



Wie Brüche im Erbgut repariert werden

Neue Erkenntnisse bedeutend für Krebsforschung und Gentherapie

Darmstadt, 27. Januar 2017. Ihre Ergebnisse sind bedeutsam für Verfahren der Gentherapie und für das Verständnis der Entartung von Zellen: Ein Forscherteam vom Fachbereich Biologie der TU Darmstadt hat herausgefunden, dass die Prozesse zur Reparatur von DNA-Schäden deutlich komplexer ablaufen als bisher angenommen wurde. Dabei werden die Enden von Brüchen in der Doppelhelix nicht einfach verknüpft, sondern in einem genau choreographierten Vorgang erst so verändert, dass die ursprüngliche Erbinformation wieder hergestellt werden kann. Die Ergebnisse wurden jetzt in der Fachzeitschrift *Molecular Cell* veröffentlicht.

Die DNA als Träger unserer Erbinformation ist einer ständigen Schädigung ausgesetzt. Beim schwerwiegendsten aller Schäden, dem DNA-Doppelstrangbruch, werden beide Stränge der Doppelhelix gebrochen und der DNA-Strang in zwei Stücke geteilt. Werden solche Brüche von der Zelle nicht effizient behoben, geht wichtige Erbinformation verloren, was oftmals mit dem Zelltod einhergeht oder zu bleibenden genetischen Veränderungen und zur Entartung von Zellen führt. So haben sich im Laufe der Evolution Reparaturwege für diesen DNA-Schaden entwickelt, bei denen viele Enzyme zusammenspielen, um die Erbinformation mit höchstmöglicher Präzision wiederherzustellen.

Nach heutigem Kenntnisstand gibt es zwei Hauptwege zur Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen, die sich allerdings in ihrer Präzision sowie in ihrer Komplexität maßgeblich unterscheiden. Beim mutmaßlich einfacheren Weg, der sogenannten nicht-homologen Endverknüpfung, werden die Bruchenden möglichst schnell verbunden, ohne dass allzu großer Wert darauf gelegt wird, die geschädigte Erbinformation akkurat wiederherzustellen. Der zweite Reparaturweg, die homologe Rekombination, benutzt dagegen die auf einer Schwesterkopie vorliegende, exakt identische Information, um die geschädigte DNA hochpräzise zu reparieren. Allerdings liegen solche Schwesterkopien nur in sich teilenden Zellen vor, da die Erbinformation vor der Zellteilung verdoppelt werden muss. Die meisten Zellen des menschlichen Körpers befinden sich jedoch nicht in der Teilung und sind daher auf den mutmaßlich fehlerhafteren Weg der Endverknüpfung angewiesen.

Kommunikation und Medien
Corporate Communications

Karolinenplatz 5
64289 Darmstadt

Ihre Ansprechpartnerin:
Jörg Feuck
Tel. 06151 16 - 20018
Fax 06151 16 - 23750
feuck@pvw.tu-darmstadt.de

www.tu-darmstadt.de/presse
presse@tu-darmstadt.de



Komplexe Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen

„Hier setzt unsere Forschung an“, erklärt TU-Professor Markus Löbrich, der sich mit seiner Arbeitsgruppe und Kollegen der University of Sussex in England seit vielen Jahren dem Studium der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen widmet. „Es erschien uns wenig einsichtig, dass beim Reparaturvorgang der nicht-homologen Endverknüpfung wichtige genetische Information verloren gehen soll.“ Die Forschungsteams untersuchten daraufhin – mit überraschendem Ergebnis – die enzymatischen Vorgänge, die an den Brüchen vor deren Verknüpfung ablaufen. Im Gegensatz zur bisherigen Lehrmeinung werden die Bruchenden nämlich nicht einfach miteinander verbunden, sondern durch spezielle Enzyme derart verändert, dass die durch den Bruch verloren gegangene Information durch Zuhilfenahme einer Kopie identisch repariert werden könnte.

Wichtig auch für die Krebsforschung

Diese Veränderungen an den Bruchenden – im Fachjargon „Resektion“ genannt – erinnern sehr stark an den Vorgang der homologen Rekombination, bei dem eine Schwesterkopie als Matrize zur präzisen Reparatur dient. Nur gibt es in nicht teilenden Zellen keine Schwesterkopie der DNA, so dass bisher noch unklar ist, woher die für die präzise Reparatur notwendige Kopie der Erbinformation stammen könnte. Dennoch liefern die neuen Befunde eindeutige Hinweise darauf, dass auch Zellen, die sich nicht teilen, DNA-Doppelstrangbrüche unter Zuhilfenahme von Kopien der Erbinformation reparieren. Dieser Befund ermöglicht auch Fortschritte bei Verfahren zur Gentherapie, wenn im Falle von vorliegenden Erbkrankheiten Genfehler über eingeschleuste Kopien gewissermaßen repariert werden sollen.

Studie:

Ronja Biehs, Monika Steinlage, Olivia Barton, Szilvia Juhász, Julia Künzel, Julian Spies, Atsushi Shibata, Penny A. Jeggo und Markus Löbrich: „DNA double-strand break resection occurs during non-homologous end-joining in G1 but is distinct from resection during homologous recombination“, in: Molecular Cell

<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2016.12.016>

Kontakt:

Fachbereich Biologie
Prof. Dr. Markus Löbrich
Tel.: 06151/16-24620
E-Mail: lobrich@bio.tu-darmstadt.de

MI-Nr. 08/2017, Löbrich/feu