

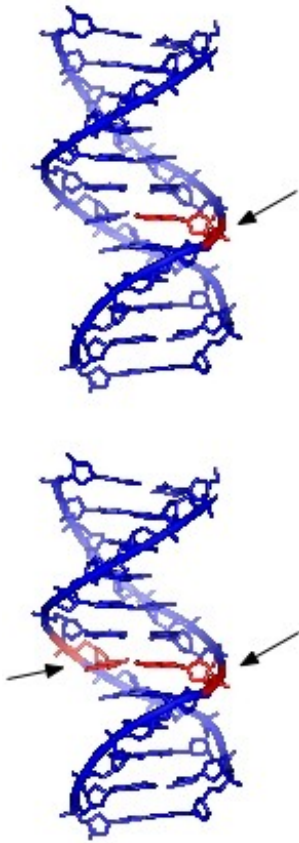
Stress und molekulare Abwehrmechanismen

Nicht nur Bakterien oder pathogene Pilze können für einen Organismus Stress bedeuten, sondern auch jeder beliebige Umwelteinfluß. Biologische Zellen haben im Laufe der Evolution zahlreiche molekulare Mechanismen entwickelt, um auch unter unwirtlichen Bedingungen zu überleben. Wie wirken sich abiotische Stressfaktoren auf Pflanze und Mensch aus? Wie schützen sich Zellen? Können Forscher Stresstoleranz gezielt steigern, um Nutzpflanzenenerträge in den Entwicklungsländern zu erhöhen oder Krankheiten wie Parkinson und Krebs zu bekämpfen? Moderne Methoden der Molekularbiologie liefern der Stressforschung heute neue Ansatzpunkte, und Baden-Württemberg ist ganz vorne mit dabei.

Zu viel Sonnenlicht, zu niedrige oder zu hohe Temperaturen oder eine zu hohe Dosis an Salz, Schwermetallen und anderen Chemikalien – selbst die Luft, die wir zum Atmen benötigen, ist ein Stressfaktor, denn sie enthält Sauerstoffradikale, die in unseren Zellen Unheil anrichten können. Es gibt mannigfaltige Störungen, die im Stoffwechsel einer Zelle durch solche sogenannten abiotischen Stressfaktoren auftreten können: Die DNA kann mutieren, Proteine können ihre korrekte Form verlieren, Signalkaskaden werden gestört. Der Stoffwechsel kann dadurch massiven Schaden nehmen, ganze Gewebe und Organe können ihre Arbeit einstellen. Abiotischer Stress kann sowohl auf der Ebene der Zelle als auch des Organismus tödlich sein. Besonders betroffen sind Pflanzen, denn sie können nicht wegrennen oder sich verstecken, wenn es unwirtlich wird. Forscher untersuchen die Auswirkungen von Stress auf die Grünlinge, weil der landwirtschaftliche Ertrag eng mit der Performance bei Stress zusammenhängt. Aber auch bei uns Menschen treten Probleme auf, die mit abiotischem Stress zusammenhängen.

Zwei grundsätzliche Schutzsysteme

Was abiotischer Stress auf der Ebene des Erbguts anrichten kann, zeigt sich am Beispiel des sogenannten oxidativen Stresses. In jeder Zelle entstehen, etwa bei Entgiftungsvorgängen in der Leber oder unter dem Einfluss ionisierender Strahlung, reaktive Sauerstoffspezies, also Moleküle, die ungepaarte Elektronen besitzen. Diese Moleküle reagieren mit molekularen Strukturen in der Zelle und können so ihre Struktur verändern. Auf diese Weise kann DNA geschädigt, ganze Gene können in ihrer Funktion gestört werden. Aber auch Zelllipide und Proteine werden in Mitleidenschaft gezogen. Forscher machen diese Prozesse für die beschleunigte Zellalterung mit verantwortlich. Ausserdem stehen neurodegenerative Erkrankungen mit dem Auftreten von oxidativem Stress in Verbindung. Als ein Beispiel gilt die Schädigung von wichtigen Proteinen in den dopaminergen Neuronen der sogenannten Substantia nigra im Gehirn. Die daraus folgenden Ausfälle in diesem Gehirnareal stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Morbus



Oxidativer Stress kann DNA-Brüche nach sich ziehen.
 © Wikipedia

Parkinson.

