

ERBGUT UNTER STROM

Roland Sigel untersucht, wie Metalle die Erbsubstanz beeinflussen. Aus seiner Forschung könnten neue Antibiotika, Antikrebsmittel und Therapien von Erbkrankheiten erwachsen. Oder Nanodrähte für die Elektronik. Von Ruth Jahn

Den Stoff, aus dem unsere Gene sind, im Detail verstehen und für unterschiedlichste Gebiete nutzbar machen – von der Medizin bis zur Nanotechnologie: Diesen Geniestreich hat Roland Sigel vom anorganisch-chemischen Institut der Universität Zürich im Sinn. Der 38-jährige Chemieprofessor bespuckt hierzu unter anderem Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder Ribo-

nukleinsäure (RNA) mit winzigen geladenen Metallteilchen, sogenannten Metallionen. So baut Roland Sigel die Doppelhelix unserer Erbsubstanz zu stromleitenden Gebilden um, die in der Nanoelektronik zu neuen Ehren kommen könnten.

Nukleinsäure in Kombination mit Metall erfüllt schon in der Natur wichtige Aufgaben.

Und gemeinsam scheinen die Moleküle auch das Zeug dazu zu haben, unterschiedlichste Probleme der Menschheit zu lösen. Zumindest im Grundlagenexperiment. Das Duo schafft es nämlich, Bakterien abzutöten, Krebszellen den Garaus zu machen oder fehlende gesunde Gene in das Erbgut eines Lebewesens einzuschleusen – um so dereinst vielleicht Erbkrankheiten zu kurieren.

DER MENSCH, EINE METALLSALZLÖSUNG

Die DNA ist die Trägerin der genetischen Information bei Tier und Pflanze, ruhend hat sie die Form einer Doppelhelix, bestehend aus zwei ineinander verdrehten Strängen. Ihre kleine Schwester, die RNA, ist meist einsträngig. Sie setzt die Information der grossen Schwester



Leuchtende Moleküle: Der Laser macht Moleküle sichtbar, so kann ihre Bewegung und Faltung beobachtet werden.

in Eiweiße um. «Beide Biomoleküle sind Wunder der Natur. Doch sie taugen bei entsprechender Gestaltumwandlung oder chemischer Modifizierung zu weit mehr als nur zur Weitergabe und Übersetzung genetischer Information», ist Roland Sigel überzeugt.

Roland Sigels Forschungsterrain ist die bioanorganische Chemie – auf den ersten Blick ein Widerspruch in sich: Wie passt das Nichtlebende, Anorganische zum Biologischen, Lebendigen? «Die Bioorganik erforscht die Funktion von Metallen in Lebensprozessen. Denn ohne Metalle läuft in der Natur so gut wie nichts», erklärt der Forscher. «Unsere Knochen bestehen unter anderem aus einem Metall (Calcium), Signale in Nerven und Muskeln werden durch Metallionen übertragen, unsere Körperzellen enthalten Metallionen. Grob vereinfacht könnte man den Menschen auch als Metallsalzlösung beschreiben.»

KNICK IN DER DNA

Auch an vielen essenziellen Vorgängen in Lebewesen sind Metalle beteiligt, von der Photosynthese der Pflanzen über die Stickstofffixierung der Mikroorganismen bis zu enzymatischen Stoffwechselprozessen im menschlichen Körper. So haben die meisten Enzyme – die Katalysatoren biochemischer Reaktionen – in ihrem aktiven Zentrum einen Metallkomplex. Eines der bekanntesten Beispiele ist die zinkhaltige Alkoholdehydrogenase, die Alkohol im Menschen abbaut.

Neben Enzymen gehen auch DNA und RNA Wahlverwandtschaften mit Metallen ein. Diese Wechselwirkung hat es Roland Sigel seit seiner Dissertation angetan. Damals untersuchte er die Wirkung von Cisplatin, einem platinhaltigen Chemotherapeutikum. Cisplatin ist einer der am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe gegen Krebs. Mit Hilfe des Edelmetalls Platin bindet Cisplatin an die DNA in den Krebszellen. Dadurch bekommt die Doppelhelix der DNA einen Knick und kann nicht mehr kopiert werden. Die Zellteilung ist unterbunden, die Krebszellen gehen zugrunde.

