

Berichte aus der Biologie

Monika Asmuss

**Einfluss toxischer Metallionen auf die Funktion
von Zinkfinger-DNA-Reparaturproteinen**

D 46 (Diss. Universität Bremen)

Shaker Verlag
Aachen 2001

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Asmuss, Monika:

Einfluss toxischer Metallionen auf die Funktion von
Zinkfinger-DNA-Reparaturproteinen / Monika Asmuss.

Aachen : Shaker, 2001

(Berichte aus der Biologie)

Zugl.: Bremen, Univ., Diss., 2000

ISBN 3-8265-8404-X

Copyright Shaker Verlag 2001

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen
oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungs-
anlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 3-8265-8404-X

ISSN 0945-0688

Shaker Verlag GmbH • Postfach 1290 • 52013 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • eMail: info@shaker.de

Einfluss toxischer Metallionen auf die Funktion von Zinkfinger-DNA Reparaturproteinen

Verbindungen von Chrom, Nickel, Cadmium, Blei, Cobalt und Arsen sind krebserregend beim Menschen und/oder im Tierversuch. Verschiedene Metallverbindungen verstärken die Cyto- und Genotoxizität DNA-schädigender Agentien und hemmen DNA-Reparaturmechanismen, wodurch sie eine der wichtigsten zellulären Funktionen zur Erhaltung der genomischen Integrität schwächen. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss toxischer und cancerogener Metallionen speziell auf die Funktion von Zinkfinger-DNA-Reparaturproteinen untersucht, die durch Zink stabilisierte Domänen zur spezifischen Bindung an geschädigte DNA oder zur Ausbildung spezieller Protein-Protein-Kontakte benötigen.

Es konnte gezeigt werden, dass die untersuchten Metallionen mit Ausnahme von Blei und Arsen in der Lage sind, die Funktionen eines oder mehrerer der untersuchten Enzyme, die aus unterschiedlichen biologischen Systemen stammen und an unterschiedlichen Reparaturwegen beteiligt sind, in nicht-cytotoxischen Konzentrationen zu hemmen. Weiterhin wurde gezeigt, dass Wechselwirkungen der Metallionen mit Zink einen wichtigen molekularen Mechanismus der metallinduzierten Hemmung von DNA-Reparaturenzymen darstellen und die Zinkfingerdomäne als relevante Zielstruktur betrachtet werden kann. Aus den Ergebnissen wird jedoch auch deutlich, dass die untersuchten Enzyme im Hinblick auf die Empfindlichkeit gegenüber Metallionen individuelle Unterschiede zeigen, die letztlich für die Wirkung ausschlaggebend sind.

Die Hemmung von DNA-Reparaturmechanismen als eine Ursache der Metall-cancerogenität gewinnt ihre Bedeutung besonders vor dem Hintergrund der Mischexpositionen z.B. mit Metallen und Lösungsmitteln an industriellen Arbeitsplätzen. Die Aufklärung der Ursachen metallinduzierter Cancerogenität auf molekularer Ebene kann zu der Beurteilung der Risiken solcher Mischexpositionen und zum Verständnis der zugrundeliegenden Prozesse beitragen.