

DEN ATOMSCHLAG ÜBERLEBEN

Dank phänomenaler Reparaturmechanismen überlebt *Deinococcus radiodurans* unter Extrembedingungen. Das macht das aussergewöhnliche Bakterium für die Krebsforschung interessant. Von Felix Straumann

So viel Radioaktivität hätte eigentlich ausreichen müssen, um jedes Lebewesen auf der Erde zu töten. Doch diesmal war etwas schief gegangen: Das Fleisch in den Konserven, die Arthur Anderson Anfang der 1950er Jahre durch Bestrahlung länger haltbar machen wollte, verfaulte. Niemand hatte damit gerechnet. Der amerikanische Lebensmittelwissenschaftler ging der Sache auf den Grund und entdeckte den Übeltäter: ein Bakterium, das gegen extrem starke Strahlung resistent ist – eine kleine Sensation. Die Fachwelt gab der Mikrobe den Namen «merkwürdige Beere, die Strahlung standhält» oder in Lateinisch: *Deinococcus radiodurans*.

Was die Resistenz gegenüber radioaktiver Strahlung betrifft, ist die Umschreibung «merkwürdig» im Namen des Bakteriums nicht unbedingt zutreffend – «beeindruckend» wäre passender. Denn die Widerstandskraft des Bakteriums ist enorm: Bei 18 000 Gray – etwa der 2000fachen Strahlungsdosis, die die Atomexplosionen bei Hiroshima und Nagasaki freisetzen – überlebt immer noch jede zweite dieser Mikroben. Menschen haben bei sechs Gray kaum Überlebenschancen.

EINTRAG INS GUINNESSBUCH

Deinococcus radiodurans würde also mühelos jeden Atomkrieg überleben. Diese Resistenz brachte ihm sogar zwei Einträge in das Guinnessbuch der Weltrekorde – eine Ehre, die sonst Mikroben eher selten ereilt. Doch die beeindruckende Fähigkeit irritiert auch: Wie kann ein Lebewesen an Bedingungen angepasst sein, die natürlicherweise nicht existieren? Ein Besuch beim Institut für Veterinärbiochemie und Molekularbiologie der Universität Zürich am oberen Rand des Irchel-Campus bringt Klarheit. Dort ist

der Überlebenskünstler seit wenigen Jahren Teil eines interessanten Forschungsprojekts.

Verregneter Blick aus dem Büro des Institutsleiters auf den Waldrand und den Zürichberg – die richtige Atmosphäre, um sich mit einem von Auge nicht sichtbaren Lebewesen zu befassen, das an unrealistische Bedingungen angepasst ist. Professor Ulrich Hübscher nimmt sich zwischen seinen Verpflichtungen als Dekan der Vetsuisse-Fakultät und als Institutsleiter die Zeit, um über sein Forschungsprojekt mit der bemerkenswerten Mikrobe zu reden. «Die Resistenz von *Deinococcus* gegenüber ionisierender Strahlung ergibt sich wahrscheinlich aus einer anderen Eigenschaft», erklärt Hübscher. Der Organismus sei in erster Linie auf extreme Trockenheit spezialisiert. «Wenn Sie dem Bakterium alles Wasser komplett entziehen, indem sie es wie Instantkaffee gefriertrocknen, und danach wieder wässern, dann lebt es normal weiter.» Kein anderes Lebewesen sonst überlebt eine solche Rosskur. Es gibt zwar Bakterien, die widrige Umstände wie Hitze, Trockenheit und Strahlung bis zu einem gewissen Grad überstehen. Sie müssen sich dazu aber in Sporen umwandeln – eine resistente Überlebensform, in der Teile des Erbguts, wichtige Proteine und auch geringe Mengen Wasser von einer sehr widerstandsfähigen Wand umgeben sind. Mit *Deinococcus radiodurans* mithalten können jedoch selbst diese Dauerformen nicht.

Das Austrocknen hat bei Zellen den gleichen Effekt wie die radioaktive Strahlung, es zerstört das Erbgut. Ein Bakterium, das solche Bedingungen übersteht, muss also in der Lage sein, das zerstörte Erbgut effizient zu reparieren. Aus diesem Grund interessiert sich Hübscher für *Deinococcus*. «Wir haben *Deinococcus* radio-



Bakterieller Überlebenskünstler: Die Biochemikerin



Melanie Blasius untersucht Deinococcus radiodurans.

durans mit Megadosen bestrahlt, die jeden Elefanten umhauen», erzählt Hübscher. Das Erbgut war danach schwer beschädigt. Die schwerste Form der Schädigung, so genannte Doppelstrangbrüche, bei denen die DNS komplett durchgetrennt wird, führte laut Hübscher zu rund 3000 einzelnen Erbgutschnipseln – normalerweise der sichere Tod für jede Zelle. Doch *Deinococcus* liess sich davon nicht beirren: «Bereits nach zweieinhalb Stunden waren die Gene praktisch wieder geflickt», so Hübscher. Diese phänomenale Reparaturleistung ist allerdings nicht der einzige Grund, wieso das Bakterium so widerstandsfähig ist. Auch der Bau der Zellwand oder die Anordnung und Aufteilung des Erbguts dürften eine Rolle spielen. Wie stark diese Faktoren das Überleben beeinflussen, ist jedoch umstritten.