Entdeckt wurde die Wirkung von Cisplatin zufällig: In den 1960er-Jahren setzte der Chemiker und Biophysiker Barnett Rosenberg Bakterien einem schwachen elektrischen Feld aus,



Erforscht die Funktion von Metallen in Lebensprozessen: der Chemiker Roland Sigel.

um deren Verhalten zu studieren. Die Mikroben konnten sich nicht mehr teilen, sondern wurden einfach nur länger. Der Grund hierfür war nicht, wie zunächst vermutet, der Stromfluss, sondern kleinste Mengen Platin – Rosenberg hatte in seinem Experiment Platin-Elektroden verwendet. In weiteren Testreihen zeigte er dann, dass Platinkomplexe nicht nur das Wachstum von Bakterien unterbinden, sondern auch jenes von Tumorzellen.

Auch Roland Sigels neuestes Forschungsvorhaben verspricht einen Nutzen für die Onkologie: Der Chemiker und sein 10-köpfiges Team untersuchen in Zusammenarbeit mit Forschern in Birmingham einen Eisenkomplex, der an die DNA bindet. In Zellversuchen mit Tumorzellen ist der Metallkomplex gleich gut wirksam wie Cisplatin, aber bei anderen Krebsarten. «Wenn sich die beobachtete Antitumorwirkung in klinischen Studien bestätigt, könnte das Mittel die ideale Ergänzung zu Cisplatin darstellen», hofft Roland Sigel: «Wir versuchen derzeit, den Wirkmechanismus des Moleküls aufzuklären. Sicher ist, dass der Metallkomplex die Desoxyribonukleinsäure stilllegt, indem er sie kondensiert – im Elektronenmikroskop gleicht die lädierte DNA auf eine Gabel gewickelten Spaghetti.» Eine zweite Art der Wechselwirkung mit dem Eisenkomplex führt dazu, dass sich Sequenzen der DNA zum Teil verzweigen: «Diesen Effekt haben wir auch bei RNA zeigen können. Was er aber für die einzelne Zelle bedeutet, wissen wir noch nicht.»

RNA – WEIT MEHR ALS NUR DOLMETSCHERIN

Roland Sigels Team beschäftigt sich auch mit anderen bioorganischen Reaktionen der RNA: «Lange sah man die RNA vor allem als Botin und Dolmetscherin zwischen der DNA und ihren Endprodukten, den Eiweissen. Heute werden alle paar Monate neue Aufgaben der RNA entdeckt.» So kontrolliert die RNA den Zellzyklus, die Proteinexpression und, was den Wissenschaftler besonders interessiert: Manche Ribonukleinsäuren wirken auch katalytisch. Katalytische RNA wird als Ribozym bezeichnet: Die Wortschöpfung beinhaltet Ribonukleinsäure und Enzym. Ribozyme können biochemische Reaktionen katalysieren – etwas, das man noch vor rund fünfundzwanzig Jah-

ren einzig den aus Eiweissen aufgebauten Enzymen zugetraut hatte.

Besonders eingehend untersucht Roland Sigel das sogenannte Group II Intron. Dieses Ribozym kommt bei Pilzen, Pflanzen und zum Beispiel bei Hefe vor, es lässt sich aber auch künstlich im Reagenzglas herstellen. Das Besondere am Group II Intron ist sein Selbst-Spleissen: Das heisst, das Intron – selbst ein Abschnitt der RNA – kann sich autonom falten und dann aus der RNA herauschneiden. Anschliessend kann sich das Group II Intron, wiederum selbständig und ohne fremde Hilfe, in die RNA einbauen. Der Sinn des Ganzen? «Das Spleissen erhöht die Vielfalt der genetischen Information der RNA, weil nach dem Baukastenprinzip ausgeschnittene Introns weggelassen oder an anderen Orten des Erbguts neu eingesetzt werden. Zudem spart man sich Enzyme», erläutert Roland Sigel. «Für die Reaktion sind Metallionen nötig. Die sind aber in jeder Zelle vorhanden.»

