

Stressresistenter ZEITGENOSSE



Zoologie. Weinbergschnecken sind zwar langsam, aber raffiniert. Ein von Innsbrucker Forschern erstmals sequenziertes Gen ist nicht nur groß und hochkomplex – es schützt die größte heimische gehäuse-tragende Landschnecke vor vielfältigem Stress wie Schwermetallen, Hitze oder Kälte.

Vor Hans Selye war die Welt eine stressfreie Welt. Der 1907 in Wien geborene Mediziner war 1934 nach Kanada ausgewandert, zwei Jahre später schenkte er, so Selye in der Zusammenfassung seines Lebenswerks, allen Sprachen ein neues Wort. Seine Arbeiten zur „unspezifischen Reaktion des Körpers auf jegliche Anforderung“ waren bahnbrechend und er gab dieser Reaktion einen Namen, den er einfach aus der Physik entlehnte und der dort „Spannung“ bedeutet – Stress. Heute ist Stress ein Symbol für Belastung ganz allgemein geworden, obwohl der Begriff ursprünglich nur beschreiben sollte, was im Körper passiert, wenn er belastet wird. Und vor allem: Stress ist kein rein menschliches Problem. 1962

stressete Ferruccio Ritossa die Speicherdrüsenzellen von *Drosophila* (Fruchtfliegen) mit einer erhöhten Umgebungstemperatur und stellte daraufhin das vermehrte Auftreten eines bestimmten Proteins fest, das auf die Zellen eine schützende Funktion ausübte. Ritossa gab diesen Proteinen den Namen „Hitzeschockproteine“ (Heat Shock Proteins, HSP). Heute bezeichnet man derartige Proteine, die in Stresssituationen vermehrt aktiv sind, allgemeiner als Stressproteine. Und so ein Stressprotein haben Forscher rund um den Innsbrucker Zoologen Reinhard Dallinger genauer unter die Lupe genommen – und sie haben, so Dallinger, ihren Augen nicht getraut, was sie da bei der *Helix pomatia*, der Weinbergschnecke, gefunden

Foto: Freidig (1), Reinhard Dallinger (1), Fotolia (1)



„Ist der Cadmiumlevel in der Schnecke hoch, ist Vorsicht angebracht.“

Reinhard Dallinger, Institut für Zoologie

haben. Ein Stressproteine produzierendes Gen, das in seiner Größe und Komplexität alle bisher bekannten in den Schatten stellt – auch das vom Menschen.

STRESSRESISTENT. „Im Nachhinein ist es natürlich immer leicht, eine Erklärung zu finden“, meint Reinhard Dallinger lachend. „Es ist eine tolle Anpassung der Weinbergschnecke an den terrestrischen Lebensraum, der für sie eigentlich nicht ideal ist.“ Denn ursprünglich stammen Schnecken aus dem Meer, im Laufe der Evolution entwickelten sich aber rund 25.000 der 43.000 Schneckenarten zu Landbewohnern. Auf Feuchtigkeit sind sie aber trotzdem massiv angewiesen, das Wichtigste für sie ist, ihren Wasserhaushalt zu kontrollieren. Hitze und Trockenheit setzen Schnecken unter Stress, da diese klimatischen Schwankungen für sie aber nicht „vorhersehbar“ sind, ist es wichtig, dass sie diesen Stress flexibel verarbeiten können. Und sie sind dabei sehr erfolgreich. Ihr Kalkgehäuse etwa schützt sie gegen Feinde und Austrocknung. Dallinger: „Man findet Schnecken auch in der Wüste unter ariden Bedingungen.“ Die Weinbergschnecke übersteht Trockenzeiten, indem sie sich in ihr Gehäuse zurückzieht und beginnt, ihre Schalenmündung mit Schleim abzudecken, der an der Luft bald zu einer dünnen Membran austrocknet. Anschließend reduziert die Schnecke alle Lebensfunktionen bis auf das Notwendigste und wartet in dieser Trockenruhe ab, bis die Luft wieder feucht genug ist, dass sie nicht Gefahr läuft auszutrocknen. Doch Schnecken sind auch anderen Stressoren ausgesetzt. Über die Unterseite ihres Fußes, die Sohle, sind sie ständig mit dem Boden in Kontakt, mit feuchtem oder gar nassem Boden, auf dessen Oberfläche sich alle möglichen Mineralstoffe oder Schwermetalle gelöst haben. Diese werden nun über die Sohle aufgenommen, die Schnecke ist aber nicht in der Lage, unerwünschte Stoffe von der Aufnahme auszuschließen. Auf diese Weise kommt unter anderem das Umweltgift Cadmium in den Schneckenkörper – und bringt das Cadmium-Metallothionein-Gen (Cd-MT) ins Spiel.

