

# Die Polizeistreife des Erbguts

**Wenn Zellen ihre Erbsubstanz nicht ständig reparieren, hat das fatale Folgen. Eine davon ist die Mondscheinkrankheit. Forscher am Institut für Veterinärbiochemie und Molekularbiologie untersuchen anhand der Erkrankung, wie die zelluläre Reparaturmaschinerie funktioniert.**

VON ANDREA SIX

Schon im frühen Kindesalter fällt auf, dass die Haut der Betroffenen krankhaft verändert ist. Diese Kinder sind extrem sonnenempfindlich und entwickeln selbst nach minimaler Lichtexposition einen starken Sonnenbrand. Ihr Leiden: Xeroderma pigmentosum, kurz XP, auch Mondscheinkrankheit genannt. Zunächst treten Ausschläge und unzählige Pigmentmale auf; die Haut wirkt wie Pergament. Schliesslich erkrankt ein Grossteil der XP-Kinder an bösartigen Hauttumoren. Bei XP handelt es sich um eine vererbte, unheilbare Krankheit. Die Reparatur von Schäden im Erbgut, hervorgerufen durch UV-Strahlen im Sonnenlicht, funktioniert nicht.

Viele Krebsarten entstehen, weil die DNA-Reparatur fehlerhaft arbeitet. XP ist eine davon. Sie tritt jedoch selten auf: Eines von 250 000 Neugeborenen kommt mit dieser genetischen Disposition zur Welt. «Wir haben uns Xeroderma pigmentosum als Modell ausgesucht», erklärt Ulrich Hübscher, Direktor des Instituts für Veterinärbiochemie und Molekularbiologie der Universität Zürich. Anhand der zellulären Vorgänge bei der Krankheit wollen er und sein Team die Reparaturmechanismen am Erbgut erforschen. Das Ziel: Ein besseres Verständnis der molekularen Werkzeuge von

Mensch und Tier – und Medikamente, die bei zellulären Fehlfunktionen eingreifen können.

Die Informationen der Zelle sind in ihrem Erbgut, der DNA, festgelegt. Die Doppelhelix speichert in der linearen Abfolge der vier Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin die Rezepte, nach denen die Zelle kocht. Damit das Erbgut bei der Zellteilung von Zelle zu Zelle weitergegeben werden kann, müssen diese Rezepte während der Replikation exakt kopiert werden. «Der Vorgang muss klappen, denn die genetische Stabilität ist ein zentrales Anliegen einer jeden Lebensform», sagt Ulrich Hübscher. Nur so kann ein Organismus die ihm eigenen Informationen erhalten und weitergeben.

Doch die Rezepte können nicht in einem sicheren Tresor gelagert werden. Die kostbare Information ist vielmehr permanent bedroht. Denn pro Tag attackieren etwa 10 000 Einzelereignisse die Zelle. Bewältigt werden müssen neben der UV-Strahlung des Sonnenlichts beispielsweise ein üppiges Sortiment an toxischen Substanzen oder Cancerogene aus Zigarettenrauch und Lebensmitteln. Wie der Mensch so ist ebenso das Haustier betroffen. «Wir zwingen den Tieren unseren Lebensstil auf», gibt Hübscher zu bedenken. So müsse eine Katze in einer Zweizimmerwohnung ohne Auslauf leben und ein Hund, falsch ernährt und übergewichtig, werde mit dem Auto gefahren, anstatt spazieren zu gehen.

Wie hoch der Anteil der Umwelteinflüsse an der Bedrohung der Zelle ist, kann sehr unterschiedlich sein. Bei der Bluterkrankheit Hämophilie beispielsweise handelt es sich um ein rein genetisch bedingtes Leiden. Träten dagegen Unglücksfälle wie in der Familie des ehemaligen