Weil die Gattung *Deinococcus* die widrigsten Lebensbedingungen lange Zeit überleben kann, kommt sie überall auf der Erde vor: Bei uns im Boden, auf arktischem Gestein oder im Kot von Elefanten. Es wäre sogar denkbar, dass die Überlebenskünstler verborgen in Meteoritengesteinen oder mit Weltraumsonden eine Reise durchs All unbeschadet überstehen können. Dies macht sie interessant für Exobiologen, die nach Spuren von Leben ausserhalb der Erde suchen. Und Anhänger der umstrittenen Panspermie-Hypothese fühlen sich durch die resistente Mikrobe in ihrer Ansicht bestärkt, dass Leben nicht auf der Erde entstanden ist, sondern vor rund vier Milliarden Jahren aus dem Weltall hierher gekommen ist. Eine ernsthafte Theorie? «Die Hypothese wird durchaus in Wissenschaftlerkreisen diskutiert», sagt Hübscher. Doch wahrscheinlicher sei die Ausbreitung von irdischen Mikroben im All durch die verschiedenen bemannten und unbemannten Weltraumexpeditionen.

REPARATURENZYM ENTDECKT

Auf die Idee, mit *Deinococcus* zu arbeiten, kam Hübscher vor rund zwei Jahren, kurz nachdem das Genom des Bakteriums vollständig entschlüsselt worden war. Auf einem Fachkongress wies ihn seine Kollegin Suzanne Sommer von der Universität Paris-Sud darauf hin, dass gewisse Gensequenzen denen von menschlichen Reparaturenzymen ähneln. Der Russe



Fast unzerstörbar: Deinococcus radiodurans überlebt radioaktive Strahlung, die dem 2000fachen der



Atombombenexplosion von Hiroshima entspricht.

Igor Shevelev, ein Mitarbeiter von Hübscher, machte daraufhin das «entscheidende Experiment», wie Hübscher erzählt. Er untersuchte das Bakterium und fand ein Eiweiss, das einem menschlichen Reparaturenzym in Grösse und Oberflächenstruktur sehr ähnlich war. In weiteren Experimenten entfernte er der Mikrobe das Gen für dieses vermutete Reparaturenzym und liess sie in Paris bei Sommer bestrahlen. «Die Mutanten erholten sich nicht mehr vollständig und waren besonders bei hohen Strahlungsdosen labil», so Hübscher. Damit war klar: Das entdeckte Eiweiss hat eine Schlüsselfunktion beim ganzen Reparaturvorgang. Seither hat *Deinococcus radiodurans* einen festen Platz am Institut von Hübscher.

Dass ein bakterielles Reparaturenzym grosse Ähnlichkeit mit einem menschlichen Gegenstück hat, ist eigentlich gar nicht so verwunderlich. Effiziente Reparaturmechanismen sind eine Grundvoraussetzung, damit ein Lebewesen seine in den Genen gespeicherten Eigenschaften an die nächste Generation weitergeben kann. Die DNS jeder Zelle ist täglich mit mehreren zehntausend Mutationen belastet. Ohne Instandhaltung würden die gespeicherten Informationen in kürzester Zeit verloren gehen. Die Reparaturmechanismen müssen deshalb schon früh in der Evolution entstanden sein. Teile der beteiligten Enzyme sind möglicherweise fast gleich alt wie die Gene selbst. Wer die unwahrscheinlichen Eigenschaften von *Deinococcus radiodurans* kennt, wird ernüchert, wenn er das Bakterium sieht. Um diese Enttäuschung weiss auch die Doktorandin Melanie Blasius, als sie ein flaches, rundes Kunststoffgefäss mit darauf verstreuten Bakterienkolonien etwas beiläufig zeigt. Nichts Besonderes: helle Flecken, die über die ganze Fläche aus durchsichtigem Agar verstreut sind. Von Auge könnte dies irgendein Bakterium sein. Einzig die weisse Farbe mit einem Stich ins Pink fällt auf. Dies komme von den Carotin-ähnlichen Molekülen, die in der Zellwand die Radikale abfangen, die bei übermässiger Strahlung entstehen, so Blasius. Erstaunlich ist auch, wie einfach die Organismen im Labor mit einem Standardnährmedium ohne besondere Vorkehrungen zu züchten sind. «Wir brauchen weder Elefantenkot noch Atomreaktoren», scherzt Blasius.