Dabei sind reaktive Sauerstoffspezies zu einem gewissen Grad normale Produkte des Stoffwechsels (sie entstehen unter anderem in der Atmungskette in den Mitochondrien). Die Dosis macht das Gift. Zellen stehen zwei verschiedene Schutzsysteme zur Verfügung, um ein physiologisch verträgliches Gleichgewicht an freien Radikalen zu garantieren. Zum einen besitzen sie Moleküle (zum Beispiel das Gluthation), die freie Elektronen abfangen können, noch bevor diese etwas anrichten können. Zum anderen kann eine Zelle bereits geschädigte Proteine kontrolliert abbauen und DNA-Schäden reparieren. Letzteres umfasst Mechanismen, die Mutationen in einzelnen Genen, aber auch in ganzen Chromosomenabschnitten ausbessern helfen. Bleiben die Reparaturbemühungen aus irgendeinem Grund erfolglos (etwa, weil die Mutationsrate höher ist als die Reparaturrate oder weil die Mechanismen selbst durch Mutationen in Mitleidenschaft gezogen sind), dann kann eine Zelle den Zellzyklus anhalten und sich mehr Zeit für die Reparatur nehmen, damit keine DNA-Schäden an Tochterzellen weitergegeben werden. Ist auch dies nicht mehr möglich, kann die Zelle das Programm der Apoptose einleiten, also den geregelten Suizid.

Anstandsdamen bei Fieber

Das Leben auf unserem Planeten hat früh gelernt, sich gegen die Unannehmlichkeiten der Umwelt zur Wehr zu setzen. Bereits Bakterien verfügen über sogenannte Hitzeschock-Proteine. Hohe Temperaturen können die Struktur von Proteinen verändern, ein Phänomen, das als Proteindenaturierung bezeichnet wird und zum Beispiel beim Erhitzen eines Eis in der Pfanne beobachtet werden kann (das flüssige Eiweiß wird fest). Bei Hitze lösen sich molekulare Bindungen innerhalb eines Proteins auf und es bilden sich neue, was die dreidimensionale Struktur von

Eiweißen verändern und damit auch ihre biologische Funktion beeinträchtigen kann. 1962 entdeckten Forscher bei der Taufliege *Drosophila melanogaster*, dass Hitze zu merkwürdigen Aufblähungen an den Chromosomen führt. Es stellte sich heraus, dass eine *Drosophila*-Zelle bei Hitze die Expression bestimmter Proteine erhöht (die aufgeblähten Stellen sind Orte reger Expression, Baustellen gewissermaßen), die später als Hitzeschockproteine (HSP) tituliert wurden. Diese Moleküle erkennen falsch gefaltete Proteine und helfen ihnen, sich in die korrekte Form zurück zu falten. Sie kommen in allen Organismengruppen vor, von den Bakterien bis zum Menschen und zu den Pflanzen.



Ein Vulkankrater im Yellowstone National Park: Der See in der Mitte ist von einem orange leuchtenden Ring aus Algen und Bakterien umgeben, die sich an die extrem heiße Umgebung physiologisch angepasst haben.
© Jim Peaco, National Park Service

