



Die Weitergabe der genetischen Information läuft über eine Neusynthese von DNA aus vier Typen von Nukleotiden. In der Vergrößerung ein Gen-Schaden: Zwei DNA-Bausteine haben sich miteinander verknüpft.

Reparatur in lebenden Zellen

Geheilte Mutationen

Peter Mollet

Die Entwicklung des Lebens auf unserem Planeten wäre ohne den Faktor Mutation undenkbar gewesen. Änderungen des Erbprogramms wirken sich zwar in seltenen Fällen positiv, meistens jedoch negativ aus. In der Natur sind Lebewesen, die schädliche Erbfaktoren tragen, benachteiligt (Selektion). So entstanden im Lauf der Jahrtausende aufgrund des Zusammenwirkens von Mutation und Selektion aus einfachen Zellen mehrzellige Organismen – bis hin zum Menschen.

Neueste Erkenntnisse zeigen zudem, daß die Ausbreitung von Mutationen nicht nur durch die Selektion beeinflusst wird, sondern auch durch Vorgänge, die im Zellkern schon bei der Entstehung der Mutation ablaufen. Die durch äußere Einflüsse ausgelösten Erbänderungen können nämlich geheilt, aber auch falsch repariert werden. Die ausgelöste Umprogrammierung des genetischen Codes kann also entweder rückgängig gemacht oder als Mutation endgültig fixiert werden.

Seitdem vor ziemlich genau 70 Jahren von dem niederländischen Biologen de Vries der Begriff der „Mutation“, der spontanen Änderung des Erbgutes, geprägt wurde, ist es der Vererbungs-forschung gelungen, verschiedene Mutationstypen zu unterscheiden und zu charakterisieren.

Auch der Erkenntnisstand über die sogenannten Primärereignisse, die zu solchen Mutationen führen, hat sich in

den letzten Jahren erweitert. Allerdings ist die Reaktionskette zwischen dem ersten Schaden, eben dem Primärereignis, und dem daraus resultierenden Effekt noch immer unbekannt.

Eine Reihe bemerkenswerter Forschungsergebnisse hat ergeben, daß in den Mechanismus der Mutationsauslösung auch Reparaturprozesse der Zelle verwickelt sind. Während die Verhältnisse bei einfachen Mikroorganismen größtenteils als geklärt gelten können, weiß man über die entsprechenden Prozesse bei höher entwickelten Organismen noch recht wenig.

Der Schaden im Erbprogramm wird in der DNA als der Schlüsselsubstanz des Erbgutes festgelegt. Die Erbsubstanz ist ein Wendeltreppen-Molekül; zwei Stränge aus Zuckermolekülen und aus Phosphat-Bausteinen winden sich spiralförmig ineinander. Verknüpft sind die beiden Stränge durch paarweise auftretende organische Basen, wobei immer die Kombinationen Adenin und Thymin sowie Guanin und Cytosin auftreten.

Die genetische Information ist bestimmt durch die Aufeinanderfolge von drei Basen; anders ausgedrückt: Wird diese Aufeinanderfolge durch äußere Einflüsse gestört (Mutation), stimmt die Information nicht mehr, es kommt zu einer Fehlprogrammierung des genetischen Codes.

Bei der Vermehrung von Zellen trennt sich das DNA-Molekül wie ein Reißverschluß in der Mitte auf, und jeder einzelne Strang wird durch ein entsprechendes Gegenstück wieder zu einem vollständigen Doppelstrang ergänzt.

Bei den Primärschäden unterscheidet man zunächst den Bruch in einer beste-

henden Molekülverknüpfung und die Bildung von neuen chemischen Verbindungen. Welcher Art die Schädigungen, die Mutationen sind, hängt dabei entscheidend von den auslösenden Faktoren ab – der Fachmann nennt sie Mutagen –, und zwar entweder von Strahlungen oder aber bestimmten chemischen Substanzen.

Spontane Verknüpfung zweier Thymin-Bausteine

Setzt man zum Beispiel DNA-Moleküle einer ultravioletten Bestrahlung aus, verknüpfen sich spontan zwei benachbarte Thymin-Bausteine. Diese Umstrukturierung innerhalb des Erbstranges kann jedoch rückgängig gemacht werden, was für den biologischen Schaden im ganzen gesehen von großer Bedeutung ist:

Bleibt die Rückbildung unter bestimmten Bedingungen aus, können sich die beiden Moleküle nicht mehr an der Basenpaarung im DNA-Molekül (Wasserstoff-Brücken-Bindung) beteiligen. Außerdem führt die Umstrukturierung zu einer Verkleinerung des Abstandes zwischen den in der Wendeltreppen-Substanz gegenüberliegenden Bausteinen. Beide Faktoren können damit die Grobstruktur der DNA beeinflussen, mitunter sogar deren Verdopplung verhindern.