Metallothioneine (MT) sind eine Familie kleiner cytoplasmatischer Proteine, die die Fähigkeit besitzen, Schwermetalle zu binden. Sie kommen in fast allen Tieren – die

ersten MT wurden 1957 aus Pferdenieren isoliert – und Pflanzen sowie in einigen Prokaryoten vor und zeichnen sich durch das Fehlen aromatischer Aminosäuren und einen außergewöhnlich hohen Cystein-Gehalt aus. Das Cd-MT der Weinbergschnecke reagiert auf Cadmium und produziert MT, welche wiederum das Cadmium binden. Doch schnell ausscheiden kann die Schnecke das Cadmium nicht, da dies nur in löslicher Form – als Harn – möglich wäre, was wiederum einen Flüssigkeitsverlust bedeuten würde. Daher bilden an Land lebende Schnecken nur einen sehr wasserarmen Harn, über den toxische Schwermetalle kaum ausgeschieden werden können. Die MT der Weinbergschnecke müssen daher das giftige Cadmium intrazellulär entgiften, sodass es für andere Reaktionen nicht zugänglich ist, es bildet einen Schutzmantel. „Man spricht hier von Clustern, die einen hohen Anteil von Aminosäuren mit Schwefelgehalt haben. Schwefel hat eine hohe Affinität zu Metall. Die Schwefelatome sind im Vergleich zu den Cadmiumatomen so groß, dass sie einen Mantel um das Cadmium bilden können“, erklärt Dallinger.

Doch das MT lebt nicht ewig – wird es abgebaut, kommt ein neues MT-Molekül, welches das Cadmium neu „ummantelt“. Dabei kommt es allerdings zur Bildung von cadmiumhaltigen Abfallprodukten, die in sogenannten Lysosomen eingeschlossen werden, die langsam exkretiert werden. Einer schnellen Aufnahme von Cadmium steht daher eine sehr langsame Elimination dieses Metalls gegenüber – was die MT der Weinbergschnecke als Biomarker (messbare Produkte von Organismen, die als Indikatoren z. B. für Umweltbelastungen oder Krankheiten herangezogen werden) interessant macht. Dallingers Team hat ein Verfahren entwickelt, mit dem MT gemessen werden können. „Ist der Cadmiumlevel in der Schnecke hoch, ist Vorsicht angebracht – es ist ja ein direkter Response auf die biologische Verfügbarkeit des Cadmiums in der

DIE WEINBERGSCHNECKE

Weichtiere, zu denen auch die Schnecken gehören, gelten allgemein als markantes Beispiel der Evolution. Zum einen verkörpern zahlreiche Mitglieder dieser großen Tiergruppe ein erfolgreiches Überlebenskonzept und haben seit Anbeginn ihrer Entwicklung im Kambrium – vor etwa 600 Millionen Jahren – kaum ihre Form verändert. Zum anderen haben sie sich, wie auch die Widerstandskraft der *Helix pomatia* zeigt, im Laufe dieses langen Zeitraums an viele verschiedene Lebensräume erfolgreich angepasst. Die Weinbergschnecke steht in Österreich und weiteren europäischen Ländern unter Naturschutz. Sie ernährt sich von weichen Pflanzenteilen, frisst aber auch die Gelege anderer, weitaus häufigerer Schneckenarten und gilt daher als Nützling. Früher wurde sie als Delikatesse geschätzt und bis an den Rand der Ausrottung gebracht.



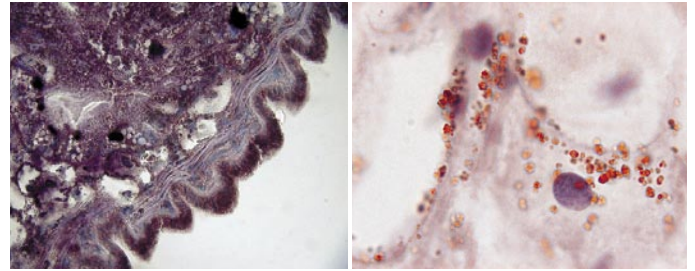


Umwelt“, sagt Reinhard Dallinger. Natürlich könne man Cadmium auch im Boden messen, der Vorteil der Schnecke liegt aber darin, dass sie das Cadmium an der Oberfläche aufnimmt, also dort, wo es direkt in die Nahrungskette gelangt. Ein praktisches Produkt aus einer Kombination von biologischer Grundlagenforschung und angewandter Umwelttoxikologie sozusagen. Doch nur eine Erkenntnis, die Dallinger im Zuge des vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF) geförderten Forschungsprojekts gewonnen hat.

