idw - Informationsdienst Wissenschaft
Nachrichten, Termine, Experten

Press release

Universität zu Köln
Anna Euteneuer
12/21/2022
http://idw-online.de/en/news807019

Research results
Biology, Medicine
transregional, national

Strahlenschäden an väterlichem Erbgut werden an Nachkommen weitergegeben

Schäden im väterlichen Genom des Fadenwurms Caenorhabditis elegans werden nicht repariert und stattdessen and die Nachkommen weitergegeben, während die weibliche Eizelle die Schäden repariert oder eingeht / Veröffentlichung in „Nature“

Es ist eine seit Jahrzehnten ungelöste Frage in der Strahlenbiologie: Welche Auswirkungen haben Strahlenschäden auf die Nachkommen? Ein Forschungsteam um Professor Dr. Björn Schumacher zeigt im Fadenwurm Caenorhabditis elegans, dass Schäden in Spermien, die durch Strahlung verursacht werden, nicht repariert werden können. Die DNA ist zu dicht in den kleinen Zellköpfen der Spermien verpackt, sodass keine Reparaturen vorgenommen werden können. Bei weiblichen Eizellen dagegen greifen akkurate Reparaturmechanismen und beheben die Schäden. Wenn dort die Schäden zu groß sind und nicht repariert werden, stirbt die Zelle und keine Schäden werden weitervererbt. Wird die Eizelle hingegen mit einem Spermium befruchtet, das durch Strahlung beschädigt wurde, versuchen die Reparaturproteine der mütterlichen Zelle die männliche DNA zu reparieren. Hierzu wird aber ein sehr fehleranfälliger Reparaturmechanismus eingesetzt, der gebrochene Chromosomenstücke rein zufällig zusammensetzt. Die daraus entstehenden Nachkommen tragen nun die Chromosomenschäden weiter und deren Nachkommen wiederum zeigen dann erhebliche Entwicklungsfehler. Die Arbeit in C. elegans legt die Grundlagen, um die Mechanismen für die vererbbaren Auswirkungen der väterlichen Strahlenbelastung auf die Gesundheit der Nachkommen besser zu verstehen. Die Arbeit wurde nun unter dem Titel „Inheritance of paternal DNA damage by histone-mediated repair restriction“ in Nature veröffentlicht.

Kein Durchkommen für Reparaturproteine

Nachkommen, die von bestrahlten männlichen Tieren und gesunden weiblichen Würmern entstanden sind, zeigten in der Studie sogenannte strukturelle Varianten, also zufällige Verbindungen von Chromosomenteilen. Eine akkurate Reparatur ist nicht möglich, da die geschädigte DNA dicht gepackt ist. Die langen DNA Stränge sind auf sogenannten Histonproteinen wie auf Kabeltrommeln aufgerollt. Diese vielen Kabeltrommeln werden dann dicht gestapelt und aneinandergestellt, sodass Schäden in den DNA Strängen nicht mehr von Reparaturproteinen erreicht werden können. In der Zelle werden die Kabeltrommeln von den Histonproteinen HIS-24 und HPL-1 zusammengehalten. Die Wissenschaftler*innen zeigte, dass gezielte Verminderung dieser Histonproteine einem sehr präzises Reparatursystem Zugang erlaubt: Die väterlich vererbten Schäden werden nun komplett behoben und gesunde Nachkommen können gezeugt werden. Diese Histonproteine, die den Zugang der DNA für Reparaturen steuert, könnten somit effektive Therapieziele zur Behebung von Strahlenschäden darstellen.

Strukturelle Varianten auch beim Menschen

Zusätzlich zu den Arbeiten im Fadenwurm konnte das Team die gleichen strukturellen Varianten, also die zufällig zusammengesetzten Chromosomen, auch bei Menschen nachweisen. Auch hier werden diese

Chromosomenveränderungen väterlicherseits vererbt. Hierzu analysierten die Wissenschaftler*innen verschiedene Datensätze, das 1000 Genom-Projekts, welches die Genetischen Daten von mehr als eintausend Menschen beinhaltet, und das isländische deCODE Projekt mit genetischen Daten der jeweiligen Mütter, Väter und Kinder.
„DNA Veränderungen, insbesondere strukturelle Varianten in den Chromosomen, die in der väterlichen Keimbahn entstehen, werden verdächtigt, das Risiko von Krankheiten wie Autismus und Schizophrenie zu erhöhen“, sagt Schumacher. Dies bedeutet, dass auch beim Menschen die reifen Spermien vor Strahlenschäden besonders geschützt und beschädigte reife Spermien möglichst nicht zur Zeugung verwendet werden sollten. Schumacher ergänzt: „Solche Schäden können etwa bei der Strahlen- oder Chemotherapie auftreten und sind demnach in den zwei Monaten, die es dauert, bis neue Spermien gebildet werden, ein Risiko.“ Denn im Gegensatz zu reifen Spermien werden während dieser Neubildung Schäden durchaus repariert.