Die Biochemikerin macht am Institut für Veterinärbiochemie und Molekularbiologie zusammen mit Igor Shevelev die Experimente mit *Deinococcus*. «Das Bakterium ist ein sehr nützliches Modell für die Krebsforschung», erklärt Blasius. Normalerweise können Körperzellen ihre defekten Gene dank ihren Reparaturenzymen flicken. Dies klappt jedoch nicht immer. Sind dabei Gene betroffen, die die Vermehrung der Zelle regulieren, kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung, zu Krebs.

KREBS EFFIZIENT BEKÄMPFEN

Das Hochleistungsreparatursystem von *Deinococcus radiodurans* könnte Hinweise liefern, wie die Reparatur optimal funktioniert und woran es liegt, wenn Zellen zu Krebs entarten. Die Arbeiten am Institut von Hübscher könnten aber auch mithelfen, Krebs effizienter zu bekämpfen. Die Behandlung mit ionisierender Strahlung ist heute eine gängige Krebstherapie. Dabei soll das Erbgut der kranken Zellen so stark zertrümmert werden, dass diese nicht mehr lebensfähig sind. Das Problem dabei: «Krebszellen können ihr Genom gut reparieren und sind deshalb häufig sehr resistent gegen Bestrahlung», erklärt Blasius. *Deinococcus* könnte Hinweise liefern, wie resistente Krebszellen zusätzlich geschwächt werden könnten.

Doch das ist alles Zukunftsmusik. Noch geht es darum, fundamentale Mechanismen zu verstehen – Grundlagenforschung. In diesem Bereich leistet das Zürcher Labor Pionierarbeit. Blasius: «In der Krebsforschung hat sich *Deinococcus radiodurans* noch nicht durchgesetzt.» Doch es scheint sich langsam herumzusprechen: Seit 2001 das Genom des Ausnahmebakteriums vollständig entschlüsselt worden ist, beschäftigen sich weltweit immer mehr Labors mit ihm. Dabei hilft *Deinococcus radiodurans* bei den Experimenten mit: Der Modellorganismus verändert sich genetisch praktisch von selbst. Will Blasius ein Gen einfügen, muss sie nur die entsprechende DNS der Bakterienkultur beimischen. Die Mikrobe nimmt die Moleküle auf und integriert sie selber direkt in ihr Erbgut. Verglichen mit anderen Laborbakterien, bei denen über komplizierte Zwischenschritte das gewünschte Gen in einen Übertragungsvektor

QUANTENSPRUNG IN DER KREBSFORSCHUNG

Die Forschung des Entwicklungsbiologen Konrad Basler an der Taufliege *Drosophila* hat zu bahnbrechenden Erkenntnissen geführt, die die Grundlage für neue Krebstherapien sein könnten. Von Ruth Jahn

Der Mann schlägt zwei Fliegen mit einer Klappe: Konrad Basler betreibt mit Hilfe der kleinen Taufliege *Drosophila melanogaster* Entwicklungsbiologie und ist zugleich Krebsforscher. Am Institut für Molekularbiologie der Universität Zürich erforscht Basler, wie die Entwicklung von *Drosophila* mit Hilfe von Zellsignalen gesteuert wird. Mit seiner Arbeit hat der Taufliegen-Experte – zunächst ohne es zu ahnen – einen wichtigen Mechanismus der Krebsentstehung entdeckt.

Schon zu Beginn seiner wissenschaftlichen Karriere interessierte sich Konrad Basler für Zell-Zell-Signalwege: Während der Entwicklung senden Organisatorzellen – Zellen, die schon wissen, welche Entwicklungsrichtung sie selbst einschlagen werden – Signaleiweisse aus. Diese Signaleiweisse bestimmen das Schicksal der umliegenden Zellen, indem sie in ihnen eine Kettenreaktion auslösen, an der viele weitere Moleküle beteiligt sind. Das letzte Kettenglied schliesslich schaltet im Kern der Empfängerzellen (dort, wo sich das Erbgut befindet) Gene an oder aus. Mit Hilfe dieser so genannten Signalwege regeln die Organisatorzellen während der Embryonalentwicklung die Organbildung der Taufliege. Und sie orchestrieren beispielsweise auch die Musterung der Flügel bei der Verwandlung der Raupe zum geflügelten Insekt.