RIESEN-GEN. „Der Umgang mit Umweltgiften ist nur eine Seite von einem generell guten Umgang mit einer flexiblen Stressantwort“, so der Umwelttoxikologe. So sind die MT der Weinbergschnecke und ihrer Verwandten die metallspezifischsten aller bekannten MT, sie binden neben Cadmium nur noch Zink. Auf Genebene werden aber Antworten auf alle möglichen Stressfaktoren geboten. Cadmium im Körper bedeutet Alarmzustand, ist kein Cadmium zu binden, antwortet es in Form eines Zink-Proteins – auf niedrigerem Niveau – auf andere Stressoren wie Hunger, Trockenheit oder Kälte. Eine Erklärung dafür liegt in der Struktur und Größe des Cd-MT. Mehr als zwei Jahre arbeitete Dallingers vierköpfiges Team in Kooperation mit der Sektion Genetische Epidemiologie der Medizinischen Universität Innsbruck an der Sequenzierung des Gens – dass es interessant sein dürfte, ahnten die Wissenschaftler schon aufgrund der Reaktionen der MT. Ein Gen mit 10.000 Basenpaaren haben sie aber nicht erwartet – das entsprechende menschliche Gen hat in etwa die Hälfte, das der Weinbergschnecke ist das größte Gen für diese Art von Stress-Proteinen, das bisher überhaupt bekannt ist. Doch Cd-MT weist auch andere Besonderheiten auf. Eine genaue Untersuchung der Anzahl der Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren, die die Synthese von Proteinen auslösen, zeigte, dass auch hier

„Der Umgang mit Umweltgiften ist nur eine Seite von einem generell guten Umgang mit einer flexiblen Stressantwort.“

Reinhard Dallinger, Institut für Zoologie



METALLENTGIFTUNG ALS STRESSANTWORT

Durch ihre Lebensweise ist die Weinbergschnecke mit ihrer chemischen Umgebung viel stärker im Austausch als zahlreiche andere Bodentiere. Gegen Schwermetalle, wie z.B. Cadmium (rote Kugeln, linkes Bild), aktiviert die Weinbergschnecke ein effizientes Gen zur Metallentgiftung und Stressbewältigung. Das Bild oben links zeigt die Expression (violette Ablagerungen) des Cadmium-Metallothionein-Gens der Weinbergschnecke in Epithelzellen des Darmtrakts. Dieses Gen spielt auch bei Kupferentgiftung (rötliche Ablagerungen, oben rechts) in zellulären Strukturen der Weinbergschnecke eine Rolle.

die Weinbergschnecke die Nase weit vorn hat. Bemerkenswerterweise enthalten die Metallothionein-Gene in ihren Promotor- und Intron-Regionen Anhäufungen regulatorischer Elemente, an die unterschiedliche Transkriptionsfaktoren binden, die bei der Stressbewältigung eine wesentliche Rolle spielen – und auch bei diesen stressrelevanten Transkriptionsfaktoren ist die Weinbergschnecke nicht zu schlagen. Mit ein Grund, dass die größte heimische gehäuse-tragende Landschnecke ziemlich stressresistent ist und nicht nur auf Schwermetallbelastungen, sondern auch auf zahlreiche weitere Umweltstress-Faktoren, wie Hitze, Kälte, Trockenheit und Sauerstoffmangel, reagieren kann.

„Gerade im Darwin-Jahr konnten wir einen Beweis dafür finden, welch ein erfolgreicher Modellorganismus die jedem geläufige Weinbergschnecke ist. Das zeigt auch jedem Laien, dass sich heute in unserer heimischen Tierwelt noch Entdeckungen machen lassen“, betont Dallinger. Durch die Aufklärung des Gens erhofft sich das Innsbrucker Team neue Perspektiven in der molekularen Stressforschung. Dallingers Gruppe leistet seit langen Jahren im Feld der Wechselwirkung zwischen Lebewesen und Umwelt Pionierarbeiten zu einer ganzen Reihe bodenbewohnender Tierarten, speziell im Bereich der Umwelttoxikologie.

Eines der zentralen Anliegen der Umwelttoxikologie ist die Entwicklung und Verfeinerung von Methoden und Ansätzen, die geeignet sind, die bestehende Artenvielfalt vor der Einwirkung toxischer Substanzen zu schützen. Auch die laufenden Forschungsarbeiten zur *Helix pomatia* sollen in die Entwicklung neuartiger Testverfahren zur Überwachung gefährdeter Ökosysteme münden. Denn wie sich Lebewesen bereits auf molekularer Ebene an Umwelt-Stress anpassen, ist global noch ein sehr junges Forschungsfeld – das allerdings durch den Klimawandel und Umweltprobleme stetig an Bedeutung gewinnt. Möglich, dass man dabei von der Weinbergschnecke noch einiges lernen kann.

Andreas Hauser