

Press release**Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)****Dr. Kerstin Wagner (Presse und Öffentlichkeitsarbeit)**

01/13/2014

<http://idw-online.de/en/news568740>Research results, Scientific Publications
Biology, Chemistry, Medicine, Nutrition / healthcare / nursing, Physics / astronomy
transregional, national**Fingerabdruck von DNA-Schäden in Zellen**

Schäden am Erbmolekül DNA können durch äußere Einflüsse, aber auch durch Veränderungen des Erbguts bei der Verdopplung der DNA während der Zellteilung entstehen. Welche Faktoren diesen Prozess steuern, ist eine wichtige Fragestellung, da die Anhäufung von DNA-Schäden der Alterung von Zellen und Geweben zugrunde liegt. Forscher des Leibniz-Instituts für Altersforschung (FLI) in Jena haben eine nichtinvasive Methode entwickelt, mit deren Hilfe ein Fingerabdruck von DNA-Schäden in allen Phasen des Zellzyklus möglich ist. So kann in den Zellen untersucht werden, wo und wann spezifische DNA-Schäden auftreten, ob diese repariert werden und wie die Zelle auf das gesamte Schadensspektrum reagiert.

Der Verdopplungsprozess der DNA (Replikation) verläuft nicht immer fehlerfrei. Um DNA-Schäden frühzeitig aufzuspüren und Schäden schnellstmöglich zu beheben, verfügen die Zellen über ein komplexes DNA-Schadensregulationssystem (Schadensantwort), das die Stabilität des Genoms absichert. Über Signale wird die Zelle dazu aufgefordert, sich zu teilen, wird bei speziellen Schlüsselereignissen des Teilungszyklus (Checkpoint-Kontrolle) überprüft, ob die Zellteilung angehalten werden muss und wird ermöglicht, DNA-Schäden zu reparieren oder einen Replikationsfehler zu korrigieren. Verändern sich wichtige Komponenten der Schadensantwort, sind schwere Erkrankungen die Folge, so dass die genaue Kenntnis der Details der Schadenserkenkung und -behebung auf molekularer Ebene zum besseren Verständnis von Krankheiten beiträgt.

„Mutationen in dem Gen NBS1 verursachen eine seltene Erbkrankheit, das Nijmegen Breakage Syndrome“, berichtet Professor Zhao-Qi Wang, Leiter der Arbeitsgruppe "Genomische Stabilität" am Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena. Diese Erkrankung äußert sich in einem sehr kleinen Gehirn (Mikrozephalie), einer Schwäche des Immunsystems bis hin zu häufig auftretenden Krebserkrankungen. Über die Mechanismen der Krankheitsentstehung ist bisher jedoch wenig bekannt. Was genau passiert, wenn auf zellulärer Ebene das Gen NBS1 inaktiviert wird, hat nun die Forschungsgruppe um Prof. Wang genauer untersucht. Die Forschungsergebnisse sind in der renommierten Fachzeitschrift "Cell Reports" (doi: 10.1016/j.celrep.2013.12.018) online erschienen.

„Wir fanden heraus, dass NBS1 notwendig ist, um Zwischenprodukte, die bei der Vervielfältigung des Erbguts entstehen, aufzulösen“, berichtet Dr. Christopher Bruhn, Postdoc in der Forschungsgruppe Wang, „Können diese Zwischenprodukte nicht aufgelöst werden, kommt es zu Brüchen im Erbgut“. Um das nachzuweisen, verwendeten die Wissenschaftler einen speziell dafür entwickelten nichtinvasiven Assay, den high-content-Microscopy-Assisted Cell-cycle phenotyping Assay (hiMAC), mit dem ein Fingerabdruck von DNA-Schäden in allen Zellzyklusphasen erstellt werden kann.

„Die Beseitigung von NBS1 führte erstaunlicherweise nicht zur Zerstörung der Zellen während der DNA-Verdopplung, vielmehr führten die primären Defekte in der späteren G2-Phase des Zellteilungsprozesses zur Umwandlung in Doppelstrangbrüche (DSBs)“, erklärt Bruhn, der die Forschungsarbeiten im Rahmen seiner Doktorarbeit durchführte. „In den Zellen ohne NBS1 halten zwei spezifische Signalübertragungswege ein DSB-Gleichgewicht aufrecht, wodurch diese Zellen mehrere Teilungszyklen durchlaufen, letztendlich jedoch an spezifischen Positionen im Zellzyklus anhalten

und sterben“.

