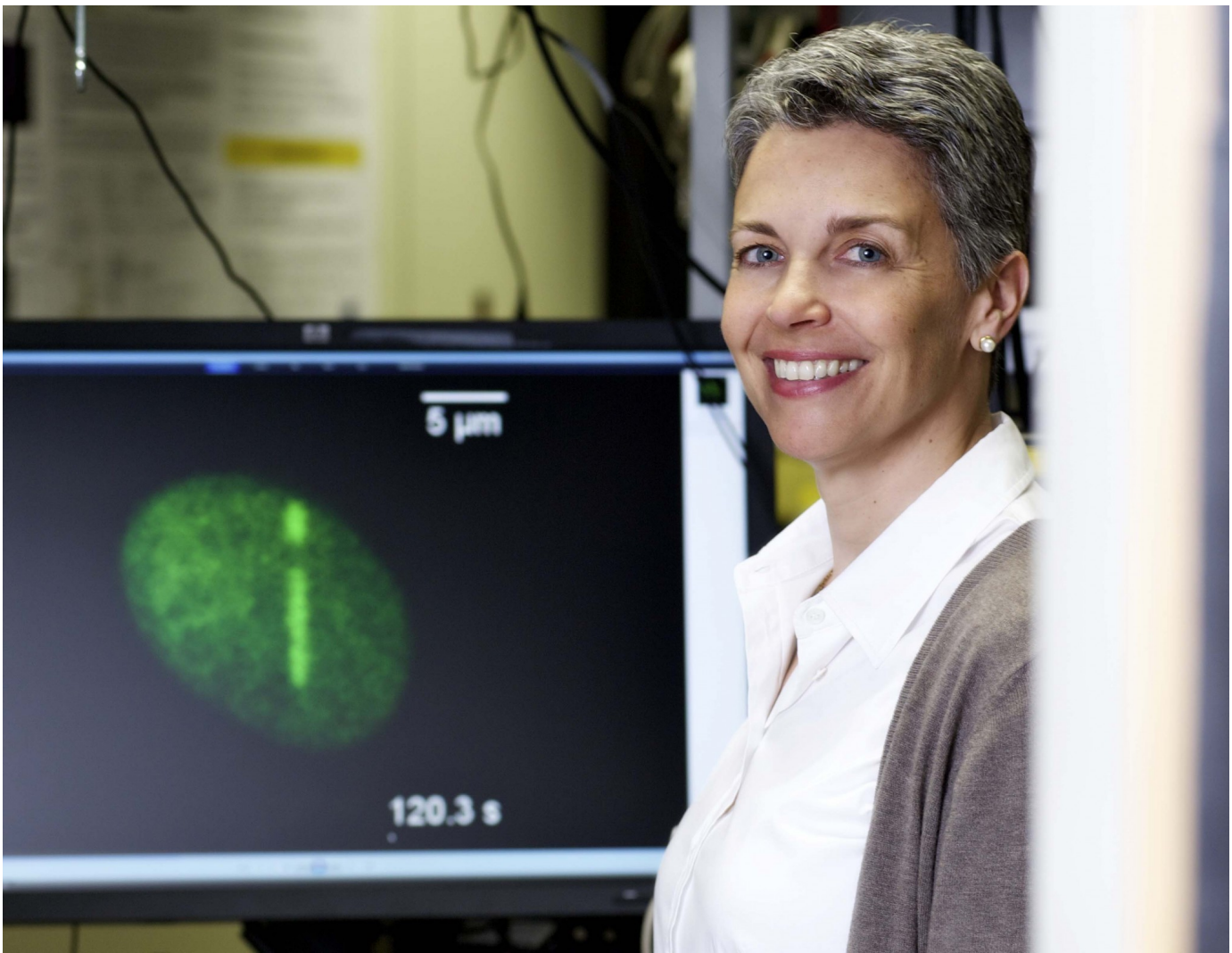


Elisa May: Mikroskopisch genauer Blick auf DNA-Schädigungen

DNA-Schädigungen gehören für den menschlichen Organismus zum Alltag: In jeder Zelle kommt es täglich zu tausenden Brüchen der DNA, die die Zelle mit ihren ausgefeilten Reparaturmechanismen in der Regel problemlos beheben kann. In den Fällen, in denen das zelleigene Reparatursystem aussetzt, können allerdings schwere Krankheiten die Folge sein: Unter anderem besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Versagen der DNA-Reparaturmechanismen und der Entstehung von Krebs. Professorin Elisa May, Leiterin des Bioimaging Center an der Universität Konstanz, untersucht in ihrer Forschung an lebenden Zellen, wie DNA-Schädigungen beseitigt werden.

