

Weibliche Qualitätskontrolle und männliche Massenproduktion

Neueste Ergebnisse zur Bedeutung der Proteinfamilie p53 in der renommierten Fachzeitschrift »Cell« veröffentlicht

Chemotherapeutika, notwendig bei Krebserkrankungen, vernichten nicht nur Krebszellen, sondern auch gesunde Zellen. Auch Keimzellen, also Eizellen und Samenzellen, gehören dazu. Deshalb sehen sich viele junge Frauen nach überstandener Krebserkrankung mit der nächsten Hiobsbotschaft konfrontiert: der Unfruchtbarkeit. Bereits seit Langem vermuten Wissenschaftler einen Zusammenhang mit der Chemotherapie – was jedoch genau dabei abläuft, war bislang unbekannt.

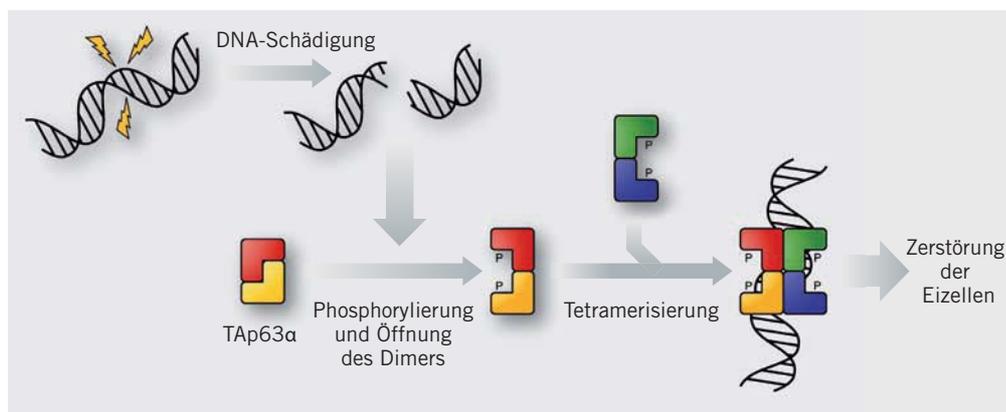
Jetzt ist das Team um Prof. Volker Dötsch vom Institut für Biophysikalische Chemie der Goethe-Universität dem Geheimnis, das diesem Nebeneffekt der Krebsbehandlung zugrunde liegt, einen wesentlichen Schritt nähergekommen. In der im Februar erschienenen international renommierten Fachzeitschrift »Cell« hat er neueste Details seiner Forschung in Zusammenarbeit mit internationalen Partnern publiziert. Die Frankfurter Wissenschaftler kommen zu dem Ergebnis, dass Frauen hauptsächlich deshalb von Unfruchtbarkeit nach der Chemotherapie betroffen sind, weil ihre Keimzellen einer anderen Qualitätskontrolle unterliegen als männliche Keimzellen.

Denn während die männlichen Keimzellen kontinuierlich in riesiger Anzahl bis ins hohe Alter produziert werden, ist die Anzahl der weiblichen Eizellen begrenzt. Jede Frau verfügt bereits bei der Geburt über einen festgelegten Pool dieser wertvollen Keimzellen. Werden diese Eizellen durch die Krebsbehandlung geschädigt, sterben sie dank einer strikten »weiblichen« Qualitätskontrolle ab. Entscheidend beteiligt an dieser Qualitätskontrolle ist ein Protein mit dem Namen p63. Es hat eine bemerkenswert große Ähnlichkeit mit einem anderen wichtigen Protein, dem p53. Deshalb spricht man auch von der Proteinfamilie p53. Als »Wächter des Genoms« bekannt, reguliert p53 Zellteilung und Zelltod in kranken Zellen und hat damit eine Schlüsselrolle bei der Unterdrückung von genetischen Abweichungen, die zu Krebs führen können. Bei mehr als der Hälfte aller menschlichen Tumore ist p53 verändert und dadurch nicht mehr funktionsfähig.