„Mit unserer neuen Fingerprint-Methode konnten wir nicht nur die physiologische Bedeutung von NBS1 nachweisen, sondern auch aufschlüsseln, welches Spektrum an DNA-Schäden in den geschädigten Zellen auftreten“, berichten die Jenaer Forscher. „Somit können wir während des gesamten Zellteilungsprozesses untersuchen, wo und zu welchem Zeitpunkt spezifische DNA-Schäden auftreten, ob diese vollständig repariert werden, zu welchen Sekundärschäden sie führen und wie die Zelle letztendlich auf das gesamte Schadensspektrum reagiert“. Dieses Wissen bietet wichtige Anhaltspunkte, das Schicksal von Zellen zu beeinflussen, denen Faktoren wie NBS1 fehlen und könnte für die Entwicklung von Therapien zur Abmilderungen der Ausprägung der assoziierten Erbkrankheiten nützlich sein.

„Unsere Methode wird in Zukunft sicher auch für viele andere Arbeitsgruppen von großem Nutzen sein“, sind sich die Wissenschaftler sicher. Erlaubt doch die Methode, ähnliche Studien durchzuführen, um durch Inaktivierung anderer Gene spontane Veränderungen in der Zelle genauer zu untersuchen und Mechanismen der Krankheitsentwicklung auf zellulärer Ebene aufklären zu können.

Originalpublikation:

Bruhn C, Zhou ZW, Ai H, Wang ZQ. The essential function of the MRN complex in the resolution of endogenous replication intermediates. Cell Reports (2014), pii: S2211-1247(13)00763-8. doi: 10.1016/j.celrep.2013.12.018. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124713007638>

Kontakt:

Dr. Kerstin Wagner
Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI)
Beutenbergstr. 11, 07745 Jena
Tel.: 03641-656378, Fax: 03641-656351, E-Mail: presse@fli-leibniz.de

Hintergrundinfo

Die DNA (Desoxyribonukleinsäure) ist Träger der genetischen Information und enthält in verschlüsselter Form die Bauanleitung zur Herstellung aller Eiweißstoffe (Proteine) einer Zelle. Diese Instruktionen müssen bei der Zellteilung an beide Tochterzellen weitergegeben werden. Die Raumstruktur der DNA ähnelt einer in sich verdrehten Strickleiter, deren Längsachsen aus Zuckermolekülen und die Querverbindungen (Sprossen) aus vier verschiedenen Basen (Cytosin, Guanin, Adenin, Thymin) bestehen. Letztere werden aus zwei sich ergänzenden Basen gebildet, weshalb die DNA-Stränge auch als komplementär bezeichnet werden. Von den vier zur Paarbildung verfügbaren Basen passen aufgrund ihrer Struktur nur zwei Typen besonders gut zusammen (C und G, A und T).

Treten Fehler in der DNA auf, können diese die Proteinsynthese beeinträchtigen und damit schwerwiegende Folgen für die Zelle und den Organismus nach sich ziehen. Deshalb greifen bei DNA-Schäden mehrere hochpräzise Reparaturmechanismen ein.

Eukaryontische Zellen verfügen über verschiedene Mechanismen zur Reparatur von Doppelstrangbrüchen. Eine Methode ist hierbei die Verknüpfung der freien nicht-homologen Enden. Zwar führt dies in der Regel zu einem Verlust von einem oder mehreren Basenpaaren, da jedoch nur ein geringer Anteil des menschlichen Genoms der Proteinkodierung dient, bleibt dieser Verlust häufig ohne Auswirkungen. Ein weiterer Mechanismus zur Doppelstrangbruch-Reparatur stellt die homologe Rekombination dar. Dabei kann die intakte Sequenz der Schwesterchromatide als Vorlage bei der Wiederherstellung des unterbrochenen ersten Strangs dienen. Damit kann in