Mutationen werden in erster Linie von energiereichen Röntgenstrahlen ausgelöst, und zwar resultierend aus

- direkten Schäden in einem der Stränge oder sogar in beiden;
- indirekten Schäden, die von durch die Strahlung erzeugten aggressiven Teilchen erzeugt werden, den sogenannten freien Radikalen;
- indirekten Schäden, die durch andere von der Röntgenstrahlung produzierte Moleküle bewirkt werden.

Über die genauen Reaktionsmechanismen in lebenden Zellen intakter höherer Organismen ist freilich noch wenig bekannt.

Unter den mutagenen Chemikalien sind insbesondere alkylierende Substanzen in der Lage, Mutationen am DNA-Doppelstrang zu verursachen. Diese Agenzien produzieren nämlich unter physiologischen Bedingungen Carbenium-Ionen, elektrisch geladene Bruchstücke eines organischen Moleküls, die sich an die Phosphatgruppen der DNA anlagern, das Gleichgewicht



Gen-Reparatur

verschieben und so zu einem Bruch des Stranges führen.

Oftmals wirken die Carbenium-Ionen auch auf die DNA-Bausteine Adenin und Guanin ein, was letztlich ebenfalls einen Bruch des Zucker-Phosphat-Rückgrats des Erbmoleküls zur Folge hat.

Andere Alkylierungsmittel mit zwei oder drei Wirkungsgruppen rufen die Bildung sogenannter Cross-Links hervor; dabei werden zwei Bausteine verschiedener Stränge miteinander verknüpft. Durch diese neue Brückenbildung wird eine Verdoppelung der Erbsubstanz, mithin eine Zellteilung unmöglich gemacht.

Manchmal geben chemische Substanzen, die in Aufbau und Struktur den Bausteinen der DNA ähneln, Anlaß zu Mutationen. Die Verbindung 5-Bromuracil ist eine solche Substanz. Sie „schleicht“ sich gleichsam in die Erbsubstanz ein, verknüpft sich mit anderen Bestandteilen und verursacht in der Folge bei der Verdoppelung des Gen-Stranges eine falsche Kombination.

Fehlverknüpfungen – falsche genetische Information

Ähnlich ist es bei der salpetrigen Säure (HNO_2), die die Abspaltung eines charakteristischen Bestandteils der DNA-Bausteine (Aminogruppe) bewirkt. Die daraus entstehende neue Substanz weist dieselben Eigenschaften wie ein anderer Baustein des Erbmoleküls auf. So kommt es zu Verwechslungen: Zum Beispiel entsteht durch Abtrennung der Aminogruppe des Adenins ein Molekül, das in seinen Eigenschaften dem Guanin ähnlich ist. Oder aus dem DNA-Baustein Cytosin entsteht durch Einwirkung von salpetriger Säure eine Verbindung, die fast mit dem Thymin identisch ist.

Diese ähnlichen Moleküle führen dazu, daß es bei der Verdoppelung des DNA-Stranges zu Fehlverknüpfungen, also zu falschen genetischen Informationen kommt. Das hat unter Umständen fatale Konsequenzen für die Zelle.

All diese Primäreignisse können zum Tod der Zelle oder zu Mutationen führen. Dies braucht aber nicht unbedingt die Folge zu sein, weil lebende Zellen die Fähigkeit besitzen, den vorhandenen Schaden mit Hilfe chemischer Mechanismen zu reparieren. Kann der Fehler nicht behoben werden,

sind gravierende Änderungen des Erbgutes die Folge.

Diese Änderungen können sich auf verschiedenen Ebenen abspielen, je nachdem wie das genetische Programm gespeichert ist. Während in einfachen Mikroorganismen dieses Programm in Form eines DNA-Fadens allein vorliegt, sind bei höheren Lebewesen die DNA-Doppelstränge in einer bestimmten Anzahl von Chromosomen gespeichert. In den Chromosomen sind die Gene lokalisiert, die durch klar begrenzte Abschnitte auf der DNA charakterisiert werden.

