



SystemsX.ch
The Swiss Initiative in Systems Biology

Kommunikation
Thomas Müller

Clausiusstrasse 45, CLP D
CH-8093 Zürich
tel: +41 61 683 76 77
thomas.mueller@systemsx.ch
www.systemsx.ch



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

Medienmitteilung EMBARGO 16. April 2009, 19 Uhr
Zürich, den 14. April 2009

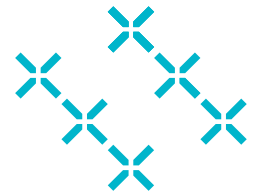
Überleben ohne Sauerstoff: Die Tricks der Tiere

Sauerstoffentzug zum Beispiel durch einen Infarkt ist für einzelne Zellen tödlich und kann zu einer irreversiblen Schädigung der betroffenen Gewebe führen. Nun haben Howard Riezman und Jean-Claude Martinou von der Universität Genf anhand eines Wurms zeigen können, dass bestimmte Gene dafür verantwortlich sind, dass in Zellen Überlebenslipide hergestellt werden, die es dem Tier ermöglichen, bis zu drei Tage ohne Sauerstoff zu überleben. Die Entdeckung, die im Rahmen des Projekts «LipidX» von SystemsX.ch gemacht wurde, könnte zu neuen Anwendungen im medizinischen Bereich führen. Die wissenschaftliche Arbeit erscheint am Freitag, 17. April in der renommierten Wissenschaftszeitung «Science».

Von einigen Mikrobenarten abgesehen, brauchen alle Lebewesen Luft, genauer Sauerstoff, zum Leben. Wird die Luft für kurze Zeit dünn (Hypoxie), können sich die Zellen mit einer Art metabolischer Nothilfe retten. Hält der Sauerstoffmangel jedoch längere Zeit an (Anoxie), führt dies in der Regel zu einem raschen Tod und Abbau der betroffenen Zellen, zum Beispiel bei einem Herzinfarkt.

Es gibt jedoch ausgeklügelte Schutzmechanismen, die Zellen helfen, einer Anoxie zu widerstehen. Diese Überlebenshilfen bei Sauerstoffmangel sind bei Wirbeltieren und wirbellosen Würmern sehr ähnlich. Nun konnten die Genfer Professoren Howard Riezman und Jean-Claude Martinou am Beispiel des Fadenwurms (*Caenorhabditis elegans*) zum ersten Mal zeigen, wie ein solcher Schutzmechanismus in Gang gesetzt wird. Die kleinen, unscheinbaren Nematodenwürmer haben es in sich, gehören sie doch zu den beliebtesten Modellorganismen der Biologie und haben im Jahr 2002 drei Genetikern zum Nobelpreis in Medizin verholfen. Sie bestehen aus etwa 1000 Zellen, dreissig Prozent davon sind Nervenzellen.

Riezman und Martinou bedienten sich eines neuen, vielversprechenden Konzeptes der Molekularbiologie, um zu ihren Schlüssen zu kommen: der Lipidomik. Analog zur Genomik und der Proteomik, die auf systematische Weise Gene und Eiweisse von Zellen erfassen, zielt die Lipidomik darauf ab, die unzähligen Lipide (Fettmoleküle), welche unsere Zellen enthalten oder selbst pro-



LipidX
Systems Biology of
Biomembranes

duzieren, zu charakterisieren. Dabei entsteht eine Art Lipid-Abdruck, der sich von Organismus zu Organismus unterscheidet. Der neue Ansatz verspricht, eine bislang vernachlässigte, aber entscheidende Kategorie von Zellbestandteilen besser zu verstehen, die für das Funktionieren von Zellen von elementarer Bedeutung sind – eben der Lipide.

Die Fadenwürmer, welche den Sauerstoffmangel am Besten vertragen, verdanken die Eigenschaft einem Enzym namens HYL-2. Dieses Enzym besorgt die Fabrikation bestimmter Lipide, die im Notfall eines Sauerstoffausfalls das Überleben der Zelle für eine gewisse Zeit sichern können. Das Enzym wird wiederum von einer Genfamilie produziert, die in den allermeisten Lebewesen für die Lebensdauer der Zellen und damit des Gesamtorganismus' verantwortlich ist – und sie ist die treibende Kraft hinter der Herstellung einer grossen Familie von Lipiden, den Ceramiden.