SIGNALEIWEISSE INSTRUIEREN ZELLEN

Alle Zellen der *Drosophila* haben die gleiche genetische Grundausstattung. Aber die Organisatorzellen weisen den Zellen, welche sich entwickeln, eine Rolle zu und sorgen für eine geregelte Arbeitsteilung: Die Signaleiweisse instruieren jede Zelle, in welchen Zelltyp sie sich zu differenzieren hat, wie gross sie werden

soll, welche Aufgabe im Körper sie zu übernehmen hat und ob sie sich teilen soll. «Signalwege übersetzen die eindimensional angelegte genetische Information des Erbguts in ein dreidimensionales, komplexes Lebewesen», sagt Konrad Basler.

In der Taufliege kommt kaum mehr als ein halbes Dutzend verschiedener Signalwege vor. In seiner Postdoc-Zeit an der Columbia University in New York hat Konrad Basler gemeinsam mit seinem Kollegen Gary Struhl eine neuartige genetische Technik entwickelt, die es den Forschern erlaubt, Signalwege in *Drosophila* experimentell anzuschalten, um dann deren Wirkung zu untersuchen.

Seither beschäftigt sich Basler als Professor am Institut für Molekularbiologie vor allem mit zwei Signalwegen: Der eine trägt den Namen «Wingless» (ohne Flügel), weil die zufällige Zerstörung eines *Drosophila*-Gens, das für die Bildung eines der Signaleiweisse nötig ist, zu Tieren ohne Flügel geführt hatte. Auf ähnliche Weise kam der zweite Signalweg, mit dem sich Basler beschäftigt, zu seinem Namen, er heisst «Hedgehog» (Igel): *Drosophila*-Mutanten, denen das Hedgehog-Gen fehlt, entwickeln sich falsch und sterben bereits als Embryo. Weil der tote Fliegenembryo aussieht wie ein Igel, taufte die Tübinger Genetikerin und Medizinnobelpreisträgerin Christiane Nüsslein-Volhard das entsprechende Gen Hedgehog.

Anhand des Wingless- und des Hedgehog-Signalwegs in der Taufliege konnte Basler als Erster beweisen, dass Signaleiweisse überhaupt existieren und wie Zellen während der Entwicklung zu Organisatorzellen werden. Auch die Erkenntnis, dass Signaleiweisse in *Drosophila* über einen so genannten Morphogradienten wirken, ist Konrad Basler und

integriert werden muss, ist dies eine überaus komfortable Situation.

Im Rahmen ihrer Dissertation untersucht Blasius nun seit gut einem Jahr das Reparaturenzym von *Deinococcus*, das ihr Kollege Shevelev zuvor identifiziert hat. Kann das Enzym nur Doppelstrangbrüche reparieren? Oder kann es noch mehr? Wie geht es dabei vor? Braucht es Hilfe? Von wem? Im Reagenzglas mischt Blasius dem Reparaturenzym DNS zu und schaut, wie diese bearbeitet wird. Sie verändert die Gene ihres Modellbakteriums und lässt es so defekte Versionen des Enzyms herstellen. Mit weiteren Experimenten kann Blasius am Defekt erkennen, welche Teile des Moleküls wichtig für die Funktion sind.

Auch wenn das unkomplizierte Modellbakterium die Arbeit erleichtert, kann Blasius nur in kleinen Schritten die offenen Fragen beantworten. Doch die Biochemikerin lässt sich nicht abschrecken und ist hoch motiviert: «Mich interessiert generell die Funktionsweise der Genreparatur», so die Jungforscherin. «Wenn es dabei hilft, Krebs zu heilen – um so besser.» Ihre Arbeit wird geschätzt: Im Frühling hat sie den «Young Investigator Award 2005» der Charles-Rodolphe-Brupbacher-Stiftung erhalten. Der internationale Preis geht jedes zweite Jahr an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die aussergewöhnliche Beiträge zur Krebs-Grundlagenforschung leisten. Eine wichtige Auszeichnung für die Jungforscherin, die sich zudem über den kleinen finanziellen Zustupf freut. Gelegenheit, das Preisgeld auszugeben, hat sie bereits diesen Herbst: Blasius verbringt ein paar Tage in Paris, um erstmals selbst die Bestrahlungsexperimente mit ihrem Bakterium zu machen.

KONTAKT Prof. Ulrich Hübscher, Institut für Veterinärbiochemie und Molekularbiochemie, Universität Zürich, hubscher@vetbio.unizh.ch

ZUSAMMENARBEIT Suzanne Sommer, Institut de Génétique et Microbiologie, Université Paris-Sud

FINANZIERUNG Schweizerischer Nationalfonds