

ZELLULÄRE ZINKFINGER

Nicht alle Schwermetalle sind für Lebewesen gleich toxisch. Molekularbiologen untersuchen, welche Vorgänge in der Zelle ablaufen, wenn diese etwa mit Zink oder Cadmium in Kontakt kommt. Von Susanne Haller-Brem

Die meisten Gegenden der Welt sind erst durch Bergbau und Industrialisierung mit toxischen Schwermetallen belastet worden. Vorher waren hohe Konzentrationen lediglich regional ein Problem. Beispiele sind der hohe Cadmium-Gehalt einiger vulkanischer Böden oder stehendes Wasser aus bleihaltigen Leitungsrohren. Walter Schaffner ist kein Gesundheitsspezialist auf diesem Gebiet, doch der Molekularbiologie-Professor der Universität Zürich untersucht seit Jahren, was in biologischen Systemen beim Kontakt mit Schwermetallen passiert. «Unsere Forschungsgruppe interessiert sich in erster Linie dafür, wie Gene ein- und ausgeschaltet werden, der Bezug zu den Schwermetallen ergab sich erst sekundär», erzählt Schaffner. Um die Genaktivierung studieren zu können, suchte er nach einem einfachen Modell. Fündig wurde er bei den Metallothioneinen – einer Proteinklasse. Diese kleinen, schwefelreichen Proteine kommen in allen Körperzellen vor und haben die Fähigkeit, Schwermetall-Ionen zu binden. Dazu besitzen sie zwei Taschen, in die – salopp gesagt – Schwermetalle eingepackt werden können. Wenn der Organismus erhöhten Schwermetall-Konzentrationen ausgesetzt ist, produzieren Leber und Niere besonders grosse Mengen an Metallothioneinen.

VORRATSTÖPFE FÜR ZINK

Während einige Schwermetalle wie Cadmium und Quecksilber für Lebewesen hochtoxisch sind, sind andere wie Zink und Kupfer bei hoher Konzentration zwar ebenfalls giftig, als Bestandteil vieler Proteine jedoch lebensnotwendig. So kommt es bei starkem Zinkmangel zu Immunschwäche, Wachstums- und Fertilitätsstörungen. Metallothioneine müssen also einerseits für toxische Schwermetalle Entgiftungsfunktionen übernehmen und andererseits mithelfen, für so genannt essentielle

Schwermetalle eine ausgeklügelte Balance aufrechtzuerhalten. Zudem agieren Metallothioneine auch als Radikalfänger und spielen generell bei der Stressabwehr eine wichtige Rolle.

«Unter physiologischen Bedingungen sind Metallothioneine vor allem eine Art Vorratstöpfe für Zink», erklärt Schaffner. Damit können Überschüsse aufgefangen und Mangelversorgungen überbrückt werden. Sobald aber toxische Schwermetalle, etwa Cadmium, in die Zellen gelangen, entlässt Metallothionein das Zink, denn Cadmium bindet mit viel höherer Affinität an dieses Protein. Die Molekularbiologen wollten nun herausfinden, wie die Metallothionein-Aktivität gesteuert wird. Sie identifizierten und charakterisierten ein Protein, das im Zellplasma nur darauf wartet, «dass der Zelle etwas Schlimmes zustösst», wie Schaffner es formuliert. Dieses Protein wird MTF-1 genannt und enthält sechs so genannte Zinkfinger-Regionen. Diese Zinkfinger sind unter anderem für das «Erfühlen» der Schwermetall-Konzentration zuständig. Sobald MTF-1 durch Schwermetalle oder andere Stressoren aktiviert wird, verschiebt es sich sogleich in den Zellkern, bindet dort an die Schaltstellen der Metallothionein-Gene und kurbelt damit die Herstellung von Metallothionein an. MTF-1 ist somit ein Sensor- und Regulatorprotein, das heisst, es führt die Arbeit auch noch gleich selber aus. Versuche mit Mäusemutanten zeigten, dass dieses Protein nicht nur im Schwermetallhaushalt eine wichtige Rolle spielt, sondern auch für die Leberentwicklung von zentraler Bedeutung ist.

Schaffner und sein Team studieren den Schwermetallhaushalt in Zellkulturen, Mäusen und der Taufliege *Drosophila*, einem Lieblingstier der Molekulargenetiker. «Die allermeisten Lebewesen sind schlecht gerüstet für den Umgang mit toxischen Schwermetallen», fasst Schaffner zusammen. In unserem Körper



Hochgiftig, manchmal aber auch lebenswichtig: Zü



er Molekularbiologen untersuchen, wie Zellen mit Schwermetallen umgehen.

wird das giftige Cadmium zwar durch Metallothioneine gebunden, doch von da werden wir es kaum wieder los; es sammelt sich über Jahre und Jahrzehnte an und kann zu einer chronischen Belastung werden bis hin zu Nieren- und Leberversagen. Diese gefährliche Abwehrstrategie ist aber nicht weiter erstaunlich, denn wie gesagt: das Problem der Schwermetalle ist jüngerer Datums. Für die Natur «lohnte» es sich daher kaum, ein vernünftiges Ausscheidungssystem für toxische Schwermetalle zu etablieren. Anders sieht die Sache hingegen bei den essentiellen Schwermetallen wie Kupfer und Zink aus. Hier sind die Lebewesen – vom Bakterium über *Drosophila* bis zum Menschen – mit leistungsfähigen und metallspezifischen Pumpen ausgestattet, die es erlauben, einerseits den Organismus bei Mangel effizient zu versorgen und andererseits allfällige Überschüsse aus den Zellen zu befördern. «Mit jeder neuen Erkenntnis staune ich mehr über die Komplexität dieser Regulation. Doch für toxische Schwermetalle müsste sich die Natur noch etwas besseres einfallen lassen», sagt Schaffner.

SCHLAGLICHT AUF ALZHEIMER

Die Arbeiten von Schaffners Team fallen klar in die Kategorie Grundlagenforschung, doch gibt es auch ein Nebenprojekt zum Thema Schwermetalle und Alzheimer-Erkrankung. Man weiss heute, dass das Protein APP (Alzheimer precursor protein, welches die berüchtigten «plaques» im Gehirn macht) ein Kupfer und Zink bindendes Membranprotein ist. In Zusammenarbeit mit deutschen und amerikanischen Kollegen wird das menschliche APP-Gen in die Fliege übertragen. Wenn man nun herausfindet, wie sich APP auf den Schwermetall-Haushalt der experimentell leicht zugänglichen Fliege auswirkt, könnte dies Aufschlüsse über die Verhältnisse beim Menschen geben.

KONTAKT: Prof. Walter Schaffner, Institut für Molekularbiologie der Universität Zürich, walter.schaffner@molbio.unizh.ch

ZUSAMMENARBEIT: Gerd Multhaup, FU Berlin, Dennis J. Thiele, Duke University, Durham N.C., Renato Paro, Heidelberg, Milan Vasak, Universität Zürich.

FINANZIERUNG: Kanton Zürich, Schweiz. Nationalfonds, EU-Grant «Geninteg».