungen zu kreieren, die genau an der Reaktionsstelle des Proteins andocken und es damit blockieren (so genanntes Drug Design). Das macht die Wirkstoffe oft sehr spezifisch, und sie haben deshalb in der Regel weniger Nebenwirkungen. «Heute bezieht die Pharmaindustrie bei der Entwicklung neuer Medikamente die Strukturanalyse von Eiweissen immer mit ein», sagt Markus Grütter, der dieses Forschungsgebiet bei Ciba Geigy und Novartis aufgebaut hat, bevor er 1997 an die Universität Zürich wechselte.

Es sind bereits einige Medikamente in Gebrauch, die mittels Drug Design entstanden sind. Eines der ersten war ein kleines Molekül, das die Vermehrung des Aidsvirus hemmt: Es blockiert ein Eiweiss-Spaltenzym (Protease) des Erregers. Solche Proteasehemmer sind heute Bestandteil der erfolgreichen Kombinationstherapien gegen Aids. Ähnliche Beispiele sind die Medikamente Relenza und Tamiflu, die ein Enzym des Grippevirus hemmen und damit seine Ausbreitung im Körper behindern. Auch das Krebsmedikament Glivec zielt auf ein spezifisches Eiweiss: Es hemmt ein Enzym, das bei bestimmten Krebsarten zur unkontrollierten Zellteilung führt.

Die Strukturbestimmung von Proteinen erfordert allerdings viel Technologie, darunter Röntgenkristallografie, Kernresonanzspektroskopie (NMR) und Synchrotronstrahlung. Wer ein neues Eiweiss findet, prüft deshalb vorher, ob das entdeckte Eiweiss in einem anderen Lebewesen schon beschrieben worden ist. Denn wenn beim Menschen ein neues Eiweiss entdeckt wird, so lässt sich anhand ähnlicher Proteine der anderen Organismen seine Funktion vorhersagen.

Datenbanken als Hilfsmittel

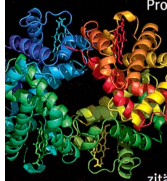
Solche Ähnlichkeiten spüren die Forschenden mit Hilfe von Eiweiss-Sequenz-Datenbanken auf, die Zusatzinformationen über den Organismus, die Struktur und die Funktion von bereits erforschten Proteinen enthalten. «Die weltbeste dieser Datenbanken ist Swiss-Prot», sagt Markus Grütter. «Sie ist sehr zuverlässig, weil alle Informationen, die in wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert werden, vor der Aufnahme genau geprüft werden.» Ausserdem bietet Swiss-Prot Zusatzfunktionen an, die für die Strukturbiologen nützlich sind. Das Programm «Swiss Modeller» beispielsweise sucht nach ähnlichen Sequenzen und vergleicht deren Strukturen. «Das sind zwar sehr grobe Modelle, aber sie bilden wertvolle Arbeitshypothesen.»

Allerdings werden NMR-Geräte, Synchrotrons und Röntgenapparate auch weiterhin im Einsatz bleiben. «Manche glauben, man könne die Proteinstruktur bald am Computer voraussagen», sagt Grütter. «Das mag für ganz einfache Eiweissketten von 100 bis 200 Aminosäuren Länge der Fall sein. Doch Proteine funktionieren oft im Verbund und bilden komplexe Gebilde, die sich nicht so einfach am Computer simulieren lassen.» Den Strukturbiologen wird die Arbeit also noch lange nicht ausgehen. ■

Steckbrief Eiweisse

Die Bausteine der Eiweisse (Proteine) sind die Aminosäuren – kleine organische Moleküle, die Stickstoff enthalten. Der Mensch braucht 20 Aminosäuren, aus denen die natürlichen Proteine bestehen, acht davon kann er nicht selbst bilden und muss sie über die Nahrung aufnehmen.

