

Reparatur von DNA-Schäden

Sowohl bei Eukaryoten als auch bei Prokaryoten existiert ein breites Spektrum an DNA-Reparatur-Genen. Man kann folgende Typen von DNA-Reparatur unterscheiden: 1. Reparatur durch Exzision (es werden beschädigte DNA-Stellen entfernt, z. B. Thymin-Dimere), 2. Reparatur eines Mismatch (vgl. S. 52), 3. Reparatur UV-induzierter Schäden während der Replikation, 4. transkriptionsgebundene Reparatur in aktiven Genen.

A. Nukleotid Exzisions-Reparatur

Ein durch UV-Strahlung beschädigter DNA-Strang ist verformt. Dies wird durch ein kooperierendes System verschiedener spezifischer Proteine erkannt und der Schaden mittels Nukleotid-Exzisions-Reparatur (NER) repariert. Dazu gehören UvrA-, UvrB- und UvrC-Endonukleasen bei Prokaryoten bzw. die homologen Proteine XPA, XPB und XPC in menschlichen Zellen. Ein aus diesen Proteinen bestehender Komplex schneidet den beschädigten DNA-Strang jeweils vor und hinter dem Schaden (ca. 12 bis 13 Nukleotide bei Prokaryoten, ca. 27 bis 29 Nukleotide bei Eukaryoten). Der geschädigte DNA-Strang wird durch einen Exonuklease-Protein-Komplex gespalten und entfernt. Durch DNA-Reparatur-Synthese wird das fehlende Stück ersetzt und die Lücke durch eine DNA-Ligase geschlossen (der tatsächlich ablaufende Vorgang ist komplexer als hier gezeigt).

B. Mismatch-Reparatur

Bei der Mismatch-Reparatur (Repair) wird eine falsche Basenpaarung (Mismatch) korrigiert. Das Mismatch-Reparatur-Protein hMSH2 bindet an die falsch gepaarte Base. Weitere Proteine spalten und entfernen den die falsche Base enthaltenden DNA-Strang. Durch DNA-Synthese wird der defekte DNA-Strang durch neue DNA ersetzt. Prokaryoten benötigen dafür drei Reparatur-Proteine, MthH, MutL und MutS. Ihre Homologe beim Menschen sind hMSH1, hMLH1 und hMSH1. Mutationen in einem dieser Gene führen durch den Defekt des Mismatch-Reparatur-Systems zu bestimmten Formen von Krebs (z. B. Nicht-polypöses Kolonkarzinom).

C. Replikationsreparatur

DNA-Schäden stören die Replikation und Transkription. Insbesondere der führende Strang

bei der Replikation (vgl. S. 24) ist betroffen. Große DNA-Abschnitte, die auf den Schaden folgen (in 3'-Richtung des neuen Stranges), können dann nicht mehr repliziert werden. Der nachfolgende Strang ist nicht so stark betroffen, weil die Okazaki-Fragmente des neu synthetisierten Stranges auch hinter der beschädigten Stelle gebildet werden können (als kleine blaue Pfeile gezeigt). Jedoch würde ohne Reparatur eine asymmetrische Replikationsgabel entstehen. Eine zentrale Rolle spielt das Protein XPV. Bei durch Mutation inaktiviertem XPV-Protein wird die postreplikative Reparatur verhindert. Dadurch verbleiben nicht replizierte Abschnitte (sog. Error-prone bypass, Fehler-gesteuerte Umgehung).

D. Doppelstrang-Reparatur

Doppelstrang-Schäden entstehen meist durch γ -Strahlung. Ein wichtiger Reparatur-Weg beim Menschen benötigt drei Proteine, die durch die Gene *ATM*, *BRCA1* und *BRCA2* codiert sind. Ihre Namen leiten sich von den Krankheiten ab, die durch Mutationen in einem dieser Gene entstehen (s. S. 276 und 278). *ATM* codiert für eine Protein-Kinase und wird als Reaktion auf einen DNA-Schaden aktiviert (1). Die aktivierte Form phosphoryliert *BRCA1* an den spezifischen Stellen (2). Durch homologe Rekombination in Kooperation mit *BRCA2* und *mRAD51* (das Säugtier-Homolog des *RecA*-Reparatur-Proteins bei *E. coli*) wird *RAD2* induziert und der DNA-Doppelstrang-Brech repariert (3). Das phosphorylierte *BRCA2* kann auch an der Transkription und der transkriptionsgebundenen DNA-Reparatur beteiligt sein (4, Abb. nach Ventikaraman, 1999).

► **Medizinische Relevanz.** Zahlreiche verschiedene hereditäre Formen von Krebserkrankungen beruhen auf DNA-Reparaturdefekten.

Bootsma D et al.: Nucleotide excision repair syndromes: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy, p. 211-237. In: The Genetic Basis of Human Cancer, B Vogelstein & KW Kinzler, editors, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 2002.

D'Andrea ADD, Grompe M: The Fanconi anaemia/BRCA pathway. *Nature Rev Cancer* 3: 23-34, 2003.

O'Driscoll M, Jeggo PA: The role of double-strand break repair – insights from human genetics. *Nature Rev Genet* 7: 45-54, 2006.

Ventikaraman AR: Breast cancer genes and DNA repair. *Science* 286: 1100-1101, 1999.

Wood RD et al.: Human repair genes. *Science* 291: 1284-1289, 2002.

