

Wilhelm Windisch und Christian Pitzner  
(Hrsg.)

**Experimentelle Modelle  
der Spurenelementforschung**



Herbert Utz Verlag · München

## Biochemie

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek:  
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation  
in der Deutschen Nationalbibliografie;  
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über  
<http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.  
Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die  
der Übersetzung, des Nachdrucks, der Entnahme von  
Abbildungen, der Wiedergabe auf photomechani-  
schem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in  
Datenverarbeitungsanlagen bleiben – auch bei nur  
auszugsweiser Verwendung – vorbehalten.

Copyright © Herbert Utz Verlag GmbH · 2006

ISBN 3-8316-0603-X

Printed in Germany

Herbert Utz Verlag GmbH, München  
089-277791-00 · [www.utzverlag.de](http://www.utzverlag.de)

## Vorwort

Die 21. Jahrestagung der Gesellschaft für Mineralstoffe und Spurenelemente e.V. (GMS) fand vom 28. – 29. Oktober 2005 an der Universität für Bodenkultur Wien (BOKU) statt. Unter dem Generalthema „Experimentelle Modelle der Spurenelementforschung“ sollten beispielhaft die experimentellen Vorgehensweisen beleuchtet werden, mit deren Hilfe man die vielschichtigen Fragestellungen zur biologischen Rolle der Spurenelemente bei Menschen und Tieren zu klären versucht. Angesichts der rasanten methodischen Fortschritte und der dadurch fortlaufend breiter werdenden Spanne der Betrachtungsebene vom Ökosystem über den einzelnen Organismus bis auf die Ebene der molekularen Wechselwirkungen lassen sich naturgemäß nur einzelne Schlaglichter auf die vielgestaltigen Facetten des Generalthemas werfen.

Die Betrachtungsebene der einzelnen Beiträge reichte von den molekularen Wechselwirkungen essentieller und toxischer Spurenelemente innerhalb der Zelle über die spurenelementabhängige Funktionalität einzelner Körpergewebe und des Gesamtorganismus bis hin zu den Spurenelementflüssen vom Boden über die Pflanze zum Nutztier bzw. dem daraus gewonnenen Nahrungsmittel, sowie den anthropogenen Emissionen von Spurenelementen zurück in die Umwelt. Auch hinsichtlich der experimentellen Methodik konnten die Beiträge einen breiten Bereich abbilden, wobei vor Allem molekularbiologische Versuchsansätze, die Verwendung genetisch modifizierte Modelltiere, hochauflösende, bildgebende Verfahren, sowie Isotopentechniken signifikante Fortschritte in der Spurenelementforschung dokumentieren konnten. Gerade die Vielfalt der miteinander kombinierten Techniken und Modelle zeigte wieder einmal mehr, dass die Forschung über die biologische Rolle von Spurenelementen in lebenden Systemen von der subzellulärer Ebene bis zum Ökosystem eine transdisziplinäre und deshalb außerordentlich spannende Sache ist. Nicht zuletzt sei auch erwähnt, dass der gegenwärtige experimentelle Fundus eine historische Dimension hat. Er ruht auf einem respektablen Fundament aus früheren Arbeiten, die sich gerade wegen der aus heutiger Sicht eher einfach anmutenden technisch-analytischen Hilfsmittel durch besondere Raffinesse in der experimentellen Versuchsanstellung auszeichnen.

Insgesamt wurde das Generalthema der experimentellen Modelle der Spurenelementforschung von 16 Vorträgen und 13 Postern beleuchtet, die im vorliegenden Tagungsband gleichrangig publiziert sind. Der diesjährige Posterpreis wurde für zwei Beiträge vergeben: Herrn Christian Wolf für den Beitrag „Vergleich proteingebundener Spurenelemente in Zellflüssigkeiten von Gewebeproben und von in vitro ausgewachsenen Zelllinien“ und Herrn Lars Radlach für

„Untersuchungen der Quecksilberbelastung brasilianischer Kinder in Abhängigkeit von der Amalgamversorgung und den Lebensbedingungen“.