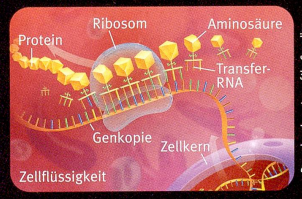
Im Lauf seiner Entwicklung bildet der menschliche Körper mindestens 30 000 verschiedene Proteine. Sie sind die wichtigsten Bestandteile der Zellen und bestimmen fast alle Lebensvorgänge. Es gibt zum Beispiel die Strukturproteine, die den Zellen Festigkeit und Elastizität verleihen. Dazu gehören etwa das Kollagen des Bindegewebes und das Keratin der Haare. Manche Proteine ziehen sich zusammen: Sie bewirken die Muskelbewegung. Andere transportieren Stoffe, wie das Hämoglobin im Blut, das den Körper mit Sauerstoff versorgt. Manche Proteine übermitteln als Hormone Informationen von einem Organ zum andern oder dienen als Antikörper der Infektionsabwehr. Die meisten Proteine sind aber Enzyme, das heisst, sie ermöglichen oder beschleunigen biochemische Reaktionen: Sie bauen Nährstoffe ab, erzeugen Energie, bilden neue Eiweiss-Bausteine, verdoppeln die Erbsubstanz DNA bei der Zellteilung etc.



Hämoglobin

Die Länge der Aminosäureketten reicht meist von 2 bis über 1000 Aminosäuren, wobei man Aminosäureketten mit einer Länge von 2 bis 100 Aminosäuren als Peptide bezeichnet. Erst bei einer Aminosäurenanzahl von mehr als 100 spricht man von Proteinen. Das grösste menschliche Eiweiss ist das Titin, das aus 26 926 Aminosäuren besteht. Es sorgt für Stabilität und Elastizität der Muskeln.

Von der DNA zum Eiweiss



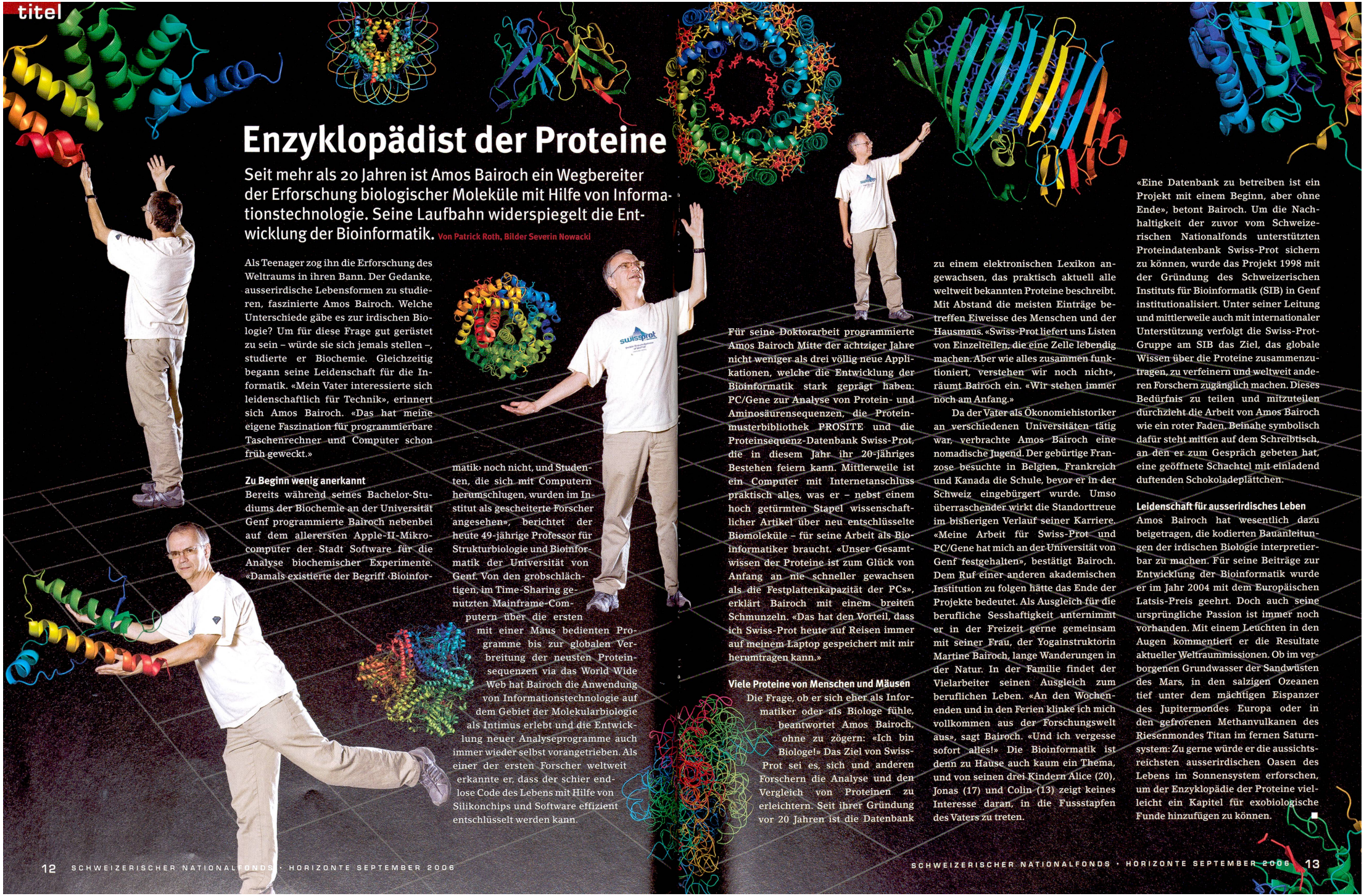
Reproduced courtesy of the Canadian Museum of Nature, Ottawa

