

## **Forschungsexposé der AG Carell**

Die Arbeitsgruppe Carell interessiert sich primär für die Prozesse der Schädigung und der Reparatur der genetischen Erbsubstanz.

Das Molekül DNA kodiert durch die Abfolge der vier Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin die genetische Erbinformation. Das Molekül DNA ist damit der Bau- und auch der Funktionsplan jeder höheren Zelle. Eine fehlerhafte Information zieht zelluläre Fehlfunktionen bis hin zur unkontrollierter Zellteilung nach sich.

Wie jedes Molekül zerfällt auch das DNA Molekül. So wie z. B. auch der beständigste Kunststoff im Lauf der Zeit durch innere und äußere Einflüsse zersetzt wird, so tragen auch im Fall der DNA verschiedene Faktoren zum Abbau des Moleküls DNA bei. Hierzu gehören zunächst die in den Zellen selber gebildeten hochreaktiven Teilchen, die z. B. im Rahmen der normalen Zellatmung unvermeidlich entstehen. Aber auch äußere Faktoren, wie z. B. UV-Licht oder giftige Substanzen, die sich z.B. im Zigarettenrauch befinden, sind am täglichen Abbau der Erbsubstanz beteiligt. Der DNA Abbau zieht einen Informationsverlust nach sich, in dessen Folge spontane Mutationen entstehen, die dann wiederum für das Auftreten zellulärer Fehlfunktionen verantwortlich sind. Der Abbau der Erbsubstanz trägt darüber hinaus mutmaßlich wesentlich zum Alterungsprozeß bei.

Das Maß der täglichen Genomschädigung ist so hoch, daß jede Zelle zwangsläufig den Zelltod erleiden würde, wenn sie nicht über ausreichende Reparaturfunktionen verfügen würde, die nach Genomschäden suchen, diese aufspüren und die Defekte unverzüglich reparieren. Diese Prozesse der DNA Schädigung und Reparatur sind es, die die AG Carell interessieren.

Um studieren zu können, welche Schäden welche biologischen Konsequenzen nach sich ziehen, muß DNA hergestellt werden, die an einer definierten Stelle einen bestimmten DNA Schaden enthält. Ein erstes Ziel in der Arbeitsgruppe Carell ist daher die chemische Synthese einer solchen DNA. Hierzu werden im Laboratorium zunächst die bekannten DNA Schäden selber in Substanz chemisch hergestellt und anschließend mit Hilfe einer DNA Synthesemaschine in ein Stück Erbsubstanz eingebaut. Die hergestellte DNA enthält dann an einer vorher einprogrammierten Stelle einen definierten DNA Schaden. Anschließend wird untersucht, wie sehr der definierte Schaden die Struktur und Stabilität der Erbsubstanz stört. Ein wesentliches Ziel der Forschung ist es aufzuklären, wie der Schaden von den Reparaturenzymen aufgespürt und nachfolgend repariert wird. Diese Frage ist von entscheidender Bedeutung für die Bildung von Mutationen, denn nur übersehene, also nicht-

reparierte Schäden, die im Genom verbleiben, können bei Zellteilungen Mutationen erzeugen. Welche Schäden welche Mutationen erzeugen ist weitgehend unbekannt. Zur Untersuchung des Schadenserkennungs-Prozesses stellt die AG Carell Komplexe aus den entsprechenden biotechnologisch erzeugten Reparaturproteinen und den hergestellten geschädigten DNA Stücken her. Diese Komplexe werden kristallisiert. Die Röntgenstrukturanalyse erlaubt es dann Bilder zu generieren, wie die Reparaturproteine die Schäden genau lokalisieren und in der DNA entfernen. Die Forschung zeigt uns z. B. daß Reparaturproteine die Schäden vollständig aus der Doppelhelix herausdrehen, um besser an die schadhaften Stellen gelangen zu können. Wie dieses Herausklappen funktioniert, ist eine weitere sehr spannende, immer noch ungelöste Frage.

Wir wissen heute, daß viele Schäden in der DNA durch eine Oxidation der DNA z. B. durch reaktive Sauerstoffspezies, die bei der Zellatmung gebildet werden, entstehen. Erneut versucht die AG Carell durch die Synthese modifizierter Erbsubstanz herauszufinden, wo und in welcher Menge DNA Schäden in der Doppelhelix gebildet werden. Hierzu werden spezielle Substanzen in die DNA chemisch eingebaut, die in Gegenwart von Licht die DNA an der eingebauten Stelle definiert oxidieren oder auch reduzieren können. Durch Positionierung der hergestellten DNA in einem Lichtstrahl wird die DNA durch die eingebauten Substanzen gezielt reduktiv oder oxidativ geschädigt. Moderne analytische Methoden erlauben es dann die Position, die Menge und die Art der DNA Schädigung zu bestimmen.

Neben der Grundlagenforschung interessiert die AG Carell derzeit auch die Synthese von Inhibitoren für die verschiedenen DNA Reparaturprozesse. Heute müssen Tumorzellen mit relativ hohen Dosen entsprechender Chemotherapeutika beseitigt werden, da die Tumorzellen, die der Erbsubstanz zugefügten Schäden schnell reparieren. Gelänge eine Inhibierung der Reparatur, könnte die Dosis des Chemotherapeutikums zum Wohle vieler Patienten möglicherweise drastisch reduziert werden. Die Tumorzellen würden, diesen Vorstellungen zufolge, vor der Chemo- oder Radiotherapie gezielt sensibilisiert werden, um die Menge an zelltötendem Reagenz in der daran sich anschließenden Therapie dann drastisch reduzieren zu können.