



Fotomontage mit Originalbildern der Zellteilung. Links in der Mitte sieht man den Zellkern (grüne Färbung von NIPA), rechts unten die Zelle vor der Zellteilung, darüber eine Zelle die bereits in die Phase der Zellteilung (Mitose) eingetreten ist. Die Zelle oben rechts befindet sich mitten im Teilungsprozess. Die Zahlenleiste gibt den zeitlichen Verlauf während des Eintritts der Zelle in die Mitose an. Die zeitgerechte Inaktivierung von NIPA kurz vor der Mitose ermöglicht den nachfolgenden Eintritt der Zelle in die Teilungsphase. (Rot zeigt den Spindelapparat an, Blau die Chromosomen).  
Fotomontage: Regina Hilz

Einer der wichtigsten Prozesse in unserem Körper gibt nach wie vor Rätsel auf: die Zellteilung. Sie wiederholt sich im Laufe des Lebens mehrere Milliarden Mal. Sie sorgt dafür, dass aus einer befruchteten Eizelle ein Mensch entsteht, dass ausgefallene Haare nachwachsen und sich Wunden schließen. Die Kontrolle der Zellteilung unterliegt einem komplexen molekularen Prozess. Zwei Moleküle halten die fragile Balance aus Zellruhe und Zellteilung aufrecht: die Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) und die Cycline. Kommt es zu einer Störung der Balance, gerät die Zelle außer Kontrolle: Es droht die ungehemmte Zellwucherung - Krebs.

Vor vier Jahren wurde für die Entschlüsselung dieser grundlegenden Mechanismen der Zellteilung der Nobelpreis verliehen. Heute weiß man, dass die CDK vergleichbar sind mit einem Orchester, das die Zellen

TUM-Forscher entdecken neuen Mechanismus der Zellteilung

## NIPA gibt den Takt an

Das Team um Prof. Justus Duyster vom Lehrstuhl für Innere Medizin III der TUM (Prof. Christian Peschel) hat einen wichtigen Regulationsmechanismus der Zellteilung entschlüsselt. Grundlage ist die Entdeckung eines neuen Gens, das den Eintritt in die letzte und entscheidende Phase des Zellzyklus, die Mitose, reguliert. Die Entdeckung wurde im Sommer 2005 in der Fachzeitschrift »Cell« veröffentlicht\*. Dieses Grundlagenwissen könnte dazu beitragen, neue Therapien für Erkrankungen wie Krebs zu entwickeln.

der Partitur entsprechend durch die verschiedenen Phasen der Zellteilung treibt. Die Cycline stellen den Dirigenten, der den Takt vorgibt, die Lautstärke regelt und hin und wieder eine Pause ausruft. Dabei sind gerade die Ruhephasen wichtig für eine erfolgreiche Zellvermehrung.

Auf der Basis dieser Erkenntnisse arbeiten Forscher in aller Welt weiter an der Aufklärung der Zellteilung. Nun fügte das Team um Justus Duyster dem unvollständigen Bild der Zellteilung ein neues wichtiges Mosaiksteinchen hinzu: Die Wissenschaftler entdeckten sozusagen den Taktstock des Dirigenten. Um eine Ruhephase aufrechtzuerhalten und

die Zellteilung zu unterbinden, baut die Zelle einen Molekülkomplex auf, SCFNIPA genannt, der jegliche Teilungsaktivität blockiert (SCF: Skp1 Cullin F-box complex; NIPA: Nuclear Interaction Partner of ALK). Soll eine Zellteilung eingeleitet werden, »montiert« die Zelle den Molekülkomplex wieder ab. Die molekulare Grundlage dieser Pause besteht darin, dass der SCFNIPA-Komplex die Menge des Enzyms Cyclin B1 im Zellkern herunterregelt; damit wird verhindert, dass Cyclin B1 das Enzym CDK 1 aktiviert: Das Orchester bleibt stumm. Sind NIPA und der SCF getrennt, steigt der Cyclin-B1-Spiegel

\* Cell 122, S. 45-57, Juli 2005



Dem Zellzyklus auf der Spur: Dr. Florian Basermann (l.) und Prof. Justus Duyster im Forschungslabor der III. Medizinischen Klinik.  
Foto: M. Stobrawe

wieder. Entscheidend für eine erfolgreiche Zellteilung ist der Zeitpunkt, an dem sich der SCFNIPA-Komplex trennt, erklärt Dr. Florian Bassermann, Erstautor der Studie. Dies geschieht genau in der Phase, in der die Zelle ihr Erbgut an die Tochterzellen weitergibt. »In unseren Experimenten war besonders die Präzision beeindruckend, mit der dieser Molekülkomplex arbeitet,« betont Silvia Münch, Koautorin der Studie. Damit schafft der SCFNIPA-Komplex eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche und fehlerfreie Zellteilung.