Die Ceramide sind in unseren Körpern und auch in unserem Alltag allgegenwärtig. Sie intervenieren auf präventive Weise, wenn eine Zelle in Stress gerät und nicht mehr richtig funktioniert. Die Ceramide lösen dann einen programmierten Zelltod aus, etwa bei Krebszellen, die drohen, sich im Körper auszubreiten. Dank ihrer Schutz bringenden schützenden Fähigkeiten kommen die «Überlebenslipide» auch in Kosmetika zum Einsatz oder als Transportvehikel für pharmakologische Wirkstoffe.

Die Leistung der Genfer Teams besteht nun darin, jene Ceramide zu identifizieren, welche den Fadenwurm widerstandsfähig gegen Sauerstoffarmut machen. Dazu mobilisiert das Enzym HYL-2 eine ganze Armee von spezialisierten Ceramiden, die sich in der Länge ihrer Fettsäuremoleküle unterscheiden (20 bis 26 Kohlenstoff-Atome).

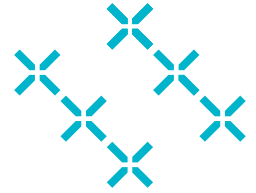
Ursprünglich erwarteten die Forscher, dass die HYL-2-Enzyme einfach eine Ceramid-Lawine losstreten würden, um die Zelle zu schützen. Dem war aber zur Überraschung aller nicht so. Vielmehr nahm nur die Produktion von kurzkettigen Ceramiden mit 20 bis 22 Kohlenstoff-Atomen stark zu, die Zelle gibt also eine qualitative Antwort.

Den Grund für diese Antwort fanden der Biochemiker Riezman und der Biologe Martinou, als sie die Funktion des verwandten Enzym, HYL-1, untersuchten, welches sowohl bei resistenten wie auch bei normalen Fadenwürmern in Erscheinung tritt: HYL-1 kann nur langkettige Ceramide (24 bis 26 Kohlenstoffatome) produzieren. Diese haben aber auf das Überleben von Zellen unter Sauerstoffmangel keinen Einfluss. Mit anderen Worten: allein HYL-2 ist für die Resistenz gegen Sauerstoffmangel verantwortlich.

Mit dieser Arbeit zeigt die Lipidomik, was sie kann, sind Riezman und Martinou überzeugt, konnten sie doch von der Ebene der Gene über die Produktion von Enzymen bis hin zum Endergebnis Ceramide nachweisen, wie ein überlebenswichtiger Mechanismus von Tieren gesteuert wird.

Publikation:

V. Menuz, K.S. Howell, S. Gentina, S. Epstein, I. Riezman, M. Fornallaz-Mulhauser, M.O. Hengartner, M. Gomez, H. Riezman, J.-C. Martinou. Protection of *C. elegans* from anoxia by HYL-2 ceramide synthase. *Science*, 2009, vol. 324; issue 5925 (published April 17, 2009).



LipidX
Systems Biology of
Biomembranes

Weitere Informationen:

Prof. Howard Riezman
Telefon: 022 379 64 69
Email: howard.riezman@unige.ch

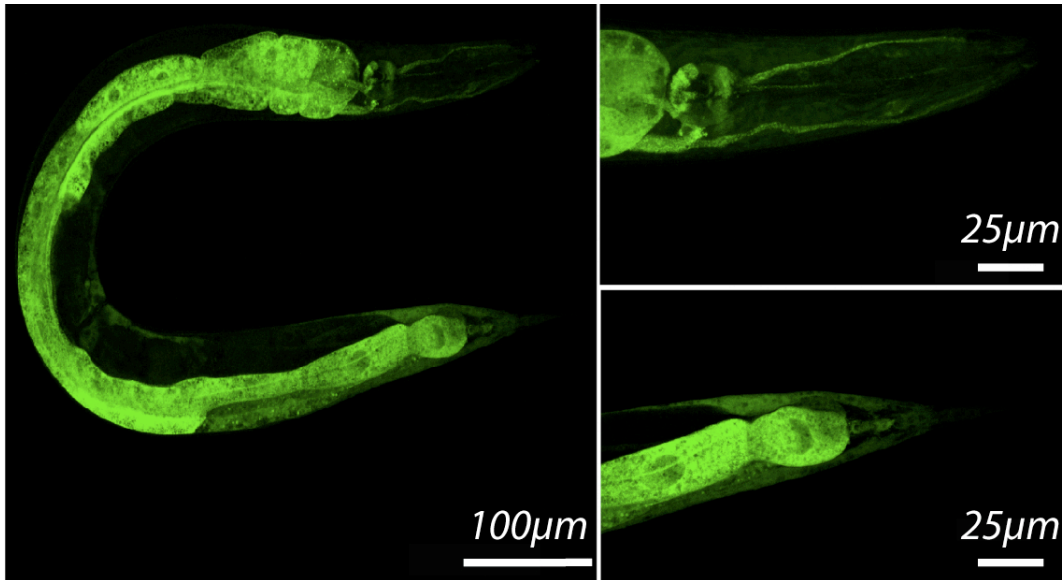
Département de biochimie
Section de chimie et biochimie
Faculté des Sciences
Université de Genève