Wie genau die Aktivität von p53 und p63 reguliert wird, welche Ge-

meinsamkeiten und welche Unterschiede bestehen, ist seit Langem Gegenstand weltweiter Forschung, an der sich die Naturwissenschaftler der Goethe-Universität intensiv beteiligen. Nach dem gegenwärtig allgemein akzeptierten Modell ist die Konzentration von p53 in gesunden Zellen sehr gering. Treten in einer Zelle jedoch genetische Defekte auf, durch die sie zur Tumor-

enge Verwandtschaft besteht«, erläutert Dötsch die aktuellen Ergebnisse. »Das Protein p63 liegt in gesunden Eizellen in hoher Konzentration als kompaktes inaktives Dimer vor. Treten jedoch in Eizellen DNA-Doppelstrangbrüche auf, etwa in Folge radioaktiver Strahlung, wird p63 phosphoryliert. Durch diese Anlagerung von Phosphatgruppen wird die kompakte Struktur des inaktiven Zustandes aufgebrochen, und es kann sich ein zweites offenes Dimer anlagern. Damit entsteht ein aktiver tetramerer Zustand, der auch für das Tumorsuppressor-Protein p53 charakteristisch ist und der den Zelltod der beschädigten Eizellen einleitet.« Da die Wirkungsweise vieler Chemo-



Als Folge von Doppelstrangbrüchen in der DNA von Eizellen, etwa durch radioaktive Strahlung, wird das inaktive Dimer des Proteins p63 phosphoryliert. Dadurch kommt es zu einer Öffnung des Dimers sowie Tetramerisierung: Der tetramere Zustand leitet dann den Zelltod der beschädigten Eizellen ein.

zelle entarten könnte, erhöht sich die Konzentration von p53, und es kommt zur Zusammenlagerung von vier p53-Proteinen zu einem Tetramer. In dieser Tetramerstruktur ist der Tumorsuppressor aktiv und kann je nach Schädigung bewirken, dass die Zelle den entstandenen Schaden repariert oder zellulären Selbstmord betreibt. Überraschenderweise schien – trotz der großen Ähnlichkeit mit dem Tumorsuppressor p53 – der Mechanismus, der die Aktivität des Proteins p63 in Eizellen kontrolliert, ein anderer zu sein.

»Wir konnten zeigen, dass zwischen beiden Mechanismen eine

therapeutika auf der Erzeugung von Doppelstrangbrüchen in der DNA der Zellen beruht, führen diese Medikamente letztendlich auch zur Aktivierung von p63 in Eizellen und damit zu deren Absterben.

Als Modellsystem untersucht die Arbeitsgruppe um Volker Dötsch auch Proteine des Fadenwurms, *Caenorhabditis elegans*. Dieser niedere Organismus aus der Familie der Nematoden hat ein p53-ähnliches Protein, das aber aufgrund der kurzen Lebenszeit des Fadenwurms nicht als Tumorsuppressor wirkt, sondern hauptsächlich der Kontrolle der genetischen Stabili-

tät der Keimzellen dient. Die genetische Kontrolle der Keimzellen ist demnach die ursprüngliche Funktion der gesamten p53-Proteinfamilie und legt die Vermutung nahe, dass p63 das primitivste und älteste Mitglied und damit der Urahn der p53-Familie ist. Interessanterweise hat p63 noch eine weitere Funktion: Es ist essenziell für den Erhalt von Stammzellen in Epithelgeweben wie etwa der Haut. Da Keimzellen und Stammzellen viele Gemeinsamkeiten

haben, zeigt sich hiermit ein bemerkenswerter Evolutionsweg von Proteinen in niederen Organismen, die für die genetische Stabilität der Keimzellen zuständig sind, über die Kontrolle von Stammzellen in Organismen mit erneuerbaren Geweben bis hin zur Entstehung eines p53-Tumorsuppressors für alle Körperzellen. Damit kommt der p53-Proteinfamilie eine der größten Bedeutungen für die Entwicklung und die Gesundheit des Menschen zu. ♦

Die Autorin

Dr. Beate Meichsner, 55, studierte Chemie (Diplom) an den Universitäten von Köln und München, wo sie 1985 in Anorganischer Chemie promovierte. Nach zweijähriger Tätigkeit in der chemischen Industrie war sie elf Jahre beim Fonds der Chemischen Industrie verantwortlich für die Informationsarbeit Schule/Hochschule. Seit 1999 arbeitet sie als freie Wissenschaftsjournalistin und lebt mit ihrer Familie in Liederbach bei Frankfurt.

beate.meichsner@t-online.de

Zügel aus Licht: Ein Lebewesen lässt sich optisch zuverlässig lenken

Frankfurter sind Pioniere der Optogenetik – Neueste Ergebnisse zu Studien am Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*

Einem Forscherteam aus Frankfurt und Atlanta ist es erstmals gelungen, die Bewegungen eines Lebewesens allein durch Lichtsignale gezielt und dauerhaft zu steuern. Damit hat es das Repertoire der in Frankfurt erfundenen Optogenetik beträchtlich erweitert. Die Ergebnisse seiner Studien am Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* wurden in »Nature Methods« veröffentlicht. Die renommierte Fachzeitschrift hatte die Optogenetik im Dezember 2010 zur naturwissenschaftlichen Methode des Jahres gewählt.