Die Baupläne der Proteine sind die Gene, die im Zellkern verpackt sind.

Für die Herstellung eines bestimmten Proteins wird eine Kopie des entsprechenden Gens erstellt. Diese Genkopie wird aus dem Zellkern in die Zelle hinaus transportiert.

Die DNA-Sequenz bestimmt die Reihenfolge der Eiweiss-Bausteine (Aminosäuren): Je drei DNA-Bausteine entsprechen einer bestimmten Aminosäure. Vermittelt werden die passenden Aminosäuren von speziellen Helfern, der Transfer-RNA, und verknüpft werden die Aminosäuren von spezifischen Proteinen, so genannten Ribosomen.

Die Aminosäurekette wird anschliessend oft geschnitten, gefaltet und manchmal zu grösseren Eiweissgebilden zusammengesetzt, damit sie ihre Funktion ausüben kann. Auch dieser Prozess geschieht mit Hilfe von ganz spezifischen Proteinen.



Enzyklopädist der Proteine

Seit mehr als 20 Jahren ist Amos Bairoch ein Wegbereiter der Erforschung biologischer Moleküle mit Hilfe von Informationstechnologie. Seine Laufbahn widerspiegelt die Entwicklung der Bioinformatik. Von Patrick Roth, Bilder Severin Nowacki

Als Teenager zog ihn die Erforschung des Weltraums in ihren Bann. Der Gedanke, ausserirdische Lebensformen zu studieren, faszinierte Amos Bairoch. Welche Unterschiede gäbe es zur irdischen Biologie? Um für diese Frage gut gerüstet zu sein – würde sie sich jemals stellen –, studierte er Biochemie. Gleichzeitig begann seine Leidenschaft für die Informatik. «Mein Vater interessierte sich leidenschaftlich für Technik», erinnert sich Amos Bairoch. «Das hat meine eigene Faszination für programmierbare Taschenrechner und Computer schon früh geweckt.»

Zu Beginn wenig anerkannt

Bereits während seines Bachelor-Studiums der Biochemie an der Universität Genf programmierte Bairoch nebenbei auf dem allerersten Apple-II-Mikrocomputer der Stadt Software für die Analyse biochemischer Experimente. «Damals existierte der Begriff ‹Bioinformatik› noch nicht, und Studenten, die sich mit Computern herumschlugen, wurden im Institut als gescheiterte Forscher angesehen», berichtet der heute 49-jährige Professor für Strukturbiologie und Bioinformatik der Universität von Genf. Von den grobschlächtigen, im Time-Sharing genutzten Mainframe-Computern über die ersten mit einer Maus bedienten Programme bis zur globalen Verbreitung der neusten Proteinsequenzen via das World Wide Web hat Bairoch die Anwendung von Informationstechnologie auf dem Gebiet der Molekularbiologie als Intimus erlebt und die Entwicklung neuer Analyseprogramme auch immer wieder selbst vorangetrieben. Als einer der ersten Forscher weltweit erkannte er, dass der schier endlose Code des Lebens mit Hilfe von Silikonchips und Software effizient entschlüsselt werden kann.