Ist nur ein einziger Baustein der DNA zu Schaden gekommen oder sind Änderungen in einem eng lokalisierten Bereich aufgetreten, handelt es sich um eine Gen-Mutation. Von einer Chromosomenbau-Mutation spricht man dagegen, wenn Teile des Chromosoms ausgefallen, die Reihenfolge der Gene

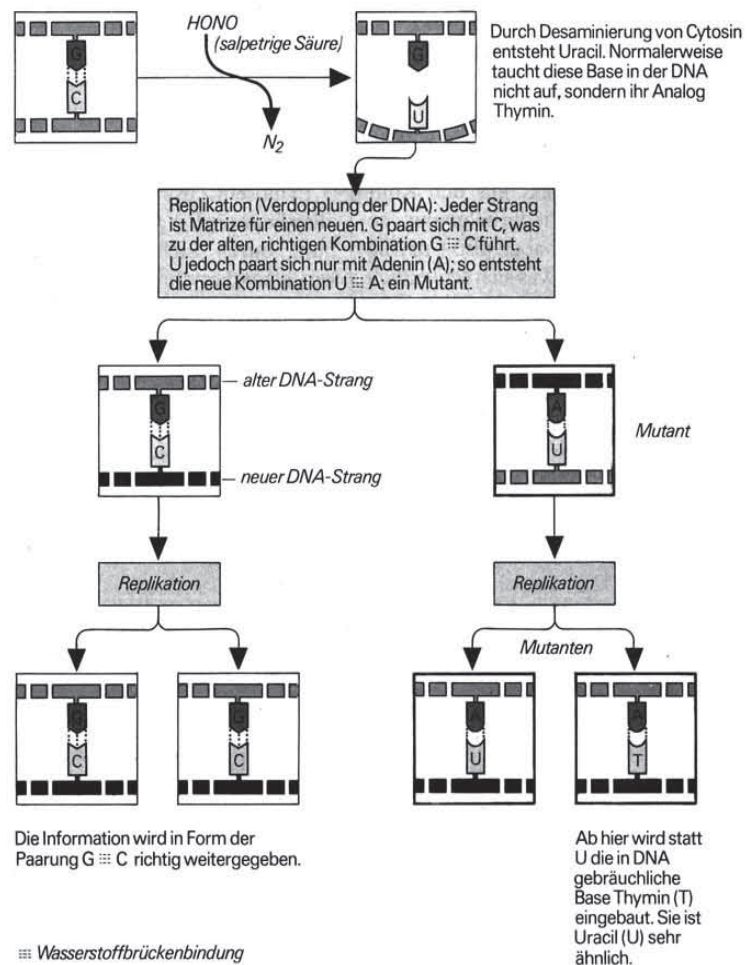
innerhalb eines Chromosoms umgekehrt oder verschiedene Chromosomstückchen untereinander ausgetauscht sind.

Schließlich gibt es noch die Chromosomenzahl-Mutationen, wobei es sich um Vervielfachungen der Gen-Träger oder sogar Ausfälle von ganzen Chromosomen oder Chromosomensätzen handelt.

Nur für einen kleinen Teil dieser Mutationstypen sind die einzelnen Reaktionsschritte zwischen dem auslösenden Primäreignis und der biologischen Wirkung bekannt, zum Beispiel bei der Mutation durch salpetrige Säure in niederen Organismen.

Aber selbst hierbei fehlt eine Erklärung dafür, daß als Folge von Primäreignissen sowohl vollständige Mutationen als auch Teilmutationen (Mosaiken) auftreten. Mit dem Mutationsablauf müssen also Reparaturprozesse –

Eine Mutation entsteht



Heilmechanismen – in der Zelle gekoppelt sein.

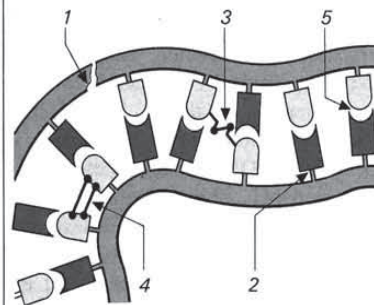
Im Jahre 1948 konnte erstmals demonstriert werden, daß die tödliche Wirkung von ultravioletter Strahlung auf bestimmte Bakteriensporen (*Streptomyces griseus*) durch sichtbares Licht rückgängig gemacht werden kann. Später konnte man dieses Phänomen der Wiederbelebung durch Licht, von den Fachleuten Photoreaktivierung genannt, an verschiedenen Zelltypen bestätigen. Überwiegend negativ verliefen indes Versuche, die Licht-Reparaturprozesse einer UV-Mutation an Säugerzellen nachzuweisen.

Interessant gestaltete sich die Aufklärung dieses Reparaturmechanismus an Viren. Normalerweise zeigt zum Beispiel der Grippeerreger (*Haemophilus influenza*) keine Licht-Wiederbelebung, eine durch UV-Bestrahlung verursachte Mutation in seinem Erbmateriale führt unmittelbar zu seinem Tod. Versetzt man das Virus aber mit einem zellfreien Extrakt eines Koli-Bakteriums, das zur Photoreaktivierung befähigt ist, können die Schäden im DNA-Strang des Grippevirus repariert werden.