»Wir können spezifische Zellen und Regionen im Nervensystem eines frei beweglichen Fadenwurms durch Licht erregen oder hemmen und die Beleuchtung automatisch in einer konstanten anatomischen Position halten, während das Tier sich bewegt und gefilmt wird«, er-

läutert Prof. Alexander Gottschalk, Arbeitsgruppenleiter im Exzellenzcluster »Makromolekulare Komplexe« und einer der Pioniere der Optogenetik. Anknüpfend an Arbeiten der Professoren Georg Nagel und Ernst Bamberg vom Frankfurter Max-Planck-Institut für Biophysik hatte er als Juniorprofessor der Goethe-Universität 2005 gezeigt, dass sich Nervenzellen des Fadenwurms durch Licht aktivieren lassen, wenn ihnen gentechnisch ein lichtempfindliches Molekül eingepflanzt worden ist. Dieses Molekül, das Protein Channelrhodopsin-2 (ChR2), hatten Nagel und Bamberg, zusammen mit Prof. Peter Hegemann von der Humboldt-Universität Berlin, drei Jahre vorher aus Grünalgen isoliert. ChR2 ist ein Ionenkanal in der Membran der Alge, der sich öffnet, wenn blaues Licht auf sie fällt: So kann sie sich optimal zur Sonne hin ausrichten, woher sie die Energie zur Photosynthese bezieht. Später fanden die Frankfurter Forscher auch Proteine, die Nervenzellen unter gelber oder grüner Bestrahlung hemmen. Dementsprechend ziehen sich die

Muskeln eines gentechnisch präparierten Fadenwurms unter blauem Licht zusammen, während sie sich unter gelbem oder grünem Licht entspannen.

Der kaum millimetergroße, durchsichtige Fadenwurm besitzt genau 302 Nervenzellen, deren Lage und Verschaltung bekannt sind. Die Funktion seines Nervensystems lässt sich durch optogenetische Methoden wesentlich leichter untersuchen als früher durch Elektroden, chemische Stimuli oder Berührungsreize. Allerdings war es bisher nicht möglich, solche Studien über längere Zeit durchzuführen. Denn die Tiere entwischten dem Lichtkegel, wenn sie sich bewegten. Diese Hürde überwand das Team um Gottschalk, indem es ein relativ preiswertes Mikroskopsystem konstruierte, als dessen Lichtquelle ein dreifarbiges LCD-Projektor dient. Eine ausgeklügelte Software erlaubt es, die Farbwahl zu programmieren und die Lichtquelle automatisch den Bewegungen des Wurms folgen zu lassen. Werden zum Beispiel die Bewegungsneuronen seines Kopfes in regelmäßigen Intervallen blau bestrahlt, dann schlängelt sich sein Körper in Form eines Dreiecks. Bestreicht man die Länge seines Körpers mit blauem Licht, dann wechselt er seine Bewegungsrichtung, je nachdem, ob die vorderen oder hinteren Berührungsneuronen beleuchtet werden. Auch die Abhängig-



Dieser Fadenwurm bewegt sich, obwohl seine motorischen Nerven gelähmt sind. Dass seine Muskeln dennoch in blauem Licht zucken, liegt an einem gentechnisch eingebauten, lichtempfindlichen Protein, das ursprünglich aus einer Grünalge stammt. So lässt sich *Caenorhabditis elegans* mit Licht »fernsteuern«.

keit der Bewegungsreaktionen des Wurms von verschiedenen Lichtintensitäten lässt sich unter dem Mikroskop filmen. Wie an leuchtenden Halsbändern geführt erscheint das Tier, wenn man es abwechselnd mit blauem oder grünem Licht bestrahlt und es dabei jeweils seine Bewegungsrichtung ändert.

Langfristig eröffnet die Arbeit des deutsch-amerikanischen Teams vielversprechende Perspektiven für die Neurowissenschaften. Sie gibt ihnen eine aussagekräftige Methode an die Hand, um die Funktion bestimmter neuronaler Schaltkreise und das daraus resultierende Verhalten nicht-invasiv erforschen zu können. ♦

Der Autor

Joachim Pietzsch, 51, arbeitet nach lehrreichen Jahren (1990 bis 2005) in der Öffentlichkeitsarbeit und Forschungskommunikation der Hoechst AG als freier Wissenschaftsjournalist in Frankfurt am Main. joachim.pietzsch@t-online.de

Literatur

Nature Methods (2011), 8(2), pp 153.