FABELHAFTER ANSATZ FÜR GENTHERAPIE

Roland Sigel kennt Struktur, Dynamik und 3-D-Faltung des Group II Intron unterdessen aus dem Effeff. Neben anderen Analysetechniken macht dies vor allem die Einzelmolekül-Fluoreszenzspektroskopie möglich: «Wir erhalten bei dieser Methode nämlich nicht bloss wie sonst üblich für Milliarden Moleküle ein gemittelt Signal, sondern können jedes Molekül einzeln beobachten», schwärmt der Chemiker.

So konnte Sigels Forscherteam mitverfolgen, wie sich einzelne Moleküle völlig unterschiedlich verhalten. Und: Group II Introns können sich selbst in eine artfremde DNA einbauen, diesmal unter Mithilfe von Enzymen. «Hier bietet sich unter Umständen ein fabelhafter Ansatzpunkt für die Gentherapie», sagt Roland Sigel: «Denn mit den Group II Introns verfügen wir über mobile genetische Elemente, die sich in ein anderes Erbgut einbauen lassen.» So könnten dereinst etwa Erbkrankheiten oder Infektionskrankheiten, bei denen wichtige Gene fehlen oder verändert sind, via Group II Introns nachträglich ins Erbgut des Menschen eingeschleust werden, um die Krankheit zu heilen. Über entsprechende klinische Studien wird

derzeit bereits nachgedacht. Aussichtsreich ist etwa die Gentherapie bei Aids-Patienten.

Riboswitches, die zweite Klasse RNA, die Sigel derzeit unters Spektroskop nimmt, lässt ebenfalls an einen praktischen Einsatz in der Medizin denken, obwohl sich Roland Sigel selbst, wie er betont, als Grundlagenforscher versteht, der Zusammenhänge und Hintergründe von Lebensvorgängen ergründen will. Riboswitches kommen fast ausschliesslich in gewissen Bakterien vor, wie etwa im Darmbakterium *Escherichia coli*, in Salmonellen oder Pestbakterien. Roland Sigel fesselt ein spezielles Riboswitch-Molekül: Dieses ist für die Biosynthese und den Transport des Coenzym B12 zuständig. Der Clou dabei: Das kobalthaltige Vitamin B12 kann seine eigene Herstellung selbst regulieren, indem es direkt an den Riboswitch, also ans Erbgut bindet und so eine weitere B12-Synthese blockiert.

Eine einfache, aber clevere Lösung der Natur: Hat es kein B12 in der Zelle, wird viel Vitamin produziert, steigt die B12-Konzentration in der Zelle, wird die Produktion zurückgefahren. «Genial ist auch: Diese RNA-Klasse kommt praktisch nur in Bakterien vor. Durch eine dauernde Blockierung einer Riboswitchsequenz könnte man also dem Bakterium das lebenswichtige B12 entziehen – und hätte somit ein neues Antibiotikum gefunden», schwärmt der Chemiker. Die nächsten Forschungsschritte sind deshalb schon gesetzt: Experimente mit verschiedenen B12-Abkömmlingen in Bakterienkulturen.

KONTAKT Prof. Roland K. O. Sigel, roland.sigel@aci.uzh.ch

ZUSAMMENARBEIT Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Organische Chemie, Universität Innsbruck, School of Chemistry, University of Birmingham, State University of Wayne State, Detroit MI

FINANZIERUNG Schweizerischer Nationalfonds SNF, Staatssekretariat für Bildung und Forschung, Universität Zürich, EU / Marie-Curie, Novartis Stiftung, Roche Research Foundation