1960 gelang es, aus Hefe ein Enzym zu gewinnen, das den gleichen Effekt zeigte wie der Extrakt aus den Koli-Bakterien. Bei der Wiederbelebung – so war damit gezeigt – haben also Enzyme ihre Hand im Spiel, was sich schließlich in weiteren Untersuchungen bestätigte.

Das Enzym hat nämlich – so ermittelten die beiden britischen Forscher Wulff und Rupert – zunächst überhaupt keinerlei Neigung, mit der unbestrahlten, ungeschädigten DNA eine Verbindung einzugehen, verbindet sich mit dem

Primäre Schäden in der DNA



1. Bruch der Phosphodiesterbindung
2. Bruch der Kovalentbindung der Nukleotide
3. Cross – links (Brückenbildungen) zwischen Basen gegenüberliegender Stränge
4. Bindungsbildung zwischen benachbarten Basen des gleichen Strangs
5. Lösung der Wasserstoffbrücken

durch UV geschädigten Erbfaden aber schon im Dunkeln zu einer Anlageungsverbindung, einem Komplex.

Durch die Belichtung werden dann die durch die UV-Bestrahlung hervorgerufenen Verknüpfungen der DNA-Bausteine untereinander wieder gelöst. Nach genügend langer Lichteinwirkung wird schließlich der DNA-Enzym-Verband getrennt – der Reparaturvorgang ist beendet.

In diesem Zusammenhang stellte sich allerdings die Frage, ob die Wiederbelebung durch Licht nicht nur heilend wirkt, sondern ihrerseits zu Mutationen führen könnte. Umfangreiche Experimente, in erster Linie an Koli-Bakterien, zeigten jedoch, daß die Photoreaktivierung ziemlich fehlerfrei abläuft und als Ursache für die Fixierung von Erbänderungen sicherlich kaum in Betracht kommt.

Bestrahlt man verschiedene Stämme von Koli-Bakterien, die alle zur Photoreaktivierung fähig sind, mit ultravioletter Strahlung und beläßt sie danach im Dunkeln, so findet man trotz ihrer Fähigkeit, Mutationen zu reparieren, Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber der Bestrahlung. Dieser Befund ließ vermuten, daß neben der Photoreaktivierung noch andere Reparaturmechanismen existieren.

Die Dunkelreparatur: Unabhängig vom Licht

Tatsächlich gelang es, ein wichtiges Detail dieses vermuteten Reparaturprozesses aufzuklären. Die Versuche wurden sowohl mit UV-resistenten als auch mit UV-empfindlichen Mutanten von Koli-Bakterien durchgeführt.

In die Erbsubstanz wurde zunächst ein radioaktiv markierter DNA-Baustein eingebaut. Nach der UV-Bestrahlung hielt man die Bakterienzellen im Dunkeln und behandelte sie schließlich mit speziellen biochemischen Verfahren.

Bei den UV-empfindlichen Stämmen war praktisch die gesamte Radioaktivität in der DNA verblieben. Bei den resistenten Mutanten dagegen ließ sich ein Teil der radioaktiv markierten Produkte – nämlich gekoppelte Thymin-Bausteine in Gestalt kleiner DNA-Abschnitte – außerhalb der Zellen nachweisen.

Damit wurde gezeigt, daß die verknüpften Thymin-Komplexe durch diese „Ausschnittsreparatur“ nicht gespalten, sondern als Ganzes gleichsam herausgeschnitten werden, ein wesentlicher Unterschied zur Photoreaktivierung. Weil dieser Reparaturmechanismus unabhängig vom Licht funktioniert, bezeichnete man ihn als Dunkelreparatur-Prozeß.

Nach dem Ausschneiden der beschädigten Stellen des DNA-Stranges beginnt eine Neusynthese des entfernten Materials. Mit Hilfe von speziellen Zentrifugationsmethoden beobachtete man, daß angebotene Bausteine in kurze Segmente der DNA eingebaut werden. Geschädigte Regionen werden demnach aus dem Erbfaden entfernt und durch normale Bausteine (Nukleotide) ersetzt.