Abschließend möchte ich mich als Tagungspräsident sehr herzlich beim Präsidium und den Mitgliedern der GMS, sowie allen Referentinnen und Referenten der Tagung für ihr großes Engagement bedanken. Besondere Anerkennung gebührt meinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern an der Abteilung Tierische Lebensmittel, Tierernährung und Ernährungsphysiologie des BOKU-Departments für Lebensmittelwissenschaften und –technologie. Dank ihres beispiellosen Einsatzes, verbunden vielen Überstunden vor, während und nach der Tagung, wurde die 21. Jahrestagung der GMS über die technische, administrative und wissenschaftliche Ebene hinaus zu einem Gemeinschaftserlebnis mit hohem persönlichen Erinnerungswert. Den größten Dank verdienen hierbei zweifelsohne Frau Kraft, unsere Sekretärin, sowie Herr DI Pletzner, der an diesem Tagungsband ebenfalls maßgeblich mitgewirkt hat.

Zuletzt darf ich den Lesern dieses Tagungsbands viel Vergnügen bei der Lektüre wünschen.

Univ-Prof. DI Dr. Wilhelm. M. Windisch  
(Tagungspräsident)

Wien, im März 2006

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	V
Inhaltsverzeichnis.....	VII

### VORTRÄGE

<p><i>A. Hartwig, T. Schwerdtle, H. Blessing, I. Hamann, G. Jahnke, C. Thuy und I. Walter</i> Zinkfinger-Proteine als empfindliche Angriffspunkte für toxische Metallionen und essentielle Spurenelemente.....</p> <p><i>J. Köhrle, L. Schomburg und U. Schweizer</i> Transgene Mausmodelle zur Aufklärung der Funktion von Selenoproteinen.....</p> <p><i>A. Müller, A. Bosse and J. Pallauf</i> Investigations into the differential physiological role of inorganic selenium compounds in two rodent models.....</p> <p><i>T. Ertle, P. Longfils, N. W Solomons und K. Schümann</i> Anämie von Kleinkindern in der Dritten Welt und Interventionsmöglichkeiten. Der Abschied vom Paradigma “Anämie = Eisenmangel” stellt neue Fragen.....</p> <p><i>M. Spolders, U. Meyer, M. Grün und G. Flachowsky</i> Haben Kupfer und Mangan prädisponierende Bedeutung für die BSE-Entwicklung? – Modelluntersuchung mit Kälbern.....</p> <p><i>G. N. Schrauzer</i> Hemmung der Genese von Mammatumoren der Maus durch Selen: Modellversuche zur Brustkrebsverhütung — ein Resümee.....</p> <p><i>R. G. Erben</i> Wie misst man experimentell induzierte Veränderungen des Knochenphänotyps?....</p> <p><i>C. A. Zuberbuehler und C. Wenk</i> Grundlagen und Beispiele der Wahlfütterung mit Mineralstoffen und Spurenelementen.....</p> <p><i>P. Schlegel</i> Experimental designs to study organic trace mineral sources in animal nutrition.....</p> <p><i>W. W. Wenzel</i> Novel Tools for Assessing the Fate of Trace Elements in the Plant Rhizosphere.....</p>	<p>1</p> <p>4</p> <p>7</p> <p>23</p> <p>32</p> <p>40</p> <p>49</p> <p>58</p> <p>68</p> <p>81</p>
---	--