Die erhöhte Expression von Hitzeschockproteinen wird, wie heute bekannt ist, durch viele Stressfaktoren aktiviert (etwa durch Toxine, Hunger, UV-Licht, Salz, reaktive Sauerstoffspezies, Trockenheit). Es gibt extreme Bakterienarten, die ohne diese Moleküle gar nicht überleben würden, denn sie leben an Vulkankratern oder heißen Quellen. In den 1980er Jahren stellten Forscher fest, dass HSPs auch unter normalen Bedingungen in einem niedrigeren Maße gebildet werden und die Rolle von Chaperonen erfüllen, also molekularen Anstandsdamen, die normale Faltungsvorgänge von Eiweißen in der Zelle überwachen. In Krebszellen beobachten Forscher eine erhöhte Konzentration von Hitzeschockproteinen, die das Überleben von Tumoren fördern. Sie schützen gegen die Auswirkungen von Stress, der durch die für Krebszellen typische beschleunigte Teilung sowie durch Chemo- oder Strahlentherapie entsteht. Inhibitoren von HSPs können bei der Krebstherapie helfen (ein Beispiel ist der HSP90-Blocker 17-AAG.)

Krebs, Ernteeinbußen und komplexe Stressnetzwerke

Es ist offensichtlich, dass Stress, der DNA-Schäden auslöst, zu Krebs führen kann. Mutationen in Genen, die DNA-Reparatur, Abbau von defekten Proteinen, Zellzyklus-Kontrolle oder Apoptose regulieren, können eine Zelle auf die falsche Bahn schicken und Tumorentstehung fördern. Schäden an Erbgut, Eiweißen und Lipiden treten auch bei Pflanzen auf und können das Wachstum der Grünlinge hemmen oder zumindest verlangsamen. Stressabwehr ist daher ein zentrales Thema für die Pflanzenbiotechnologie, die versucht, Stresstoleranzgene in Nutzpflanzen einzuführen oder besonders resistente Genotypen zu züchten (ein Beispiel ist die Bemühung, die Stresstoleranz von wilden Weinarten auf Kulturreben zu übertragen). In der Bakterienforschung kommt im Übrigen noch ein weiteres Problem in den Fokus. Viele Prozesse in der Industrie oder in der Klinik sind sehr anfällig gegenüber Mikroorganismen (man denke etwa an Leitungen oder Kanülen, die steril bleiben müssen). Mikroben wehren sich stark gegen Desinfektionsmittel und Co. Wie gelingt es, ihre Stressabwehr zu unterlaufen?

Die moderne Forschung hat mit dem Methodenarsenal der Systembiologie extrem effiziente Möglichkeiten entwickelt, die komplexen Signalnetzwerke zu enthüllen, die bei der Wahrnehmung, Verarbeitung und Abwehr von Stress eine Rolle spielen. Und auch die vergleichende Genomik steuert ihren Teil bei; die Evolution verschiedener Stresstoleranzgene bei Pflanzen etwa kann heute immer besser nachvollzogen werden, Forscher können in Zukunft immer mehr konservierte Strukturen ausmachen, die für Stressabwehr eine Rolle spielen und so besser entscheiden, welche Mechanismen unabdingbar sind. Aber auch der Vergleich von Ergebnissen an verschiedenen tierischen Modellorganismen ist wichtig. Ergebnisse aus der Altersforschung an *Caenorhabditis elegans* etwa müssen mit den Ergebnissen an anderen Spezies und an humanen Zelllinien verglichen werden, damit sie besser auf den Menschen übertragbar sind. Stress wird immer ein Thema bleiben, denn unserer Umwelt entkommen wir nicht. Und der moderne Mensch schafft sich seinen Stress immer häufiger selbst. Auswirkungen von Druckerstäuben, Asbest, Handystrahlung oder Abgasen werden in Zukunft an Relevanz gewinnen. Für alle Ebenen der Stressforschung ist Baden-Württemberg ein hervorragender Standort. Dieses Dossier gibt Einblick in die Labore, die sich hierzulande mit dem Thema auseinandersetzen.

Dossier

22.08.2011

Matthias Nawrat

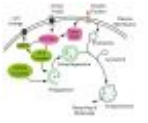
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Artikel in diesem Dossier



08.09.2014

Molekulare Auswirkungen von traumatischem Stress



27.05.2013

Autophagie - eine dumme Idee?



23.04.2012

Iris-Tatjana Kolassa - extremer Stress hinterlässt Spuren in jeder Zelle



12.09.2011

Wie Schnecken der Hitze trotzen