

# Cholesterinbiosynthese vollständig entschlüsselt

## Das letzte unbekannte Enzym der Biosynthese wurde identifiziert

**Z**uviel Cholesterin im Blut lässt die Arterien verkalten. Ohne geht es jedoch auch nicht: Cholesterin regelt die Verformbarkeit der Zellmembranen. Mangelt es an diesem Metaboliten, können Brustkrebs, Prostatakrebs oder Alzheimer entstehen. Ist die Biosynthese schon während der Embryogenese gestört, können Fehler in der Körpersymmetrie der Kinder auftreten, das Herz etwa befindet sich dann rechts, die Leber links. Außerdem ist es möglich, dass Finger zusammenwachsen (Syndactylie), sich sechs Finger an einer Hand entwickeln (Polydactylie) oder dass die Kinder einen geringeren Intelligenzquotienten haben.

Die Stärke der Anomalien variiert deutlich: Während manche Babys schon tot geboren werden, können Kinder mit einer Syndactylie – bis auf diese Bürde – normal leben. Forscher des Genomanalyse-zentrums der GSF haben eine wichtige Entdeckung gemacht, mit der diese Missbildungen vermutlich verhindert werden können: Sie identifizierten das letzte unbekannte Enzym der Cholesterinbiosynthese. „Zu Beginn unserer Arbeit waren zwar alle Schritte, Intermediate und Produkte der Biosynthese bekannt, das zwölfte Enzym auf dem Weg zum Cholesterin fehlte aber noch“, sagt Jerzy Adamski, Leiter der Arbeitsgruppe. Um Medikamente entwickeln zu können, muss man alle Zwischenschritte kennen. Schließlich soll nur eine bestimmte Stufe aktiviert oder gehemmt werden.

„Ein Enzym ist uns unter vielen anderen Proteinen bei der Charakterisierung aufgefallen, weil bekannt war, dass es in der Maus die Steroidbiosynthese katalysiert“, so Adamski. Damals bekannt als 17beta-Hydroxysteroiddehydrogenase 7 (HSD17B7), reduziert es tatsächlich nicht nur Estron zu Estradiol, sondern auch Zymosteron zu Zymosterol, ein Zwischenprodukt der Cholesterinbiosynthese. Die Arbeitsgruppe um Adamski stellte nun Mausmutanten her, um zu untersuchen, welche Folgen es hat, wenn die Enzyme fehlen. Denn arbeitet eines der Enzyme der Cholesterinbiosynthese nicht, sind die Tiere missgebildet. Auch Versuche mit Hefe zeigen: Ohne das dem HSD17B7 entsprechende Protein Erg 27 kann die Mutante nur mit einem Ergosterol-Zusatz – einem Analogon des Säuger-Cholesterins –

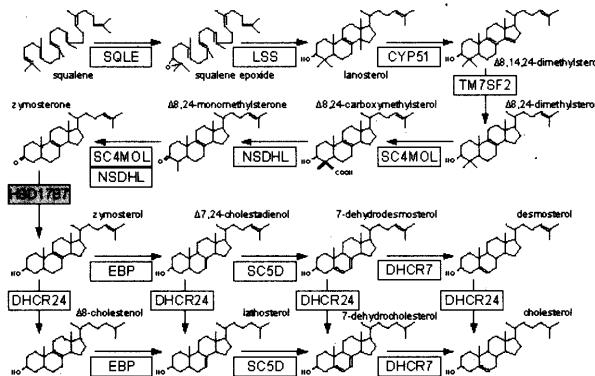
leben. Das letzte unbekannte Enzym der Cholesterinbiosynthese war entdeckt.

Die Pharmaindustrie kann mit diesem Wissen Medikamente entwickeln, die den Cholesterinmangel spezifisch an bestimmten Stufen der Biosynthese kompensieren. „Uns stellte sich nun die Frage, warum sich während der Embryogenese nur bestimmte Gewebe anormal entwickeln, wenn doch Cholesterin – wie bisher angenommen – in jeder Zelle gebildet wird“, erläutert Adamski. Um dieser Frage nachzugehen, schleusten die Forscher mit fluoreszierenden Farbstoffen markierte RNA-Sequenzen, so genannte Sonden, in die Zellen eines Mausembryos. Überall dort, wo sich die Sonden, die komplementär zu den DNA-Abschnitten der Cholesterinbiosynthese sind, an Basen angelagert hatten, leuchtete das Erbgut.



Um noch unbekannte Proteine zu identifizieren, werden die Eiweiße extrahiert und mit 2D-Elektrophorese und Silberfärbung nachgewiesen. Dr. Gabriele Möller betrachtet ein 2D-Gel eines Nieren-Proteinextraktes.

Foto: Bernd Müller



Das nun entdeckte Enzym 17beta-Hydroxysteroiddehydrogenase 7 (HSD17B7) katalysiert die Umwandlung von Zymosteron in Zymosterol.

Grafik: Jerzy Adamski

Die Doktorandin Daniela Laubner fand heraus, dass beim Embryo anders als angenommen nur bestimmte Bereiche gefärbt waren.

Cholesterin wird hier nur beispielsweise im Gehirn, im Gesicht, im neuronalen Gewebe sowie an Händen und Füßen produziert. Genau dort also, wo bei Neugeborenen auch Defekte beobachtet werden können. Dabei führt der Funktionsverlust eines bestimmten Enzyms zu einer charakteristischen Fehlbildung. „Interessant ist, dass diese nicht um so schlimmer ist, je früher die Cholesterinsynthese gestört ist“, betont Adamski. Anscheinend können häufig andere Enzyme aufgrund ihrer Multifunktionalität den Ausfall des defekten Enzyms teilweise kompensieren.