

Schweizerische Gesellschaft für Genetik

Autor(en): **[s.n.]**

Objekttyp: **AssociationNews**

Zeitschrift: **Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft. Wissenschaftlicher und administrativer Teil = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles. Partie scientifique et administrative = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali**

Band (Jahr): **157 (1977)**

PDF erstellt am: **08.07.2024**

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

2. Schweizerische Gesellschaft für Genetik
Société Suisse de Génétique
Società Svizzera di Genetica

DNS-Reparatur und Mutagenese

F.E. Würgler und U. Graf (Institut für Toxikologie der ETH und der Universität Zürich): Zusammenfassender Bericht

Die Reparatur ist neben der Replikation und der Rekombination ein wesentlicher Prozess im DNS-Metabolismus. Bei allen daraufhin untersuchten Prokaryonten und Eukaryonten, bis hin zum Menschen, wurden experimentelle Hinweise auf das Vorhandensein verschiedenster Reparaturmechanismen gefunden. Zellen und Organismen, die auf Grund genetischer Defekte (Mutationen) unfähig sind, einen bestimmten Schritt eines Reparaturvorganges durchzuführen, zeigen oft schon spontan, stets jedoch nach Einwirkung entsprechender Noxen wie z.B. bestimmter Typen von chemischen Mutagenen, veränderte Reaktionen. Diese Reaktionen können zu einer verringerten Überlebensfähigkeit führen oder zu einer erhöhten Mutationsrate, oder gar zu einer gesteigerten Frequenz maligner Entartung. Diese Beobachtungen zeigen, dass DNS-Reparatur zu den fundamentalen Stoffwechselfvorgängen lebender Zellen gehört.

Der unmittelbare Zusammenhang zwischen DNS-Reparatur, Mutagenese und Karzinogenese macht auch deutlich, dass ein genaues Verständnis dieser Vorgänge von eminent praktischer Bedeutung werden kann. Bei der Beurteilung der Möglichkeiten präventiver Massnahmen zum Schutze des Erbgutes vor mutagenen und karzinogenen Einflüssen ist die Rolle der enzymatischen DNS-Reparatur von zentraler Bedeutung. Es waren insbesondere diese Zusammenhänge, welche die Schweizerische Gesellschaft für Genetik bewogen haben, ein Symposium dem Thema der DNS-Reparatur zu widmen. Es wurden drei Übersichtsreferate von Spezialisten gehalten, die selber aktiv an der Forschung mit unterschiedlichen Organismen (Bakterien, Insekten, Säuger und Mensch) beteiligt sind. Dadurch gelang es, einen Überblick über den Wissensstand und die speziellen Probleme auf den einzelnen Teilgebieten zu erhalten. Die einzelnen Referate sind im Folgenden kurz zusammengefasst:

1. **M.H.L. Green (MRC Cell Mutation Unit, University of Sussex, Falmer, Brighton, UK): Reparatur und Mutagenese bei Bakterien**

Reparatur und Mutagenese bei Bakterien

Dank der intensiven experimentellen Untersuchung einer Reihe von geeigneten Mutanten sind die Verhältnisse beim Bakterium *Escherichia coli* am genauesten analysiert. Die Vorgänge bei der DNS-Replikation und die daran beteiligten Enzyme sind gut bekannt. Grundsätzlich wird die Häufigkeit von

Mutationen durch die Genauigkeit der DNS-Replikation und der DNS-Reparatur bestimmt. Die entscheidende Rolle spielen dabei (1) die Zuverlässigkeit, mit der die DNS-Polymerasen (Enzyme der DNS-Replikation und -Reparatur) arbeiten, (2) die Fähigkeit der Polymerasen zur Fehlerkontrolle (proofreading or editing by 3'-5' exonuclease activity) und (3) die erst kürzlich entdeckte Möglichkeit, Paarungsfehler in der doppelsträngigen DNS zu erkennen und sinnvoll, das heisst entsprechend der ursprünglichen Information im alten Strang zu korrigieren. Der fehlerhafte neusynthetisierte Strang dürfte dabei aufgrund seiner geringeren Methylierung erkannt werden. Diese Mechanismen spielen vor allem bei spontanen Mutationen.

