Zeitschrift: Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin

Herausgeber: Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung

Band: - (1994)

Heft: 21

Artikel: Enzyme flicken Schäden am Erbgut

Autor: [s.n.]

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-550988

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 08.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Enzyme flicken Schäden am Erbgut

Durch die Erforschung seltener menschlicher Erbkrankheiten gewinnen Biologen Informationen über die Mechanismen, mit denen Organismen beschädigte DNS reparieren. Diese Erbgut-Reparatur, von speziellen Enzymen ausgeübt, scheint schon recht früh im Verlauf der Evolution aufgetreten zu sein. Sie wird nämlich sowohl von der Bäckerhefe wie auch von uns Menschen benutzt.

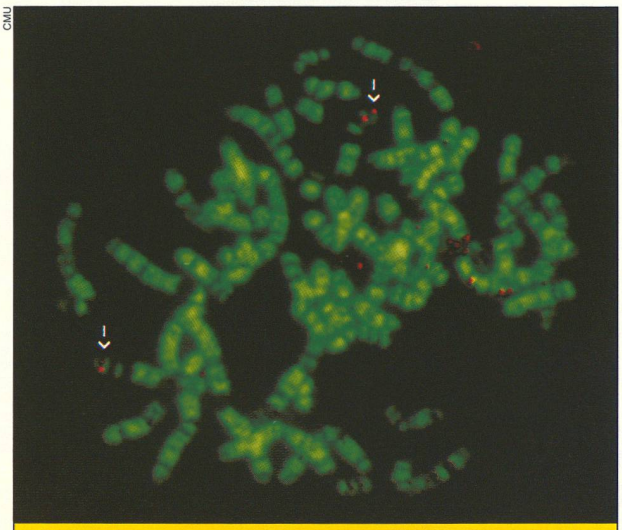
Jedes Sonnenbad zwingt unsere Körperzellen zu schwerer Arbeit, gilt es doch, die von den harten Ultraviolettstrahlen bei der Erbsubstanz DNS auf den Chromosomen angerichteten Schäden zu reparieren. Bis zu 10000 Schäden pro Tag könnten dort auftreten, fürchten gewisse Forscher. Nachgeprüft hat diese Zahl noch niemand; sicher ist indes, dass solche Schäden in den Körperzellen zu Fehlfunktionen führen... im schlimmsten Fall sogar zum Ausbruch von Krebs.

Glücklicherweise hat die Natur ein Abwehrsystem entwickelt. In jeder Zelle gibt es spezialisierte Proteine – *Reparaturenzyme* –, welche wieder Ordnung schaffen. Mehr als ein Dutzend dieser Reparaturenzyme sind bisher bekannt, und zwar bei derart unterschiedlichen Lebewesen wie Menschen, Mäusen und einzelligen Pilzen – der in den Laboratorien der Biologen so beliebten Bäckerhefe.

Verschiedene Untersuchungen, seit 25 Jahren auf der ganzen Erde durchgeführt, lassen keinen Zweifel daran, dass dieses DNS-Reparatursystem in der Natur fest etabliert ist. Vermutlich schon früh in der Entwicklungsgeschichte – wohl vor mehr als zwei Milliarden Jahren – musste das Leben einen Abwehrmechanismus gegen aggressive Strahlen der Sonne finden. Dieser Schutz wird von Generation zu Generation weitergegeben. Freilich kennt man auch Fälle von Erbkrankheiten, wo die Reparaturenzyme fehlen oder nur ungenügend funktionieren.

Eine erste Beobachtung in dieser Hinsicht machte 1968 der Brite Jim Cleaver bei Zellkulturen von Patienten, die an einer sehr seltenen Krankheit leiden: *Xeroderma pigmentosum*. Ein einziger Mensch unter 100000 ist davon betroffen. Mangelhafte Hautpigmentierung macht die Patienten äusserst sensibel gegenüber Sonnenbestrahlung; ihr Hautkrebsrisiko ist im Gegensatz zur Normalbevölkerung um das Zweitausendfache erhöht. Gelegentlich kommt es auch zu Störungen im Nervensystem.