## Institut für Veterinärbiochemie und Molekularbiologie

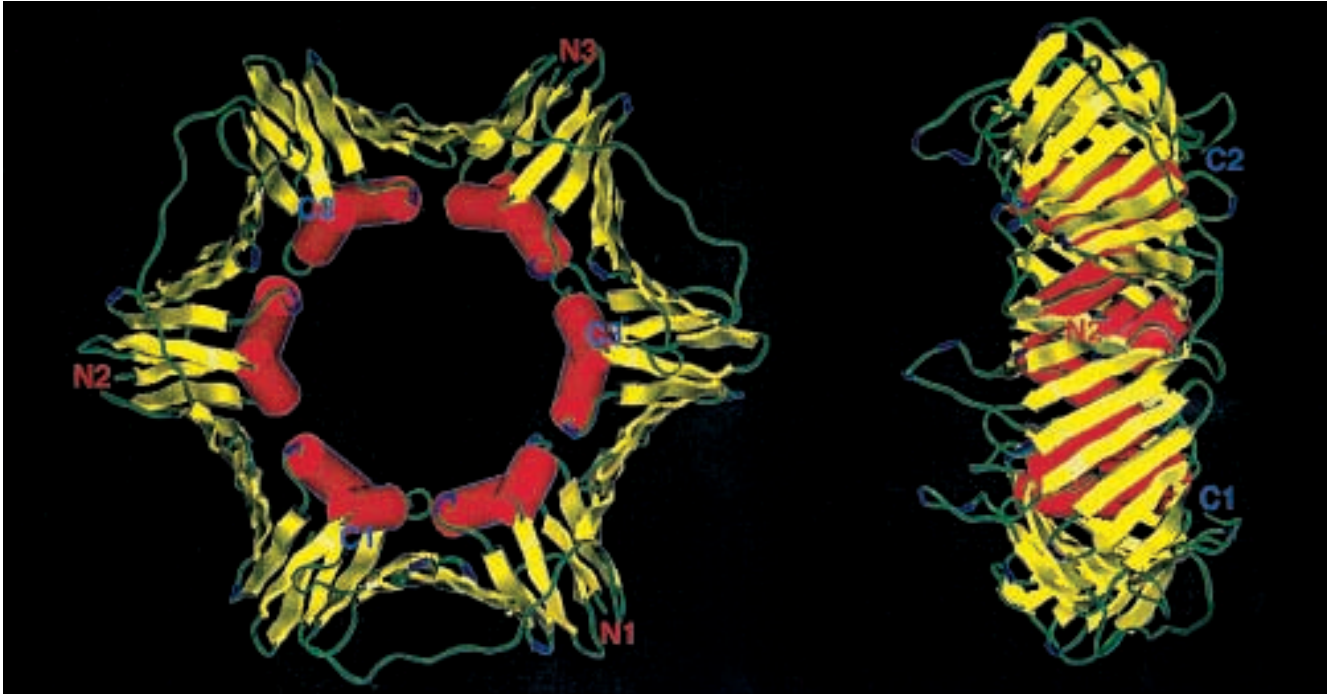
Das Institut für Veterinärbiochemie und Molekularbiologie (Leitung Prof. Ulrich Hübscher) bildet Studierende der Tiermedizin aus. Für postgraduierte Tiermediziner bietet das Institut ein PHD-Programm an.

Ulrich Hübscher leitet Forschungsprojekte, die den Zusammenhang zwischen Zellteilung und Krebs untersuchen. Neue entzündungshemmende Medikamente entwickelt das Team um Michael O. Hotz. Die Forscher bearbeiten molekularbiologische Aspekte der Entzündung. Um krank machende Mikroorganismen und Parasiten zu erforschen, erstellen Igor Stagljär und seine Arbeitsgruppe Ei-

weissinteraktionskarten. Die 35 Mitarbeitenden des Instituts werden zu zwei Dritteln durch Drittmittel finanziert.

Integriert in das kürzlich eröffnete Functional Genomics Center von Universität und ETH ist das Proteomics Center. Die zugehörigen 13 Institute werden von der Veterinärbiochemie koordiniert. Dualsystems Biotech AG, die Spin-off-Firma des Instituts, bietet Pharmafirmen Untersuchungen zu Protein-Protein-Interaktionen an.

Internet: [www.unizh.ch/vetbio/](http://www.unizh.ch/vetbio/)  
E-Mail: [office@vetbio.unizh.ch](mailto:office@vetbio.unizh.ch)



Grafik: Ulrich Hübscher

amerikanischen Präsidenten John F. Kennedy gehäuft auf, so scheinen genetische Ursachen eher auszuschließen, erläutert Hübscher das zweite Extrem.