Das Forschungsteam konnte die gleichen strukturellen Veränderungen an den Chromosomen auch bei Fadenwürmern in der Natur und in menschlichen Genomen nachweisen. Dies legt nahe, dass Schäden im Genom reifer Spermien und die fehlerhafte Reparatur in der Zygote eine wichtige Rolle bei der Entwicklung neuer Genomvarianten in der Evolution und bei der Entstehung genetischer Erbkrankheiten beim Menschen spielen.

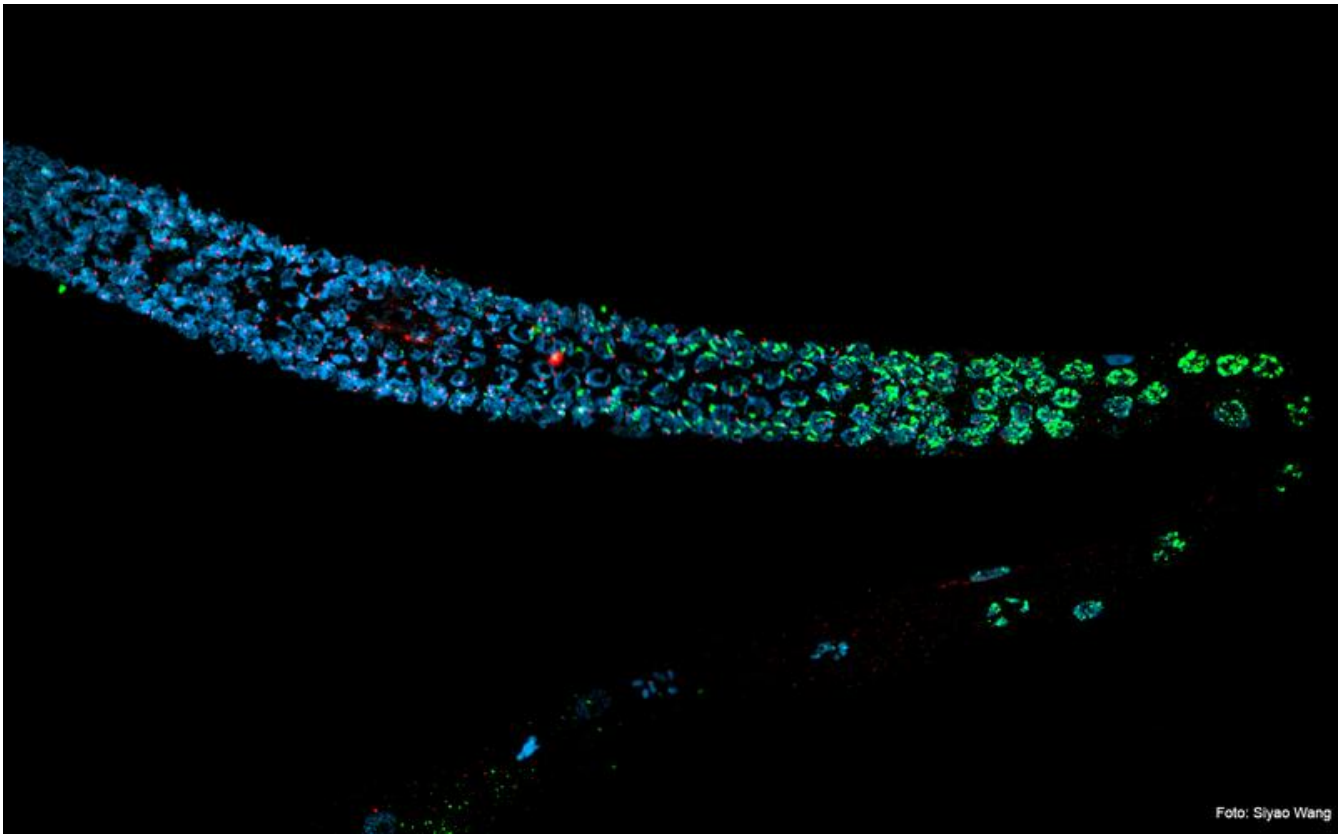
Die Studie wurde am Institut für Genomstabilität in Alterung und Erkrankung am CECAD Exzellenzcluster für Alternsforschung der Universität zu Köln durchgeführt und unter anderem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

contact for scientific information:

Professor Dr. Björn Schumacher
Institut für Genomstabilität in Alterung und Erkrankung
+49 221 478 84202
bjoern.schumacher@uni-koeln.de

Original publication:

https://www.nature.com/articles/s41586-022-05544-w



Mikroskopaufnahme von C. elegans. Dicht gepackte DNA in weiblichen Würmern. DNA ist blau, Histonmarker H3K9me2 grün und der X-Chromosonmarker HIM-8 rot.
Siyao Wang
Universität zu Köln