<i>S. Kratz, H. M. Paulsen, S. Haneklaus und E. Schnug</i> Beitrag verschiedener Futterpflanzen zur Spurenelementversorgung von Kleinviehdarstellern unter besonderer Berücksichtigung standortspezifischer Einflüsse sowie Möglichkeiten der Erhöhung durch Düngung.....	85
<i>E. Humann-Ziehank, M. Ganter and H. P. Sallmann</i> Untersuchungen zu Spurenelementimbilanzen bei kleinen Wiederkäuern in Norddeutschland bei extensiver Haltung.....	101
<i>U. Oeh, V. Höllriegel, W.B. Li, P. Roth and H.G. Paretzke</i> Biokinetic Investigations with Stable Strontium, Ruthenium and Zirconium Isotopes for Dose Estimate of Incorporated Radionuclides.....	106
<i>M. Kühbacher, G. Falkenberg, A. Kyriakopoulos und D. Behne</i> Hamster, Ratte, Maus und Biene - verschiedene Tiermodelle für die Spurenelementforschung an Synchrotronstrahlungseinrichtungen.....	114
<i>K. Lenz, G. Koellensperger, M. Fuerhacker, G. Stinger and S. Hann</i> Desorption of cancerostatic platinum compounds from solid phases in sewage treatment.....	124
<i>M. Anke und M. Seifert</i> Nickel - ein für die Flora, Fauna und den Menschen essentielles und toxisches Spurenelement.....	133
POSTER	
<i>N. Wenda, I. Grbavac, C. Wolf, D. Alber, G. Bukalis, M. Kühbacher, D. Behne und A. Kyriakopoulos</i> Einfluss auf die Expression von Ratten-Prostataproteinen unter Berücksichtigung des Selenmangels.....	185
<i>A. Richter, C. Wolf, I. Grbavac, A. Plotnikov, D. Alber, M. Kühbacher, D. Behne und A. Kyriakopoulos</i> Proteinexpression in Geweben des kardiovaskulären Systems des Tiermodells Ratte.....	190
<i>K. Balogh, B. Csorbai, M. Weber and M. Mézes</i> Effect of high water-borne selenium on lipid peroxidation and glutathione redox system in common carp ( <i>Cyprinus carpio</i> L.).....	196
<i>C. Wolf, K. Bukalis und A. Kyriakopoulos</i> Vergleich proteingebundener Spurenelemente in Zellflüssigkeiten von Gewebeproben und von <i>in vitro</i> angewachsenen Zelllinien.....	204

<i>M. Erler, R. Schiele, L. Radlach und R. Bartsch</i> Untersuchung der Quecksilber-Belastung brasilianischer Kinder in Abhängigkeit von der Amalgamversorgung und den Lebensbedingungen.....	210
<i>H. Bertelsmann, J. R. Arthur, A. Kyriakopoulos, M. Hammadeh und D. Behne</i> Untersuchung der Spurenelemente Selen und Zink und ihre Bedeutung für das männliche Reproduktionssystem durch vergleichende Studien in verschiedenen Tierspezies.....	215
<i>T. Eittle und F. X. Roth</i> Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit unterschiedlicher Eisenverbindungen beim Ferkel.....	222
<i>P. Schlegel, M. C. Seal, K. E. Lloyd and J. W. Spears</i> Bioavailability of inorganic and organic zinc sources in beef.....	232
<i>L. Nollet, W. Wakeman and C. Belyavin</i> Replacement of inorganic Cu, Mn, Fe and Zn with Bioplex on growth performance and faecal mineral excretion in broilers.....	240
<i>O. Pesut, L. Nollet and L. Tucker</i> Effect of Se (Sel-Plex <sup>®</sup> ) in combination with $\alpha$ -tocopherol on fresh and frozen poultry meat.....	244
<i>H. Schenkel, T. Fourman and J. Breuer</i> Aufnahme erdiger Verunreinigungen durch Milchkühe.....	249
<i>M. Puschenreiter, W. J. Fitz, G. Wieshammer, R. Unterbrunner und W. W. Wenzel</i> Akkumulation von Spurenelementen in Pflanzen und deren Bedeutung für die Bodensanierung.....	253
<i>F. Schöne, C. Zimmermann, G. Richter und M. Leiterer</i> Jodstatus des Muskels, des Serums und der Schilddrüse von Schweinen bei unterschiedlicher Jodgabe.....	259
ANHANG	
Anschriften der Erstautoren.....	264
Sachregister .....	269





## **Zinkfinger-Proteine als empfindliche Angriffspunkte für toxische Metallionen und essentielle Spurenelemente**

Andrea Hartwig, Tanja Schwerdtle, Holger Blessing, Ingrid Hamann, Gunnar Jahnke, Christina Thuy und Ingo Walter, Berlin

### **Zusammenfassung**

Zink-bindende Domänen sind wichtige Strukturmodule in vielen Proteinen, darunter auch Transkriptionsfaktoren, DNA-Reparaturproteinen und Tumorsuppressorproteinen. Ergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, dass derartige „Zinkfingerstrukturen“ empfindliche Angriffspunkte für toxische Metallverbindungen wie Arsen, Nickel und Cadmium sein können, wobei die Mechanismen der Inaktivierung unterschiedlich sind. Darüber hinaus können sie aber auch durch essentielle Spurenelemente inaktiviert werden, so beispielsweise durch reduzierbare Selenverbindungen, deren essentielle Funktion u.a. in der Redoxaktivierung zellulärer Zielstrukturen besteht.