Für seine Doktorarbeit programmierte Amos Bairoch Mitte der achtziger Jahre nicht weniger als drei völlig neue Applikationen, welche die Entwicklung der Bioinformatik stark geprägt haben: PC/Gene zur Analyse von Protein- und Aminosäurensequenzen, die Proteinmusterbibliothek PROSITE und die Proteinsequenz-Datenbank Swiss-Prot, die in diesem Jahr ihr 20-jähriges Bestehen feiern kann. Mittlerweile ist ein Computer mit Internetanschluss praktisch alles, was er – nebst einem hoch getürmten Stapel wissenschaftlicher Artikel über neu entschlüsselte Biomoleküle – für seine Arbeit als Bioinformatiker braucht. «Unser Gesamtwissen der Proteine ist zum Glück von Anfang an nie schneller gewachsen als die Festplattenkapazität der PCs», erklärt Bairoch mit einem breiten Schmunzeln. «Das hat den Vorteil, dass ich Swiss-Prot heute auf Reisen immer auf meinem Laptop gespeichert mit mir herumtragen kann.»

Viele Proteine von Menschen und Mäusen

Die Frage, ob er sich eher als Informatiker oder als Biologe fühle, beantwortet Amos Bairoch, ohne zu zögern: «Ich bin Biologe!» Das Ziel von Swiss-Prot sei es, sich und anderen Forschern die Analyse und den Vergleich von Proteinen zu erleichtern. Seit ihrer Gründung vor 20 Jahren ist die Datenbank zu einem elektronischen Lexikon angewachsen, das praktisch aktuell alle weltweit bekannten Proteine beschreibt. Mit Abstand die meisten Einträge betreffen Eiweisse des Menschen und der Hausmaus. «Swiss-Prot liefert uns Listen von Einzelteilen, die eine Zelle lebendig machen. Aber wie alles zusammen funktioniert, verstehen wir noch nicht», räumt Bairoch ein. «Wir stehen immer noch am Anfang.»

Da der Vater als Ökonomiehistoriker an verschiedenen Universitäten tätig war, verbrachte Amos Bairoch eine nomadische Jugend. Der gebürtige Franzose besuchte in Belgien, Frankreich und Kanada die Schule, bevor er in der Schweiz eingebürgert wurde. Umso überraschender wirkt die Standorttreue im bisherigen Verlauf seiner Karriere. «Meine Arbeit für Swiss-Prot und PC/Gene hat mich an der Universität von Genf festgehalten», bestätigt Bairoch. Dem Ruf einer anderen akademischen Institution zu folgen hätte das Ende der Projekte bedeutet. Als Ausgleich für die berufliche Sesshaftigkeit unternimmt er in der Freizeit gerne gemeinsam mit seiner Frau, der Yogainstruktorin Martine Bairoch, lange Wanderungen in der Natur. In der Familie findet der Vielarbeiter seinen Ausgleich zum beruflichen Leben. «An den Wochenenden und in den Ferien klinke ich mich vollkommen aus der Forschungswelt aus», sagt Bairoch. «Und ich vergesse sofort alles!» Die Bioinformatik ist denn zu Hause auch kaum ein Thema, und von seinen drei Kindern Alice (20), Jonas (17) und Colin (13) zeigt keines Interesse daran, in die Fussstapfen des Vaters zu treten.

«Eine Datenbank zu betreiben ist ein Projekt mit einem Beginn, aber ohne Ende», betont Bairoch. Um die Nachhaltigkeit der zuvor vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützten Proteindatenbank Swiss-Prot sichern zu können, wurde das Projekt 1998 mit der Gründung des Schweizerischen Instituts für Bioinformatik (SIB) in Genf institutionalisiert. Unter seiner Leitung und mittlerweile auch mit internationaler Unterstützung verfolgt die Swiss-Prot-Gruppe am SIB das Ziel, das globale Wissen über die Proteine zusammenzutragen, zu verfeinern und weltweit anderen Forschern zugänglich machen. Dieses Bedürfnis zu teilen und mitzuteilen durchzieht die Arbeit von Amos Bairoch wie ein roter Faden. Beinahe symbolisch dafür steht mitten auf dem Schreibtisch, an den er zum Gespräch gebeten hat, eine geöffnete Schachtel mit einladend duftenden Schokoladeplättchen.