Die Aufgabe der Replikation ist es, die DNA zu kopieren. Hier sind DNA-Polymerasen gefragt, Eiweiße, die DNA-Bausteine zu neuen Strängen zusammensetzen können. Wenn diese Enzyme einen DNA-Strang ablesen und verdoppeln, so liegt ihre Fehlerquote bei  $10^{-10}$  bis  $10^{-12}$ . «Dies bedeutet, die Polymerase macht pro Zellteilung weniger als einen Fehler», sagt der Zellbiologe Hübscher. Diese extrem kleine Rate sei vergleichbar mit dem fehlerfreien Abschreiben von Texten, die ein 50 Meter langes Bücherregal füllten.

Wirkt Stress von aussen auf dieses Kopiersystem ein, müssen die Zellen reagieren können. Wenn Basen falsch miteinander gepaart werden, kommen daher andere DNA-Polymerasen zum Einsatz. Sie reparieren die fehlerhafte Stelle. Kleinere Schäden können exakt korrigiert werden. Grössere Fehler bearbeiten die so genannten Transläsionspolymerasen. Bei einer bestimmten Form der XP-Krankheit ist eine derartige Polymerase, die Transläsionspolymerase eta, defekt. Die Hautzellen können daher die UV-Schäden nicht mehr ausbügeln.

Wo reguläre Polymerasen stoppen, wenn ihnen ein Defekt im Erbgut begegnet, kann die Transläsionspolymerase über den Fehler hinwegarbeiten. «Dafür nimmt das Enzym aller-

dings eine sehr hohe Fehlerquote in Kauf», sagt Hübscher. Eine mögliche Hypothese für den Sinn einer derart ungenau arbeitenden Polymerase basiert auf evolutionstheoretischen Gründen. Denn Evolution kann in einer Gruppe von Lebewesen nur stattfinden, wenn Veränderung möglich ist. Bei idealen Ernährungsbedingungen und der Aufnahme von schützenden Antioxidantien, also einem «easy life», liege die Mutationsrate in einer Population sehr tief, erklärt der Forscher. Beim «hard life» hingegen, wenn die Zelle Zigarettenrauch, UV-Strahlen oder falsche Ernährung erdulde, steige die Mutationsrate steil an. Mit der Populationsfitness aber gehe es bergab. Im Extremfall entstehen Krebs, lebensbedrohliche Veränderungen im Erbgut und der genetische Zusammenbruch der Population. Irgendwo dazwischen liegt ein Gleichgewicht zwischen Stabilität und Veränderung, das die Evolution ermöglicht.

Beteiligt an der DNA-Reparatur sind viele verschiedene Komponenten. Ein Konzert, in dem eine Vielfalt von Eiweissmolekülen strikt organisiert zusammenspielt. Noch längst sind nicht alle Beteiligten erforscht. «Man kennt bereits allein 20 verschiedene Enzyme bei Mensch und Tier, die DNA-Stränge synthetisieren können», sagt Hübscher. Je nach Art des auftretenden Schadens, kommt ein spezielles Enzym zum Einsatz. «Ich nenne diese Situation das Jesuitenmodell: Viele sind berufen, nur wenige sind auserwählt.»

Das ringförmige PCNA-Molekül besteht aus drei gleichen Teilen, die je 120 Grad ausmachen. N1, N2 und N3 zeigen den Anfang der Proteinkette, das so genannte N-terminale Ende. Diese Struktur wurde durch Röntgenkristallanalysen erarbeitet. (Ansicht des Moleküls von vorne, links; von der Seite, rechts)

Für die Auswahl der geeigneten Polymerase ist ein ringförmiges Protein, das Proliferating Cellular Nuclear Antigen, kurz PCNA, zuständig. Vergleichbar einer Polizeistreife fährt der Ring über die DNA und nimmt von den 20 Polymerasen diejenige zu sich, die gebraucht wird. Dieser Ringmechanismus scheint eine sehr wichtige Idee der Natur gewesen zu sein. So finden sich funktionell überraschend ähnliche Reparaturringe auch bei Bakterien oder Hefen. Die Ringidee wurde also schon vor über einer Milliarde Jahren geboren, als Einzeller den Urschlamm durchkreuzten.

Sitzt man zwei Stunden in der Sonne, sind die Hautzellen angefüllt mit frisch hergestelltem PCNA. Der Reparaturring interagiert dabei mit über 50 Proteinen in der Zelle. «Man könnte sagen, die Polizeistreife fordere Krankenwagen und Helikopter an, sobald sie einen Defekt erkannt hat», erklärt Hübscher. In seinem Institut sind verschiedene dieser PCNA-interagierenden Proteine entdeckt worden. Dazu gehört eine Kinase, ein Enzym, das die Replikationsmaschinerie aktiviert und von den Forschern «der Steigbügelhalter» genannt wird.