Bei zwei weiteren Erbkrankheiten fehlt es ebenfalls an den Reparaturenzymen: dem *Cockayne-Syndrom* und der *Trichothiodystrophie*. Wer vom Cockayne-Syndrom befallen ist, hat Probleme mit der sexuellen Reifung und leidet an schlechter Isolation der Nerven. Trichothiodystrophie-Patienten zeigen analoge Symptome und überdies eine sehr trockene Haut sowie brüchige Haare, Finger- und Zehennägel. Interessanterweise ist in beiden Fällen die Gefahr von Hautkrebs keineswegs vergrössert, obwohl das DNS-Reparatur-System in den Zellen nur teilweise funktioniert.



Die 46 Chromosomen einer menschlichen Zelle. Rot ist das Gen mit dem «Scheren-Enzym» XPG dargestellt, markiert auf den beiden Chromosomen Nr. 13.

Durch intensive Beschäftigung mit Zellen von Patienten dieser drei Erbkrankheiten konnten die Wissenschaftler bisher zehn Gene isolieren, welche zehn verschiedenen Reparaturenzymen entsprechen. Die jüngste Entdeckung wurde am Centre Médical Universitaire in Genf durch ein Team unter Leitung von Stuart Clarkson gemacht. Angfänglich befasste sich die Gruppe allerdings mit einem ganz anderen Problem. Die Geschichte ihres Fundes zeigt, welch grosse Rolle der Zufall auch noch in der modernen Forschung spielt – und wie biologische Erkenntnisse gewonnen werden.

Clarkson und sein Team arbeiteten über einer Autoimmun-Reaktion, bei der die Erkrankten an einer äusserst starken Rötung im Gesicht leiden. Dabei galt es ein an der Immunreaktion beteiligtes Protein zu finden. Mit Hilfe eines spezifischen Antikörpers suchten es die Forscher aus Genf... beim afrikanischen Frosch *Xenopus*. Warum ausgerechnet bei diesem Frosch? Nun, *Xenopus* ist ein

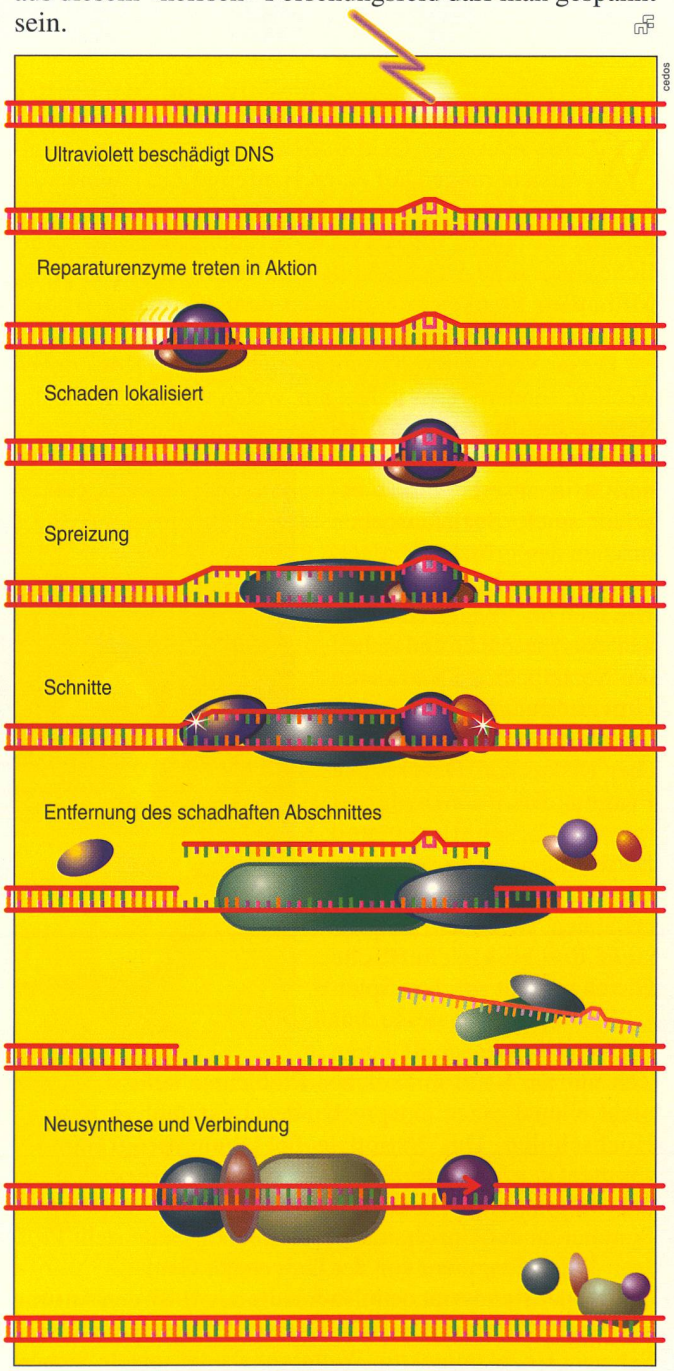
häufig verwendetes Versuchstier im Labor, leicht zu halten und mit gut bekannter Biologie. Und obwohl der Frosch auf den ersten Blick mit Menschen nicht viel gemeinsam hat, teilt er doch einen bedeutenden Teil des Erbgutes mit uns. So wurde die Suche nach dem Protein zum Erfolg. Doch zu ihrer Überraschung fanden die Mikrobiologen bei *Xenopus* gleich zwei Proteine. Beim einen handelte es sich um das erwartete Immuno-Protein – aber was war mit dem anderen?