### **Einleitung**

Spurenelemente spielen eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität. Ein besonders wichtiges Element ist Zink, das sowohl katalytische als auch strukturelle Funktionen in vielen Enzymen und Proteinen einnimmt. Eine bedeutende Gruppe sind hierbei so genannte Zinkfinger-Proteine: Als Zinkfingerstrukturen bezeichnet man Proteinmodule, die als gemeinsames Merkmal Zinkionen an jeweils festgelegte Cystein- und/oder Histidinreste binden, um die Struktur einer kleinen, autonom gefalteten Proteindomäne zu stabilisieren. Das erste vor nunmehr ca. zwanzig Jahren beschriebene Zinkfingermotiv ist das des Transkriptionsfaktors IIIA des südafrikanischen Krallenfrosches (*Xenopus laevis*); die Sequenzierung des menschlichen Genoms hat inzwischen ergeben, dass ca. 3 % aller Gene für Proteine mit Zinkfingerstrukturen codieren [1]. Neuere Untersuchungen zeigen darüber hinaus,

dass derartige Zinkfingerdomänen nicht nur an DNA-Protein-, sondern auch an Protein-Protein-Wechselwirkungen beteiligt sind (zusammengefasst in [2]); neben unterschiedlichen Typen von Transkriptionsfaktoren gehören auch einige DNA-Reparaturproteine sowie Tumorsuppressorproteine wie p53 zu den Zinkbindenden Proteinen.

### **Einfluss von Selenverbindungen auf isolierte „Zinkfinger“-DNA-Reparaturproteine**

Als essentielles Element ist Selen Bestandteil zahlreicher Enzyme, darunter der Glutathion-Peroxidase. Von biochemischer Bedeutung ist insbesondere die Eigenschaft von Selenverbindungen, Thiolgruppen unter reduzierendem Milieu zu oxidieren und so in den zellulären Redoxstatus einzugreifen [6]. Die Konsequenzen gehen weit über die direkten selenabhängigen enzymatischen Reaktionen hinaus: Sie umfassen die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren [7] sowie ein von Maret und Mitarbeitern postulierter Einfluss auf den zellulären Zinkhaushalt, indem reduzierbare Selenverbindungen Zink aus Metallothionein freisetzen können und dieses somit für essentielle Funktionen bioverfügbar machen [8]. Allerdings ist eine ähnliche Zinkkomplexierung durch Thiolgruppen auch in Zinkfingerproteinen vorhanden, und es stellt sich die Frage, ob auch hier eine Zinkfreisetzung stattfindet. In unseren Untersuchungen bewirkten alle eingesetzten reduzierbaren Selenverbindungen (Phenylseleninsäure, Phenylselenylchlorid, Selenocystin, Ebselen und 2-Nitrophenylselenocyanat) eine konzentrationsabhängige Hemmung der Formamidopyrimidin-DNA-Glykosylase (Fpg) sowie eine Zinkfreisetzung aus XPAzf. Demgegenüber waren sowohl die schwefelhaltigen Analoga als auch die vollständig reduzierten Selenverbindungen Selenomethionin und Methylselenocystein in beiden Testsystemen inaktiv. Die Zinkfreisetzung fand auch in Gegenwart eines für zelluläre Bedingungen charakteristisch hohen Überschusses an GSH zu GSSG statt, was darauf hindeutet, dass derartige Reaktionen auch unter zellulären Bedingungen relevant sein können. Vergleichende Experimente mit Metallothionein ergaben schließlich für die meisten Verbindungen eine vergleichbare Effektivität der Zinkfreisetzung zwischen XPAzf und Metallothionein; im Fall von Selenocystin und 2-Nitrophenylselenocyanat erwies sich das Zinkfinger-Peptid sogar als deutlich reaktiver [9]; auch eine Umfaltung von p53 durch Phenylseleninsäure konnte in Zellextrakten nachgewiesen werden.