

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