Wie können nun Strahlen und Chemikalien Mutationen verursachen? Hier kommen zusätzliche Mechanismen ins Spiel: (1) Änderung der Paarungseigenschaften von Basen in der DNS (z.B. als Folge von Alkylierungen), (2) reduzierte Genauigkeit der DNS-Polymerasen (z.B. durch Mn^{++} -Ionen) und (3) starke Störungen, die eine normale Matrizenfunktion der DNS bei der Replikation verhindern (z.B. durch ultraviolettes Licht induzierte Schäden wie Pyrimidin-Dimere). Die Fähigkeit der *E.coli*-Zellen, die induzierten DNS-Schäden zu reparieren oder mit deren Konsequenzen fertigzuwerden, führte zur Entdeckung einer ganzen Reihe von verschiedenen Reparaturmechanismen. Die meisten wurden zunächst durch ihre Wirkung auf UV-induzierte Schäden erkannt. Sie erwiesen sich jedoch in der Folge auch wirksam bei andersartigen DNS-Schäden, wie sie etwa durch ionisierende Strahlung, methylierende Agenzien usw. induziert werden. Soweit man heute weiss, können alle potentiell mutagenen Schäden in der DNS repariert werden. Es zeigte sich, dass in einer normalen *E.coli*-Zelle mindestens 5 verschiedenartige Reparaturprozesse dauernd bereit sind, um in einer koordinierten Aktion die Schäden in der DNS zu reparieren. Nur ein einziger dieser Prozesse zeigt eine wesentliche Fehlerquote und ist praktisch allein verantwortlich für die Entstehung induzierter Mutationen. Er wird darum auch von der Zelle nur selten, das heisst in besonders kritischen Situationen, eingesetzt. Man nennt ihn darum heute auch SOS-Reparatur.

Induzierte Mutationen sind also nur dann zu erwarten, wenn das fehlerhafte Reparatursystem Schäden bearbeitet oder wenn die Fehlerkorrekturmechanismen überlastet sind (wie z.B. beim massiven Einbau von Basenanalogen).

Man erwartet bei höheren Organismen ähnliche Reparaturmechanismen wie bei Bakterien. Es ist jedoch bedeutend schwieriger und aufwendiger, die molekularen Vorgänge und deren genetische Kontrolle eingehend zu untersuchen.

2. U. Graf (Department of Genetics, Davis, USA, und Institut für Toxikologie der ETH und der Universität Zürich): Mutagenese in reparaturdefizienten *Drosophila*-Stämmen

Mutagenese in reparatur-defizienten *Drosophila*-Stämmen

Die neuesten Befunde an der Taufliege *Drosophila melanogaster* zeigen, dass sich auch hier mit biochemischen Methoden ähnliche Reparaturvorgänge

nachweisen lassen, wie man sie in bakteriellen Systemen fand. Es gelang bereits, mindestens vier voneinander verschiedene Reparaturwege zu erkennen. Ihre genetische Kontrolle ist jedoch bedeutend komplexer als bei Bakterien. Über alle Chromosomen verteilt werden immer neue Gene gefunden, die an der Kontrolle von Reparaturprozessen beteiligt sind. Allein auf dem X-Chromosom (das etwa einen Fünftel des Genoms von *Drosophila* enthält) sind bereits 9 Gene erfasst worden. Es gelang kürzlich zu zeigen, dass eines dieser Gene notwendig ist, damit ausgehend von Cross-links Mutationen entstehen können. Solche Cross-links sind z.B. durch Stickstoff-Lost induzierte kovalente Bindungen zwischen den beiden DNS-Strängen. Ist dieses Gen mutiert, so führen die nicht reparierten Cross-links zum Absterben der Zellen, und es fallen keine Mutationen mehr an.

Analog zu den Verhältnissen bei den Bakterien gibt es auch bei der Taufliege Mutanten mit sehr unterschiedlicher Empfindlichkeit gegen chemische Mutagene, ionisierende Strahlen und ultraviolettes Licht. Diese Unterschiede beruhen zu einem wesentlichen Teil auf unterschiedlicher Reparaturkapazität der Mutanten. Einzelne dieser Mutanten zeigen neben der erhöhten Empfindlichkeit gegen mutagene Einflüsse auch tiefgreifende Störungen bei der Keimzellbildung (Meiose). Es treten insbesondere Abweichungen bei den biochemischen Vorgängen der meiotischen Rekombination (crossing-over) auf. Die bisher aufgefundenen *Drosophila*-Mutanten ergeben somit eine einzigartige Gelegenheit zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen DNS-Reparatur, DNS-Replikation und meiotischer DNS-Rekombination.