Leidenschaft für ausserirdisches Leben

Amos Bairoch hat wesentlich dazu beigetragen, die kodierten Bauanleitungen der irdischen Biologie interpretierbar zu machen. Für seine Beiträge zur Entwicklung der Bioinformatik wurde er im Jahr 2004 mit dem Europäischen Latsis-Preis geehrt. Doch auch seine ursprüngliche Passion ist immer noch vorhanden. Mit einem Leuchten in den Augen kommentiert er die Resultate aktueller Weltraummissionen. Ob im verborgenen Grundwasser der Sandwüsten des Mars, in den salzigen Ozeanen tief unter dem mächtigen Eispanzer des Jupitermondes Europa oder in den gefrorenen Methanvulkanen des Riesenmondes Titan im fernen Saturnsystem: Zu gerne würde er die aussichtsreichsten ausserirdischen Oasen des Lebens im Sonnensystem erforschen, um der Enzyklopädie der Proteine vielleicht ein Kapitel für exobiologische Funde hinzufügen zu können. ■

Vom Minicomputer zur Mega-Datenbank

Die international vernetzte Proteindatenbank Swiss-Prot verdankt ihren guten Ruf der sorgfältigen Kommentierung der Proteinsequenzen und ausgetüftelter Software. Von Patrick Roth, Bild Severin Nowacki

Die Grundlage der Bioinformatik ist zwingend einfach: Da die Baupläne des Lebens auf einem Code basieren, lässt sich dieser mit Hilfe von Computern extrem effizient analysieren und entschlüsseln. Aufgrund dieser Erkenntnis tippte der Biochemiker Amos Bairoch an der Universität Genf bereits im Jahr 1981 über tausend der damals bekannten Proteinsequenzen in einen Minicomputer ein, um sie mit Hilfe von Software vergleichen und analysieren zu können. Als seine Proteindatenbank 1986 auf bereits 3900 Sequenzeinträge angewachsen war, beschloss Bairoch, sie öffentlich zugänglich zu machen: Damit war Swiss-Prot geboren. Seit 1993 wird das Forschungsprojekt auch vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt.

Aufwändige Auswertung

An ihrem 20-jährigen Bestehen ist Swiss-Prot die weltgrösste Wissensquelle für Proteine und seit der Fusion mit anderen Proteindatenbanken Teil des UniProt-Konsortiums. Beheimatet ist Swiss-Prot immer noch am Schweizerischen Institut für Bioinformatik an der Universität Genf, zusammengetragen werden die Informationen aber längst global: Es gibt Swiss-Prot-Teams in Grossbritannien und den USA. Über 230 000 Sequenzen sind mittlerweile in der Datenbank gespeichert. Sie beschreiben die Abfolge von mehr als 84 Millionen Aminosäuren. Alle 14 Tage wird eine neue Version von Swiss-Prot veröffentlicht – zurzeit beschreibt jedes Update rund 1000 neue Proteine. Wichtiger als das Ablegen der experimentell ermittelten Sequenzdaten ist aber ihre Auswertung. Diese Kommentierung (auch Annotation genannt) erfolgt manuell aus der Beschreibung des jeweiligen Proteins in wissenschaftlichen Artikeln und aus der Anwendung von Software für die Analyse von Proteinsequenzen. Diese Daten werden regelmässig aufgefrischt. Dadurch finden Forscher aus Akademie und Industrie in Swiss-Prot neben Sequenz und Literaturreferenzen auch zusätzliche Informationen über die Funktion jedes Proteins, über funktionelle Abschnitte des Eiweisses, aktive Zentren, die dreidimensionale Form und vieles mehr. Einzelne Proteinfamilien sind Experten zugeteilt, die die Informationen «ihrer» Proteinfamilie aktualisieren helfen.

Die globale Datenredundanz gering zu halten ist ein weiteres Ziel von Swiss-Prot. Dafür werden verschiedene Beschreibungen eines Proteins, die auch in anderen Datenbanken erscheinen, zusammengefasst. Alle zur Verfügung gestellten Informationen befinden sich auf Web-Servern, die Interessierten via Internet frei zugänglich sind. Um das riesige Informationsmeer navigierbar zu machen, wurden im Rahmen von Swiss-Prot auch Suchprogramme geschaffen, mit denen die indizierte Datenbank durchkämmt werden kann. Zusätzliche Hilfsmittel sind spezifisch auf die Detektivarbeit der Bioinformatiker zugeschnitten: Oft kann die Funktion eines neu gefundenen Proteins abgeleitet werden, weil seine Sequenz derjenigen von bereits bekannten Proteingruppen ähnlich ist. Um solche Vergleiche anstellen zu können, sind sehr leistungsfähige Computerprogramme notwendig, denn die längsten menschlichen Proteine können aus Sequenzen von bis zu 30 000 Aminosäuren bestehen. ■

www.expasy.org