Zwar gelang es, die erwarteten Enzyme zu identifizieren, in vielen Fällen ist es allerdings noch unklar, ob ihre Funk-

Die Gen-Reparaturprozesse der Zelle

Reparatursysteme	Synonyme	Zuordnung		
Photoreaktivierung			} möglicherweise identisch	
Ausschnittreparatur	Dunkelreparatur	} Dunkelreparatur		
Rekombinationsreparatur	Post replicative repair			
Nicht-konservative DNA-Synthese	Replikationsreparatur (Nachweis mit Dichtegradienten-Zentrifugation)	} (möglicherweise identisch) Reparatur-replikation	} ?	
Nicht-planmäßige DNA-Synthese	(Nachweis mit Autoradiographie)			
Chromosomenreparatur (Translokationen und andere Chromosomenumbauten)	(Nachweis mit Dosisfraktionierung oder genetisch und zytogenetisch)		} ?	

tion im Reagenzglas mit der im lebenden Organismus übereinstimmt.

Manche Bakterien-Mutanten sind hingegen nicht in der Lage, „Ausschnittsreparaturen“ durchzuführen, zum Beispiel eine Mutante, die man mit der Abkürzung MUT bezeichnet. Sie zeigt bei erhöhter Empfindlichkeit gegen ultraviolette Strahlung (und einige chemische Substanzen) gleichzeitig eine um 100- bis 1000mal erhöhte Anfälligkeit zu mutieren.

Untersuchungen dieser Mutante haben gezeigt, daß hier die Heilung der zerstörten Stelle des Gens fehlerhaft verläuft. Das wirft die Frage auf, wie präzise normalerweise die Ausschnittsreparatur vonstatten geht. Oder anders formuliert: Könnte dieser Mechanismus seinerseits ein Grund zur Festlegung von Mutationen sein?

Falsche Ausschnittsreparatur

Wenn dem so wäre, müßten Zellen, die zur Ausschnittsreparatur fähig sind, eine höhere Mutationsrate zeigen als in dieser Hinsicht defekte Mutanten. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden. Vielmehr ergaben Untersuchungen, daß Mutationen weit häufiger an Bakterienstämmen ausgelöst werden können, die nicht zur Reparatur ihrer Erbschäden in der Lage sind. Man kann daraus schließen, daß Mutationen zwar durch nicht verheilte Genschädigungen verursacht werden, nicht aber durch falsche Ausschnittsreparaturen.

Als man im Jahre 1968 Koli-Bakterien mit Ausschnittsreparatur-Defekten bestrahlte, entdeckte man einen neuen Heilungsmechanismus, den man fortan als Rekombinations-Reparatursystem bezeichnete. Zu verschiedenen

Zeitpunkten nach der Verdoppelung der DNA (Replikation) bestimmte man das Molekulargewicht der neu synthetisierten Erbsubstanz. Dabei fand man niedrigere Werte als in einer Kontrollprobe. Bereits eine Stunde nach der ersten Replikation wurden wieder die gleichen Werte wie in der Kontrolle gefunden.

Daraus läßt sich ein hypothetisches Modell ableiten: Das niedrige Molekulargewicht kann man als Folge von Unregelmäßigkeiten der Tochterstränge interpretieren. Es entsteht gegenüber den Schäden bei der Wiederherstellung eine Lücke, die danach repariert wird, so daß eine Stunde nach der ersten Replikation wieder vollständige DNA-Stränge vorliegen. Da nur der benachbarte Tochterstrang für die im DNA-Molekül klaffende Lücke als Vorlage (Matrize) dienen kann, müssen die fehlenden Regionen durch entsprechend produzierte Teilstückchen aufgefüllt werden.

Es gibt andere Befunde, die dieses Modell bestätigen. Bakterienmutanten, bei denen der Ablauf der Rekombination gestört ist (rec^-), besitzen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Mutagenen. Hinzu kommt, daß andere Mutanten mit einer erhöhten Sensibilität gegenüber energiereicher, ionisierender Strahlung (exr^- - Mutanten) meist verminderte Rekombinationsfähigkeit besitzen.

Doppelmutanten, die sowohl im Ablauf der Ausschnittsreparatur gestört als auch zur Rekombination unfähig sind (uvr^- , rec^-), haben eine besonders hohe Strahlenempfindlichkeit.

Interessant im Zusammenhang mit der Mutagenese ist auch folgendes Ver-

suchsergebnis: In Zellen, die durch einen genetischen Defekt keine Rekombinationsfähigkeit mehr besitzen, können durch ultraviolette Strahlung keine neuen Mutationen mehr ausgelöst werden. Das gleiche gilt für Mutanten mit einer reduzierten Rekombinationsfähigkeit.

Daraus ergibt sich, daß

- Zellen, die zur Wiederbelebung durch ultraviolettes Licht (Photoreaktivierung) oder zur Ausschnittsreparatur befähigt sind, fehlerfreie Reparaturen durchführen,
- bei Rekombinationsvorgängen während der Reparaturprozesse mit hoher Wahrscheinlichkeit falsche Genbausteine (Basen) eingebaut werden.