3. N.G.J. Jaspers (Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands): Genetische Kontrolle der Mutagenese beim Menschen

Genetische Kontrolle der Mutagenese beim Menschen

Über die genetische Kontrolle der Mutagenese beim Menschen bestehen heute noch viele Unklarheiten. Man versucht daher durch klinische Beobachtungen, wie auch durch Laboruntersuchungen an kultivierten menschlichen Zellen, Genaueres über die Situation beim Menschen zu erfahren. Dr. Jaspers demonstrierte unter anderem eine elegante autoradiographische Methode, mit der rasch und einfach eine spezielle, mit Schadenreparatur verbundene, ausserfahrplanmässige DNS-Synthese (unscheduled DNA-synthesis) nachgewiesen werden kann. So lässt sich zum Beispiel an UV-bestrahlten Zellen eine Reparaturaktivität demonstrieren. Wenn man jedoch Zellen von Patienten mit der Erbkrankheit Xeroderma pigmentosum (XP) derart untersucht, fehlt diese Reparatur-Synthese. Zudem sind diese XP-Zellen extrem empfindlich auf ultraviolettes Licht. Dies sind die Konsequenzen davon, dass in XP-Zellen ein bestimmter Reparaturmechanismus (das Excision-Repair) nicht funktioniert. Man nahm zunächst an, dass die Zellen in dem Enzym defekt sind, das den ganzen Reparaturvorgang einleitet. Dann konnte man aber zeigen, dass das funktionstüchtige Enzym wohl vorhanden ist, dass aber

offenbar die Struktur der Chromosomen in den XP-Zellen so verändert ist, dass das Enzym nicht angreifen kann. Verschiedene Forschungsgruppen versuchen heute, die Art dieser Chromosomenveränderung aufzuklären. Die Verhältnisse sind aber bei dieser Krankheit des Menschen noch komplizierter. Nach dem jetzigen Stand der Kenntnisse gibt es fünf verschiedene Untergruppen von Patienten mit unterschiedlich stark geschädigtem Reparaturmechanismus, was jeweils zu graduell unterschiedlichen Hautschädigungen und unterschiedlichen neurologischen Störungen führt.

Xeroderma ist vor allem auch darum interessant, weil sich Zusammenhänge mit der Karzinogenese ergeben: Ausfall der Reparatur von UV-Schäden in Hautzellen kann zu Hautkrebs und unter Umständen zu malignen Melanomen und Tod führen.

Neben den XP-Patienten fand man auch noch bei anderen Erbkrankheiten verringerte oder veränderte Reparaturkapazitäten. So zum Beispiel bei XP-Varianten (Koffein-empfindliche Post-Replikations-Reparatur von UV-Schäden), beim Louis-Bar-Syndrom (erhöhte Gammastrahlenempfindlichkeit), bei der Fanconi-Anämie (extreme Empfindlichkeit gegenüber Crosslinks, die durch Mitomycin C induziert wurden), etc. Insgesamt führt dies zum Schluss, dass auch beim Menschen verschiedenartigste Reparatursysteme existieren, dass sie unter genetischer Kontrolle stehen, und dass ihr korrektes Funktionieren für unser normales, gesundes Leben notwendig ist.

Das Symposium zeigte, welche vielfältigen Aspekte die Mutageneseforschung umfasst. Obwohl Mutationen im allgemeinen negative Folgen haben, sind sie notwendig für die Evolution, und daher ist es unwahrscheinlich, dass man in der Natur, zum Beispiel bei Bakterien, die niedrigstmöglichen Mutationsraten findet. Es ist wahrscheinlich, dass sie ein Optimum repräsentieren, das durch die genetische Kontrolle und den Evolutionsdruck bestimmt wird.

(Teile dieses Berichtes sind einer Übersicht entnommen, die E. Merian in der "Chemischen Rundschau" publiziert hat: Merian E.: Radioaktivität, Strahlenbelastung und Umweltforschung in der Schweiz, Chemische Rundschau, 30. Jhg., Nr. 48, S. 35, Nov. 1977.)