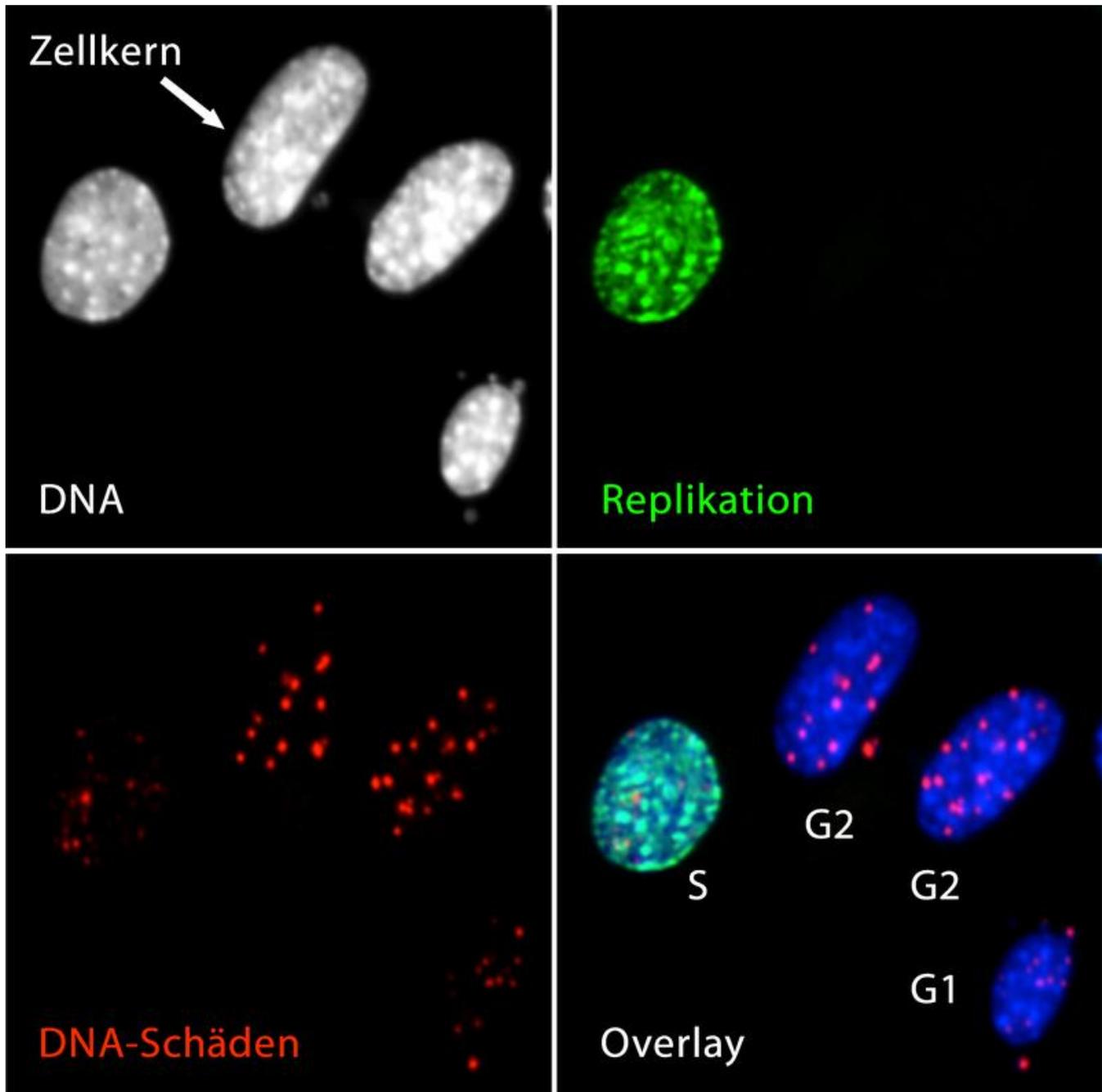
der Regel ein Verlust von Basenpaaren vermieden werden.

Das Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS) gehört zur Gruppe der chromosomalen Instabilitätssyndrome und ist eine selten vorkommende Erbkrankheit, bei der sämtliche molekulargenetischen Reparaturmechanismen der DNA gestört sind. Die Chromosomen weisen darüber hinaus eine starke Neigung zu Brüchen auf. Von diesem Phänomen sind alle Zellen des Organismus betroffen, besonders stark aber Zellen des Nerven- und Blutsystems. NBS wird auf autosomal-rezessivem Weg von Generation zu Generation weitervererbt. Krankheitsverursachend sind Mutationen im NBS1-Gen, welches auf dem menschlichen Chromosom 8q21 lokalisiert ist und für ein spezifisches Protein, Nibrin genannt, kodiert.

Das Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena ist das erste deutsche Forschungsinstitut, das sich seit 2004 der biomedizinischen Altersforschung widmet. Über 330 Mitarbeiter aus 30 Nationen forschen zu molekularen Mechanismen von Alternsprozessen und alternsbedingten Krankheiten. Näheres unter www.fli-leibniz.de.

Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 89 selbständige Forschungseinrichtungen. Deren Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute bearbeiten gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevante Fragestellungen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Grundlagenforschung. Sie unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer in Richtung Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit. Leibniz-Institute pflegen intensive Kooperationen mit den Hochschulen u.a. in Form der WissenschaftsCampi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Sie unterliegen einem maßstabsetzenden transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 17.200 Personen, darunter 8.200 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei 1,5 Milliarden Euro. Näheres unter www.leibniz-gemeinschaft.de.

URL for press release: www.fli-leibniz.de - Homepage Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) Jena



Die fluoreszenzmikroskopischen Bilder von Zellen, in denen das Gen NBS1 inaktiviert wurde, zeigen die DNA im Zellkern, sowie deren Replikation und Schädigungen (hiMAC-Analyse).
Abbildung: Christopher Bruhn / FLI