DNA-Schädigungen können die unterschiedlichsten Ursachen haben: Möglich ist unter anderem die Einwirkung äußerer Faktoren wie etwa UV-Strahlung, aber auch die altersbedingte Abnahme der DNA-Reparaturfähigkeit kann dazu führen, dass permanente Schädigungen entstehen. „Je nachdem, welche Teile der Doppelhelix betroffen sind, lassen sich verschiedene DNA-Schädigungen unterscheiden“, erläutert Elisa May. Möglich ist sowohl die Unterbrechung eines einzelnen DNA-Strangs als auch die Unterbrechung beider Stränge, wodurch die DNA in zwei Teile zerfällt. Eine solche Unterbrechung der DNA ist gleichbedeutend mit einer Unterbrechung des jeweiligen Chromosoms. „In einigen Fällen entstehen dann chromosomale Deletionen und Translokationen, bei denen Abschnitte eines Chromosoms entweder fehlen oder an ein anderes Chromosom angefügt werden“, erklärt May. Insbesondere bei Krebszellen ist dies ein häufig auftretendes Phänomen.

Spezielles Mikroskop ermöglicht gezielte Schädigung von DNA



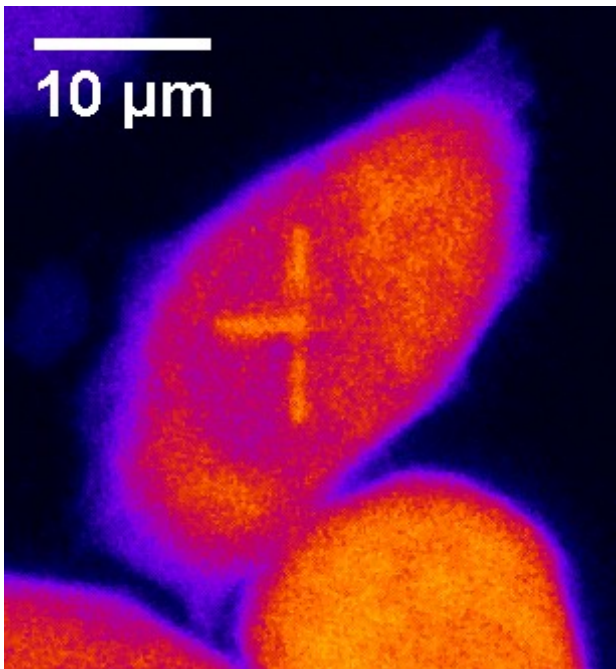
Elisa May, Leiterin des Bioimaging Centers an der Universität Konstanz, untersucht mit Hilfe von Konfokalmikroskopen Prozesse der DNA-Reparatur.

© Universität Konstanz

Welche Mechanismen bei der Reparatur von DNA-Schädigungen ablaufen, untersucht May mit ihrer Arbeitsgruppe an lebenden Zellen. Dabei verwendet sie humane Zelllinien, die sie mit einem speziellen Mikroskop, dem sogenannten Konfokalmikroskop, beobachtet. „Die Verwendung lebender Zellen bietet dabei den großen Vorteil, dass die Reparatur in Echtzeit genau beobachtet und analysiert werden kann“, so May. Zusätzlich präzisiert wird die Untersuchungsmethodik durch die technischen Möglichkeiten des Konfokalmikroskops. In Ergänzung zu der an jedem Mikroskop vorhandenen Lichtquelle zur Beleuchtung des Untersuchungsobjekts kann ein Laserstrahl über das Mikroskopobjektiv auf das Objekt gerichtet werden, der aus hochintensiven, ultrakurzen Lichtpaketen, den sogenannten Femtosekundenimpulsen, besteht. Dieser Laserstrahl ermöglicht es May, gezielt Schädigungen an einzelnen Stellen des Zellkerns hervorzurufen – ein großer Fortschritt im Vergleich zu früheren Untersuchungsmethoden, bei denen häufig die gesamte Zelle geschädigt wurde.

Fluoreszent markierte Moleküle geben Aufschluss über Reparaturmechanismen

Zur Beobachtung der DNA-Reparaturmechanismen markiert May bestimmte Proteine, sogenannte DNA-Reparaturfaktoren, mit einem Fluoreszenzfarbstoff. Liegen in der Zelle noch keine



Das Bild zeigt einen durch einen Laserstrahl entstandenen DNA-Schaden im Zellkern einer humanen Tumorzelle. Die Schädigung in Form eines Kreuzes wird durch fluoreszenzmarkierte Antikörper sichtbar.