Defekte Gene: Verbrennungen und Hautkrebs

Daß Reparaturprozesse auch bei höheren Organismen eine Rolle spielen, wird am besten aus einer menschlichen Erbkrankheit ersichtlich: Die ultraviolette Strahlung des Sonnenlichts führt bei den Trägern bestimmter defekter Gene zu starken Verbrennungen der Haut. Hautkrebs ist oftmals die Folge. Man weiß heute, daß diese Krankheit mit der reduzierten Fähigkeit zur Ausschnittsreparatur verbunden ist.

Auch andere Tatsachen weisen darauf hin, daß es bei höheren Organismen genetische Heilmechanismen gibt. Leider ist es bis heute nicht möglich, diese Heilungsphänomene nach verschiedenen Prozessen aufzugliedern wie etwa bei Bakterien. Man weiß über die molekularen Abläufe noch zu wenig.

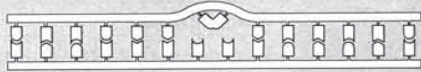
Es bleibt deshalb nichts anderes übrig, als die Befunde, die auf das Reparaturvermögen hinweisen, anhand verschiedener Testsysteme zu demonstrieren. Man unterscheidet unkonventionelle (non-conservative) und unplanmäßige (unscheduled) DNA-Synthese:

Wenn man einen Reparaturprozeß mit komplizierten chemischen Analyseverfahren nachweist, spricht man von einer unkonventionellen DNA-Synthese. Mit dieser Methode, die eigentlich für Bakterienuntersuchungen entwickelt wurde, gelang es erstmals, die Genheilung durch angebotene Erbbausteine (Basen) in der geschädigten DNA nachzuweisen. Die Methode wurde später mit Erfolg auch bei Gewebekulturen angewendet. Eine solche Heilung ließ sich mit diesem Verfahren bei den Zel-

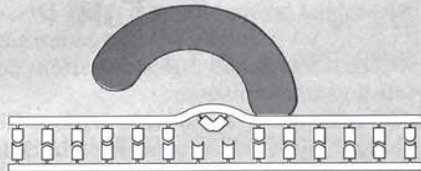
Vergleich und Charakteristik der verschiedenen Reparatursysteme

Reparatursystem	Inhibitoren	Spezifität der Reparatur	Beteiligte Enzyme	Enzyme gemeinsam mit:	Genauigkeit
Photoreaktivierung	Dunkelheit	Dimere	1	—	groß
Ausschnittreparatur	Coffein Acridflavin	Dimere und anderes	4	Replikation	groß (Mut. frequenz: $rec^+ < rec^-$)
Rekombinationsreparatur	Coffein Acridflavin	verschiedene Schäden	mehrere	Rekombination	klein (Mut. frequenz: $exr^+ < exr^-$)
Reparaturreplikation	Coffein	unspezifisch	mehrere	Replikation oder Rekombination?	eher groß (?)
Dosis-Fraktionierung/ Chromosomenaberration	Coffein (?)	eher unspezifisch	?	?	nicht groß (?)

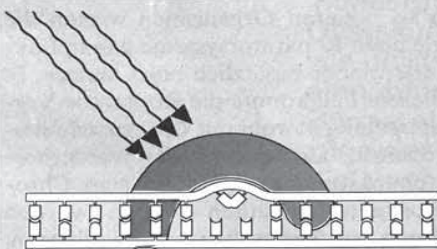
Photoreaktivierung



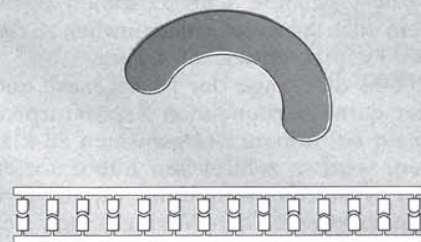
Strukturelle Verzerrung: Zwei Thymin-Bausteine haben ein Dimeres gebildet.



Enzym-DNA-Komplex: Ein bestimmtes Enzym lagert sich an die Fehlstelle an.



Bei Absorption von Licht kann das Enzym das Dimere in die einzelnen Thymin-Bausteine spalten.

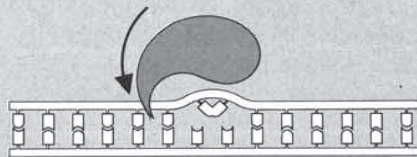


Das Enzym löst sich wieder von der DNA, die Basen paaren sich: Der Schaden ist behoben.

