

Unbekannte Mini-Eiweiße im Herzen

Ein Team um die MDC-Arbeitsgruppe von Professor Norbert Hübner hat den Eiweißfabriken menschlicher Herzzellen bei der Arbeit zugesehen und dabei erstmals ganze Gewebe untersucht. In „Cell“ berichtet die Gruppe von überraschenden Beobachtungen und möglichen Folgen für die Therapie von Herzleiden.

Das menschliche Herz birgt viele Geheimnisse. Und das nicht nur im übertragenen, emotionalen Sinn: Auch ganz rational betrachtet weiß man erstaunlich wenig darüber, wie das muskuläre Organ, das jede Zelle des Körpers mit Sauerstoff versorgt, funktioniert – und warum es manchmal nicht das tut, was es eigentlich soll.

Etwas mehr Licht ins Dunkel bringt jetzt eine im Fachblatt „Cell“ veröffentlichte Studie. Ein internationales Team aus 56 Forscherinnen und Forschern unter Leitung des MDC berichtet darin, welche Proteine von den Ribosomen, den zellulären Eiweißfabriken, in den Herzzellen gesunder und kranker Menschen hergestellt werden. Bei ihren Experimenten ist die Gruppe auf so manche Überraschung gestoßen, zum Beispiel auf eine Vielzahl winziger Proteine, die man bislang noch gar nicht kannte.

Beteiligt waren an der Arbeit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Berlin, unter anderem aus mehreren Arbeitsgruppen des MDC und der Charité, sowie aus Bad Oeynhausen, Göttingen, Hamburg, Münster, Australien, Großbritannien, Japan, den Niederlanden, Singapur und den USA.

Im Erbgut gibt es viele erst jetzt entdeckte Baupläne

Die im Zellkern jeder Zelle verpackte DNA enthält einen Bauplan für sämtliche Proteine, die im Körper gebildet werden. Die Produktion der Eiweiße erfolgt stets in zwei Schritten, der Transkription und der Translation. Im ersten Schritt werden Kopien von Teilstücken der DNA in Form von Boten- oder Messenger-RNA (mRNA) hergestellt, die den Zellkern verlassen. Im zweiten Schritt bauen die Ribosomen aus einzelnen Aminosäuren, die in der Zelle umherschwimmen, die entsprechenden Proteine zusammen. Während die Transkription ein wissenschaftlich recht gut untersuchter Prozess ist, sind bei der Translation noch vergleichsweise viele Fragen offen.

„Wir haben nun mithilfe einer noch recht jungen Technik, dem Ribosomen-Profiling oder kurz Ribo-Seq, zum ersten Mal nicht nur in isolierten Zellen, sondern in intaktem menschlichen Herzgewebe ermittelt, zu welchen Stellen der mRNA sich die Ribosomen begeben“, sagt Dr. Sebastiaan van Heesch aus der MDC-Arbeitsgruppe „Genetik und Genomik kardiovaskulärer Erkrankungen“ von Professor Norbert Hübner. „Über spezielle Algorithmen konnten wir daraus anschließend errechnen, welche Proteine bei der Translation im Herzen gebildet werden“, erläutert van Heesch, der Erstautor der Studie ist.

Auf diese Weise entdeckten die Forscherinnen und Forscher eine ganze Reihe winziger, bislang unbekannter Eiweiße. „Was uns zusätzlich überraschte, war die Tatsache, dass sehr viele der Mikroproteine von RNAs kodiert wurden, von denen man bislang dachte, dass sie gar nicht kodierend sind, also keine Bauanleitung für Proteine enthalten“, berichtet van Heesch.

Die meisten Mini-Eiweiße dienen der Energiegewinnung

Mit speziellen mikroskopischen Techniken konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler anschließend beobachten, dass mehr als die Hälfte der Mikroproteine nach ihrer Herstellung zu den Mitochondrien, den Kraftwerken der Zelle, wanderten. „Das bedeutet, dass sie offenbar für die Energiegewinnung des Herzens benötigt werden“, sagt Norbert Hübner. „Da viele Herzerkrankungen auf Fehler im Energiestoffwechsel zurückgehen, interessierte uns dieses Resultat natürlich ganz besonders.“

Um mögliche Unterschiede des Translatoms, also der Gesamtheit der hergestellten Eiweiße, zwischen kranken und gesunden Herzen aufzuspüren, untersuchten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zum einen Gewebeproben von 65 Patientinnen und Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM), einer krankhaften Erweiterung des Herzmuskels. Die Proben wurden den Betroffenen während einer ohnehin anstehenden Herzoperation per Biopsie entnommen. Zum Vergleich diente das Gewebe von 15 nicht erkrankten Herzen.

Das Herzleiden DCM, das bei vielen Patientinnen und Patienten irgendwann eine Herztransplantation erforderlich macht, geht bei manchen Erkrankten auf eine Mutation im Gen für das größte und wichtigste Eiweiß des menschlichen Herzens zurück: Titin. „Aufgrund der Genveränderung entsteht in der mRNA ein Stoppsignal, das den Ribosomen signalisiert, ihre Arbeit zu beenden und das Titin nicht fertig zu bauen“, erläutert van Heesch. Allerdings erkranken nicht alle Menschen, die diese Mutation in ihrem Erbgut tragen, im Laufe ihres Lebens tatsächlich an DCM.

Neue Ansätze gegen Herzleiden sind nun in Sicht

Den Gründen dafür sind van Heesch und seine Kolleginnen und Kollegen jetzt auf der Spur. „Wir haben beobachtet, dass die Ribosomen zuweilen das rote Ampellicht einfach ignorieren und mit der Titin-Produktion fortfahren können“, berichtet der Forscher. Nun gelte es herauszufinden, unter welchen Umständen dies geschehe. „Möglicherweise liegt es an der Position, die die Genveränderung auf der mRNA einnimmt“, spekuliert van Heesch. Vielleicht seien aber auch Faktoren beteiligt, die sich, wenn man sie erst einmal erkannt habe, therapieren lassen.

Auch die Rolle der neu entdeckten Mikroproteine will er gemeinsam mit seinen Kolleginnen und Kollegen nun noch näher untersuchen. „Es scheint sich bei diesen Eiweißen um evolutionär recht junge Substanzen zu handeln, die wir beispielsweise in Mäuseherzen nicht entdecken konnten“, sagt van Heesch. Die Mini-Eiweiße zeigten einmal mehr, wie besonders das menschliche Herz doch sei. Darüber hinaus hofft der Wissenschaftler, sie eines Tages entweder zur Diagnostik von Herzerkrankungen nutzen zu können – oder aber als therapeutische Zielstruktur, über die sich ein gestörter Energiestoffwechsel des Herzens besser als bisher behandeln lässt. (bro)

Literatur

Sebastiaan van Heesch et al. (2019): „**The Translational Landscape of the Human Heart**“. Cell, [DOI:10.1016/j.cell.2019.05.010](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.010).