Zu SystemsX.ch:

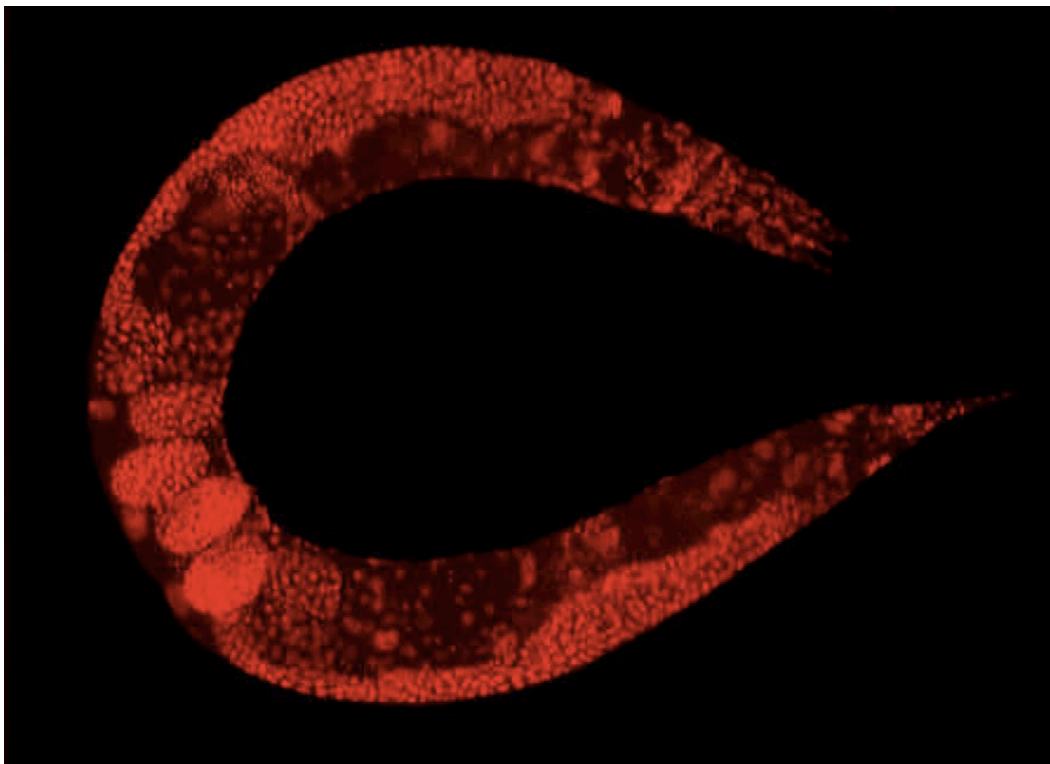
Thomas Müller, Kommunikationsverantwortlicher
Telefon: 079 614 06 77
Email: thomas.mueller@SystemsX.ch
Web: www.systemsX.ch

Prof. Jean-Claude Martinou
Telefon: 022 379 64 43
Email: jean-claude.martinou@unige.ch

Département de biologie cellulaire
Section de biologie
Faculté des Sciences
Université de Genève



Das Enzym, welches für die Herstellung der Überlebens-Lipide im Fadenwurm verantwortlich ist, erscheint hier grün. Es ist in allen Zellen aktiv. (Menuz et al. Science, 2009)



Das Bild zeigt rotgefärbt die exakt 959 Zellkerne des Fadenwurms in seiner Zwitterform (Hermaphrodit). Das männliche Adulttier besteht aus exakt 1031 Zellen. (<http://biology.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pbio.0030030>)