Hier kommt «Swiss-Prot» ins Spiel, eine computerisierte Datenbank mit den Beschreibungen von mehr als 30 000 Proteinen. Die Ergebnisse von praktisch allen Forschungsarbeiten auf diesem Feld finden sich gespeichert abrufbereit. Seit 1986 werden die Datenbank und die zu ihrer Benutzung erforderlichen Computerprogramme durch Amos Bairoch betreut. «Swiss-Prot» besitzt Weltruf und wird von Spezialisten aus 30 Ländern via Modem und Telefonleitung benutzt. So fragten die Forscher aus Genf, ob das unbekannte Protein bereits beschrieben worden sei. In ihrem Fall war die Antwort nein, aber die Datenbank lieferte den Hinweis auf Ähnlichkeiten mit einem Reparaturenzym bei der Bäckerhefe...

Das Enzym arbeitet wie eine Schere

In der Folge versuchten die Genfer, auch beim Menschen ein dem Frosch-Protein entsprechendes Enzym zu isolieren. Diese Operation war ebenfalls ein Erfolg! Der Strukturanalyse folgte – wiederum mit Hilfe von «Swiss-Prot» – ein Vergleich der drei Makromoleküle von Mensch, Frosch und Bäckerhefe. Wie es sich herausstellte, gibt es bei allen drei Proteinen jeweils zwei Abschnitte, die einander stark gleichen. Offenbar haben diese Abschnitte analoge Aufgaben innerhalb der Zellen, und zwar wahrscheinlich bei der DNS-Reparatur.

Ein nächster Schritt: Das Team um Stuart Clarkson führt das isolierte Protein den Zellkulturen von *Xeroderma-pigmentosum*-Patienten zu – von Menschen also, deren Körper die UV-Schäden der Sonnenstrahlung nicht zu reparieren vermag. Und nun zeigt es sich, dass die DNS-Reparatur plötzlich anläuft. Bei dem neuentdeckten Protein handelt es sich also tatsächlich um ein DNS-Reparaturenzym, das die Bezeichnung XPG erhält. In Zusammenarbeit mit der Forschergruppe von Rick Wood in Grossbritannien kann das Clarkson-Team schliesslich die Funktion von XPG definieren: Es handelt sich um eine Substanz, die wie eine Schere arbeitet und schadhafte DNS-Stücke aus den Genen herausschneidet (siehe Skizze rechts). Doch ist dies die einzige Aufgabe?

Seit zwei Jahren beobachten die Forscher, wie gerade die beim Zellstoffwechsel am meisten beanspruchte DNS auch am raschesten repariert wird. Zweifellos finden sich die Funktionen «Reparatur» und «Transkription» (Gen-Expression) miteinander verknüpft. Mindestens zwei Enzyme sind an diesen beiden Vorgängen beteiligt. Könnte es sein, dass beim Cockayne-Syndrom und der Trichothiodystrophie nur eine Fehlfunktion der Transkription vorliegt, nicht aber der Reparatur? Dies würde erklären, warum diese Patienten kein erhöhtes Hautkrebsrisiko kennen.

Ein interessantes Konzept: die Ursachen von Erbkrankheiten in den Abläufen auf molekularer Ebene zu suchen – unterschiedliche Fehlfunktionen führen zu unterschiedlichen Symptomen. Auf weitere Ergebnisse aus diesem «heissen» Forschungsfeld darf man gespannt sein.