Der Chemiker und Biologe Prof. Cesare Montecucco erhielt den diesjährigen Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis für seine herausragenden Leistungen zur Erforschung von Erkrankungen, die durch Bakteriengifte verursacht sind. Der Nachwuchspreis ging an den Dresdner Biophysiker Dr. Stephan Grill für seine Untersuchungen zur Zellteilung.

Der mit 100 000 Euro dotierte Paul Ehrlich-Preis gehört zu den international renommiertesten Auszeichnungen, die in der Bundesrepublik Deutschland auf dem Gebiet der Medizin vergeben werden. Seit 2006 wird der mit 60 000 Euro dotierte Nachwuchspreis verliehen. Beide Preisträger wurden bei einem Festakt am 14. März, dem Geburtstag Paul Ehrlichs, in der Frankfurter Paulskirche geehrt.

Cesare Montecucco, Abteilung für Biomedizinische Forschung der Universität Padua, Italien, gewann seine entscheidenden Einsichten über die physiologische Wirkung von Bakteriengiften, als er sich mit Tetanus beschäftigte. Der von Hippocrates erstmals beschriebene Wundstarrkrampf macht sich durch eine krampfartige Starre der Muskulatur bemerkbar. Als Montecucco sich 1984 mit dem Gift von *Clostridium tetani* zu beschäftigen begann, interessierte ihn, wie das Protein seine Wirkung hervorbringt. Wie er in seiner Dankesrede erzählte, kam ihm zugute, dass die Arbeitsgruppen von Heiner Niemann in Giessen und Neil Fairweather am Wellcome Institute in Großbritannien kurz darauf die Proteinsequenz des starken Nervengiftes entschlüsselten.

Beim Rätseln darüber, wo und wie das Protein bei der Übertragung von Signalen zwischen Nervenzellen angreift, entdeckte er eine Signatur, die ihn auf die Idee brachte, dass es sich um eine molekulare Schere,

Tödliche Blockaden bei Tetanus und Zerreißproben an lebenden Zellen

Paul-Ehrlich-Preis für Cesare Montecucco und Nachwuchspreis für Stephan Grill

ein Enzym, handeln könnte. Damit sollte er recht behalten: Nervenzellen kommunizieren über chemische Botenstoffe (Neurotransmitter), die – in kleine Bläschen (Vesikel) verpackt – vom Ende einer Nervenzelle zum Anfang der nächsten wandern. Das Tetanus-Neurotoxin spaltet bestimmte Proteine, die den Kontakt und die Fusion der Vesikelmembran mit der Membran der Zielzelle ermöglichen und löst so eine tödliche Blockade aus.

Wenig später entdeckten Montecucco und seine Mitarbeiter, dass auch das Botulinum Toxin, eines der stärksten Nervengifte, seine Wirkung durch die Spaltung eines einzelnen Moleküls entfaltet. Im Gegensatz zum Wundstarrkrampf tritt hier eine Lähmung der Muskulatur ein. »Dies war eine magische Zeit für uns«, berichtete Montecucco bei seiner Dankesrede in der Paulskirche. Er hatte einen fundamentalen Prozess in der Biologie entdeckt, der für das Verständnis von Transportprozessen zwischen Zellen entscheidend ist.

Prof. Cesare Montecucco, geboren 1947 in Trento (Italien) hat Chemie und Biologie an der Universität Padua studiert, wo er heute als Professor für Pathologie und Vizedirektor der Scuola Galileiana tätig ist. Weitere Forschungsstationen waren die Universität Cambridge (Großbritannien), Utrecht (Niederlande), das Pasteur Institut in Paris (Frankreich) und das Europäische



Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg. Er ist Mitglied der European Molecular Biology Organization (EMBO), der Leopoldina Deutschen Akademie der Wissenschaft, des Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti und der Academia Europaea. Für seine Arbeit erhielt er zahlreiche Auszeichnungen, unter anderem den Preis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie und den Redi Award der Internationalen Gesellschaft für Toxikologie.

Die Mechanik des Lebendigen

Von Magie war auch in der Dankesrede von Dr. Stephan Grill die Rede. Für den Physiker begann die

Paul Ehrlich-Preisträger Prof. Cesare Montecucco und Nachwuchspreisträger Dr. Stephan Grill bei der Preisverleihung in der Frankfurter Paulskirche mit der Büste Paul Ehrlichs.