Ein weiterer Baustein des Reparaturpuzzles ist der Replikationsfaktor C (RF-C). «Irgendwie muss der Ring auf den DNA-Strang geladen werden», sagt der Zellbiologe. Dazu könne das PCNA-Molekül ja kaum jedes Mal an den Anfang der DNA-Schnur wandern. Die Lösung: PCNA besteht aus drei gleichen Teilen, die gemeinsam die 360 Grad des Ringes bilden (siehe Abbildung Seite 33). Mittels biochemischer Experimente und in elektronenmikroskopischen Aufnahmen entdeckten die Wissenschaftler, wie die PCNA-Stücke auf die DNA gelangen: Das Adapterprotein RF-C fasst die einzelnen Ringteile und setzt sie unter Aufwendung von Energie auf den DNA-Strang auf.

Nun soll die Replikations- und Reparaturmaschinerie der Zelle genauer untersucht werden. Als ein Modell für beschädigtes Erbgut setzen die Zellbiologen DNA ein, die im Labor experiment mit Hilfe der Chemikalie Cisplatin modifiziert wurde. Cisplatin bindet an den Basenbaustein Guanin und stört so die DNA-Struktur mit Platinkomplexen. «Wir wollen wissen, wie die Polymerasen solche Schritte bewältigen, wenn ihnen Cisplatin-Störungen begegnen», erklärt Hübscher. Zellen, die sich besonders häufig teilen, gerieten durch Cisplatin

allerdings schnell ins totale Abseits. Auf Grund dieser abtötenden Wirkung werde die Substanz auch zur Chemotherapie bestimmter Tumorarten wie Hoden- und Eierstockkrebs eingesetzt. Wie viele andere Chemotherapeutika zeige das Medikament jedoch auch Auswirkungen auf andere, gesunde Zelltypen, die sich ebenso häufig teilten. Haarwurzelzellen, Abwehrzellen und Darmzellen seien so vom Cisplatin betroffen.

Die Zellbiologen sind daher auf der Suche nach weiteren Substanzen aus dem Funktionskreis der Replikation, die als Medikamente eingesetzt werden können. Therapeutisch nutzbar sind beispielsweise Unterschiede in den Replikationsabläufen bei Tieren einerseits und Krankheitserregern wie Viren oder Bakterien andererseits. Eine bestimmte Klasse von Antibiotika nutzt diesen Enzym-Unterschied zwischen Bakterie und Säuger. Diese Quinolonantibiotika hemmen die bakterielle Topoisomerase und werden zur Behandlung von Mensch und Tier eingesetzt.

Ein weiteres Beispiel für einen Wirkstoff, der in die Replikation eingreift, ist Zovirax, ein Medikament gegen Fieberbläschen und andere Herpesvirusinfektionen. Zovirax hemmt die DNA-Polymerase des krankmachenden Virus, lässt die zellulären Enzyme jedoch unangestastet. Anders Azidothymidin, kurz AZT, ein gegen die DNA-Polymerase des HI-Virus gerichtetes Aidsmedikament: Die Polymerasen der Zelle werden in geringerem Ausmass ebenfalls beeinträchtigt. Unerwünschte Nebenwirkungen sind die Folge. «Wir arbeiten an weiteren, verbesserten Wirkstoffen, die als Enzymhemmer fungieren», sagt Hübscher. Einsatzgebiete sind neben HIV und dem analogen Katzenvirus FIV, Krebs, Infektionskrankheiten, Entzündungen und der Vorgang des Alterns.

Auf ein ganz anderes Einsatzgebiet seiner Zellforschung ist der Wissenschaftler erst unlängst gestossen. Umweltgifte schädigen das zelluläre Erbgut. Interessiert man sich für den Giftgehalt von Umweltproben oder Nahrungsmitteln, könnte man die Substanzen auf Zellkulturen einwirken lassen. Wie heftig die Reparaturwerkzeuge der Zellen daraufhin arbeiten müssten, sage etwas darüber aus, wie giftig die Substanz sei, so Hübscher.

Andrea Six ist Redaktorin bei der «NZZ am Sonntag».