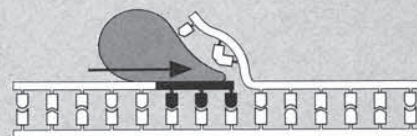
Hypothetische Schritte der Ausschnittreparatur



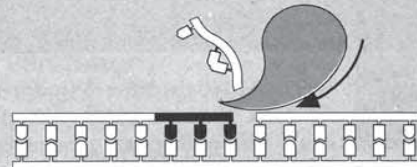
Strukturelle Verzerrung: Zwei Thymin-Bausteine haben ein Dimeres gebildet.



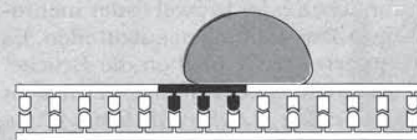
Ein Enzym (eine Endonuklease) schneidet den DNA-Strang an der Fehlstelle auf.



Ein weiteres Enzym (eine DNA-Polymerase) baut ein neues DNA-Stück auf.



Ein drittes Enzym (eine 5'-Exonuklease) schneidet das fehlerhafte DNA-Stück vollends ab.

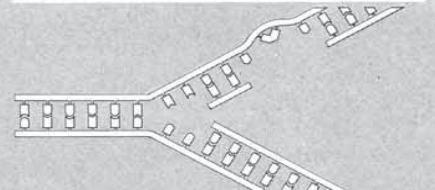


Ein viertes Enzym (eine Polynukleotid-Ligase) verknüpft das eingesetzte DNA-Stück mit dem alten Strang. Die Reparatur ist ausgeführt.

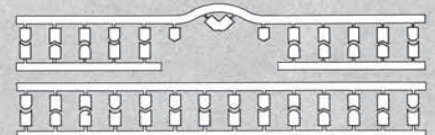
Rekombinations-Reparatur



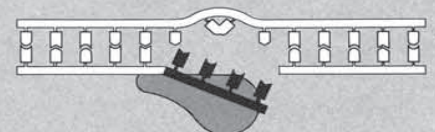
Strukturelle Verzerrung: Zwei Thymin-Bausteine haben ein Dimeres gebildet.



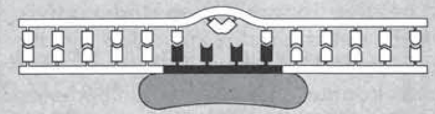
Replikation. An der schadhaften Stelle bildet sich kein neuer DNA-Strang.



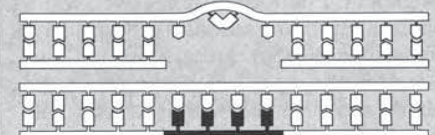
Das Ergebnis der Verdopplung: Eine lückenhafte und eine korrekte DNA.



Ein Enzym (eine DNA-Polymerase) baut im fehlerhaften DNA-Strang das fehlende DNA-Stück an. Der intakte DNA-Strang dient dabei als Matrice.



Eine DNA-Ligase verknüpft das neue DNA-Stück mit dem alten Strang.



Das Ergebnis der nächsten Replikation: Wiederum eine DNA mit lückenhaftem neuem Strang sowie zwei korrekte DNA-Stränge.

Gen-Reparatur

len verschiedener Säugetiere nachweisen.

Als unplanmäßige DNA-Synthese bezeichnet man den Einbau von – durch radioaktive Atome gekennzeichneten – Basen in sich nicht verdoppelnde DNA-Moleküle, wenn dieser Einbau mit Hilfe der Autoradiographie gemessen wird. Jene Zellen, in denen sich während der Einwirkung der markierten Basen die DNA verdoppelt, können anhand der Markierung auf der Fotoplatte (Autoradiogramm) erkannt werden.

Schäden, die geheilt werden können. Die Umlagerung von Chromosomenteilstücken (Translokationen) gab schon seit längerem Anlaß zu der Annahme, daß bestimmte Enzyme an der Wiedervereinigung von offenen Chromosomenbrüchen beteiligt sind.

Wenn Chromosomen durch Bestrahlung brechen, können die Enden der Genträger entweder als gleichsam „offene Wunden“ unverheilt bleiben oder aber in ihrer ursprünglichen Konfiguration oder umgelagert zusammenge-

zu weniger Chromosomen-Umbauten führte. Eine Reihe der zunächst ausgelösten Brüche mußte also verheilt sein, bevor die zweite Teildosis verabreicht wurde. Diese Experimente bestätigten, daß es bei höheren Organismen Heilungsmechanismen auch auf der Ebene der Chromosomen gibt.