Blockiert man NIPA, gerät das Orchester aus dem Takt. Cyclin B häuft sich in Übermenge im Zellkern an und leitet eine verfrühte Zellteilung ein. »Wenn sich die Zelle teilt, bevor die DNA vollständig verdoppelt und für den Transport in die Tochterzellen vorbereitet ist, könnten daraus zwei abnormale Zellen entstehen«, erklärt Bassermann. Duyster sieht hier einen potentiellen Erklärungsmechanismus für das Entstehen von Krebs: »Möglicherweise ist in einer Krebszelle NIPA aufgrund einer Mutation oder eines anderen chemischen Prozesses nicht mehr aktiv. Um das herauszufinden, möchten wir den NIPA-Status in verschiedenen Tumorgeweben untersuchen.« Sollte sich herausstellen, dass bei einer oder mehreren Krebsarten ein Mangel an NIPA eine entscheidende Rolle spielt, könnten neue Strategien in der Krebsbehandlung entwickelt werden.

fh

**Prof. Justus Duyster**  
Lehrstuhl für Innere Medizin III  
Tel.: 089/4140-4104  
justus.duyster@lrz.tu-muenchen.de

## Doppelte Salzbrücke schützt vor Krebs

**Das Protein p53 ist unser »Genomwächter«. Wenn DNA-Schäden vorliegen, zum Beispiel durch intensive Sonnenbestrahlung der Haut, stoppt es die Zellteilung und verschafft der Zelle ausreichend Zeit, die Schäden zu reparieren. Sind die Schäden zu groß, sorgt p53 dafür, dass die Zelle Selbstmord begeht, und schützt damit die Zellen vor Entartung. In 50 Prozent aller menschlichen Tumoren ist p53 mutiert und damit nicht funktionstüchtig. Das macht das Protein p53 so interessant für Prof. Horst Kessler, Ordinarius für Organische Chemie der TUM in Garching und Leiter des Bayerischen NMR-Zentrums, sowie sein Team aus TUM-Chemikern und die Penzberger Pharmaforschung der Roche Diagnostics GmbH.**

Auch beim Li-Fraumeni-Syndrom, einer Erbkrankheit, die bereits in jungen Jahren zu Tumoren führt, ist p53 mutiert. Inzwischen ist klar, dass die meisten Mutationen des p53 dessen DNA-Bindungsstelle betreffen oder das Protein destabilisieren. Daneben existieren aber auch Mutationen in einem kurzen, helixförmigen Abschnitt, die nur indirekt die DNA-Bindfähigkeit beeinflussen.

Ganz zielgerichtet erzeugte die Gruppe um Kessler verschiedene Mutationen in diesem Abschnitt und untersuchte die Mutanten auf ihre DNA-Bindfähigkeit. Als besonders aufschlussreich erwiesen sich Mutationen der Aminosäure-Positionen 180, die in »gesundem« p53 durch den negativ geladenen Glutaminsäurerest (Glu) besetzt ist, und 181, in der der positiv geladene Rest Arginin (Arg) sitzt. Sind durch Mutation beide Positionen durch dieselbe Aminosäure, Glutamin oder Arginin, besetzt, bindet p53 nicht mehr an die DNA, obwohl diese beiden Positionen gar nicht direkt an die DNA gebunden sind. Das Geheimnis steckt in den Ladungen: Im »gesunden« p53 ziehen die beiden Reste die entsprechenden Reste eines

zweiten gleichartigen p53-Moleküls an, und umgekehrt. Es bildet sich eine so genannte doppelte Salzbrücke, die die beiden p53-Moleküle zusammenhält und damit die DNA-Bindung stabilisiert. Kehrt man dagegen eine der Ladungen um, so können sich die beiden p53-Moleküle nicht mehr aneinanderheften und damit auch nicht an die DNA binden. Die DNA und Störungen innerhalb derselben werden dann nicht mehr erkannt.

red

**Prof. Horst Kessler**  
Lehrstuhl für  
Anorganische Chemie 2  
Tel.: 089/289-13300  
Kessler@ch.tum.de