© Elisa May

Schädigungen vor, so sind sie homogen im gesamten Zellkern verteilt. Nach der Schädigung kommt es zu einer Akkumulation an der Schadensstelle, die durch die Einfärbung der Moleküle genau beobachtet werden kann. Auf der Grundlage der am Mikroskop aufgenommenen Bildserien ist auch die Erstellung von Diagrammen möglich, die die Aktivität der Reparaturfaktoren quantitativ beschreiben.

Mit dieser Untersuchungsmethodik betrat Elisa May Neuland: Sie wandte Femtosekundenimpulse zur gezielten Schädigung von DNA an und konnte als erste auch zeigen, dass sich je nach Auswahl der Wellenlänge dieser Laserimpulse selektiv DNA-Strangbrüche hervorrufen lassen. Ebenfalls konnte sie in ihrer Forschung einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Fehlfunktionen bei der Reparatur von DNA-Schädigungen und dem Auftreten bestimmter Krankheiten feststellen: Eine ihrer Untersuchungen, die in Zusammenarbeit mit der Universität Zürich durchgeführt wurde, konzentrierte sich auf den Reparaturfaktor XPC, der bei der Reparatur von UV-Schädigungen der DNA zum Einsatz kommt. Kinder mit der sogenannten „Mondscheinkrankheit“ besitzen eine veränderte Variante dieses Reparaturfaktors und reagieren äußerst empfindlich auf Sonnenstrahlung. „In unseren Untersuchungen stellte sich heraus, dass eine bei den erkrankten Kindern auftretende Variante des Reparaturfaktors und die gewöhnlich auftretende Form tatsächlich sehr unterschiedlich mit DNA-Schädigungen umgehen“, beschreibt May.

Geeignete Forschungstechnik durch Unternehmenskooperationen

Ermöglicht wurde ihre Forschung durch Kooperationen mit verschiedenen Unternehmen. Am Anfang ihrer Arbeit stand eine Kollaboration mit der Firma Zeiss, die ihre Forschungsarbeit mit einem geeigneten Mikroskop unterstützte. Aktuell arbeitet May mit der Firma Rapp OptoElectronic aus Hamburg zusammen, mit der sie neue Technologien testen möchte, um Laserstrahlen über ihre Proben führen zu können. „Mit herkömmlichen Methoden kann der Laserstrahl verschiedene Stellen im Zellkern nur nacheinander bestrahlen“, erläutert May das Problem. „Mit Hilfe dieser Firma möchten wir eine Bestrahlungseinheit an das Mikroskop anschließen, die DNA in einem frei wählbaren räumlichen Muster gleichzeitig schädigt.“

Auch innerhalb der Universität setzt May auf Zusammenarbeit: Wichtige Anregungen für ihre Arbeit entstehen im Austausch mit dem Lehrstuhl des Physik-Professors Alfred Leitenstorfer, einem weltweit anerkannten Spezialisten für elementare dynamische Vorgänge in der Materie und die damit verbundenen Femtosekunden-Lasertechnologien. Diese Projekte laufen unter dem Schirm des Konstanzer Centrums für Angewandte Photonik CAP. Zusätzlich erleichtert wird die Arbeit von May dabei durch die Gelder, die die Universität dank der Exzellenzinitiative einwerben konnte: Die Anschaffung neuer und kostspieliger Geräte wurde damit erheblich erleichtert. Für neue Erkenntnisse zur Reparatur von DNA-Schädigungen sind also beste Voraussetzungen gegeben.

Zur Person:

Nach ihrem Studium der Biochemie an der Universität Tübingen promovierte Elisa May am Max-Planck-Institut für Biochemie in München über Photorezeptoren in Archaeobakterien. An der Universität Konstanz habilitierte sie sich im Jahr 2005 in den Bereichen Zellbiologie und Molekulare Toxikologie und leitet dort seit 2008 das Bioimaging Center (BIC).

Fachbeitrag

25.11.2013

Iria Sorge-Röder

BioLAGO

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Elisa May

Bioimaging Center

Universität Konstanz

Tel.: (+49) 07531 88-4054

E-Mail: Elisa.May(at)uni-konstanz.de

► [Bioimaging Center \(BIC\) der Universität Konstanz](#)