Zwei Wege der Heilung

Weil das Phänomen der Reparatur-Verdoppelung den Befunden bei Bakterien nicht widerspricht, stellt sich die Frage, ob in höheren Organismen prinzipiell die gleichen Reparaturmechanismen wirken wie in den Mikroorganismen.

Angeichts der Tatsache, daß die Reparatur-Verdoppelung von der Fähigkeit, Chromosomenbrüche zu heilen, unabhängig ist und zudem auch Chromosomen-Umbauten von der DNA-Synthese unabhängig sind, ergeben sich zwei grundlegende Möglichkeiten der Heilungsmechanismen:

- In höheren Organismen wirken die gleichen Reparatursysteme wie in Bakterien. Das könnte bedeuten, daß die Reparatur-Verdoppelung der DNA mit der Ausschnittsreparatur und die Chromosomenheilung mit der Wiederherstellungsreparatur identisch ist.

- In höheren Organismen wirken die gleichen Reparatursysteme wie in Bakterien, aber zusätzlich noch andere. In diesem Fall könnte die Reparatur-Verdoppelung sowohl mit der Ausschnittsreparatur als auch mit der Wiederherstellungsreparatur identisch sein. Chromosomen-Umbauten jedoch würden durch ein Reparatursystem vollzogen, das bei niederen Organismen nicht bekannt ist.

Für diese Möglichkeit spricht die Überlegung, daß Organismen, die kompliziert gebaute Chromosomen besitzen, auch spezielle Mechanismen zu deren Heilung entwickelt haben.

Um die Frage der Mutagenese und der damit verbundenen Reparaturprozesse bei höheren Organismen zu klären, wird in zahlreichen Laboratorien der Welt die Forschung intensiviert. Welche der beiden Vermutungen sich letztlich bestätigt, kann erst die Zukunft zeigen. Jedenfalls ist zu hoffen, daß nicht nur das Problem der Mutagenese geklärt, sondern auch ein Beitrag zur Aufklärung der Evolution der Lebewesen geleistet wird. 

Reparaturdefekte Mutanten bei Bakterien

Eigenschaften	Phänotypbezeichnung	Genbezeichnung
Fehlende Photoreaktivierung	PHR	phr
UV-Sensibilität, Defekt im Ausschnittreparatursystem	UVR* HCR*	dar uvr
UV-Sensibilität verbunden mit erhöhter spontaner Mutabilität, Defekt im Ausschnittreparatursystem (fehlerhafte Reparatursynthese?)	MUT	mut
Sensibilität gegen ionisierende und UV-Strahlen, verminderte Rekombinationsfähigkeit, Defekt im Rekombinationsreparatursystem	EXR	exr
Verminderte oder völlig fehlende Rekombinationsfähigkeit, Sensibilität gegen ionisierende Strahlen, Defekt im Rekombinationssystem	REC	rec

*UVR- und HCR-Stämme unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit zur sogenannten Wirtszellenreaktivierung (Fähigkeit eines Bakteriums, DNS-Schaden eines aufgenommenen Phagen zu reparieren).

Die anderen Zellen hinterlassen demgegenüber entweder gar keine oder im Falle einer Reparatur nur geringe radioaktive Spuren. Diese Radioaktivität gibt dabei ein direktes Maß für die Reparaturfähigkeit an. Mit dieser Methode konnte an Zellen verschiedener Objekte die Fähigkeit zur unplanmäßigen DNA-Synthese bestätigt werden.

Im Prinzip wird mit beiden Methoden das gleiche Phänomen registriert, nämlich der Einbau radioaktiv markierter Basen in die DNA außerhalb der normalen Synthesephase. Womöglich handelt es sich um die Manifestation des gleichen Prozesses, den man als Reparatur-Verdoppelung (Repair replication) bezeichnet.

Auch bei den Trägern der Erbanlagen, den Chromosomen, kennt man

schneißt werden. Auch diese Wiedervereinigung der Chromosomenteilchen kann man als einen Reparaturprozeß ansehen.

Schon in den fünfziger Jahren wurde erstmals das Phänomen der Chromosomenreparatur beobachtet und studiert. Die Versuchsanordnung bestand darin, bestimmte Strahlendosen einmalig zu verabreichen oder in zwei (oder mehrere) Einzelbestrahlungen aufzuteilen. Es war zu erwarten – blieben die Brüche, die durch die erste Teildosis verursacht wurden, offen –, daß nach Einwirkung der Restdosis insgesamt die gleiche Anzahl von Chromosomen-Umbauten festzustellen sei, wie nach einmaliger Einwirkung der Gesamtdosis.

Der Versuch ergab jedoch, daß die unterbrochene Mehrfach-Bestrahlung