

DNA-reparateurs slaan de handen ineen

Onderzoekers uit Delft en Rotterdam hebben gefilmd hoe eiwitcomplexen een brug vormen tussen stukjes gebroken DNA, zo publiceerden zij in *Nature* van 15 september 2005.

Door Els van den Brink, gepubliceerd in C2W, 5 november 2005

Elke dag vinden in ons lichaam miljoenen celdelingen plaats. Helaas gaat daarbij nogal eens wat fout. Regelmatig gebeurt het bijvoorbeeld dat het DNA kapot gaat en in stukken breekt. Sommige cellen sterven daardoor, andere leven verder met grote fouten in hun DNA. In het ergste geval kan dat leiden tot kanker. Een van de ziektes die wordt veroorzaakt door zulke DNA-breuken is het Nijmeegse breuksyndroom, een erfelijke aandoening waarbij het eiwit Nbs1 is beschadigd. Nbs1 functioneert in de cel als onderdeel van een groot eiwitcomplex, samen met twee andere eiwitten, RAD50 en Mre11. Dit complex wordt ook wel het Mre11-complex genoemd.

Het Mre11-complex speelt een belangrijke rol bij de reparatie van gebroken DNA. Biofysici van het Kavli Institute of Nanoscience van de TU Delft en moleculair biologen van het Erasmus Universitair Medisch Centrum in Rotterdam zijn er nu in geslaagd om 'live' te filmen hoe het Mre11-complex in de praktijk functioneert.

Onderzoeksleider Cees Dekker en zijn collega's gebruikten voor deze waarnemingen een *atomic force* microscoop. Deze microscoop bestaat uit een minuscuul hefboompje met een scherpe naald aan de onderkant, die het oppervlak aftast en zo een soort hoogtekaart maakt. In dit geval werd dat oppervlak bedekt met een vloeistof waarin een aantal DNA-moleculen en Mre11-complexen aanwezig waren. Door het oppervlak meerdere keren af te tasten, kon men bewegingen van deze complexen in beeld brengen.

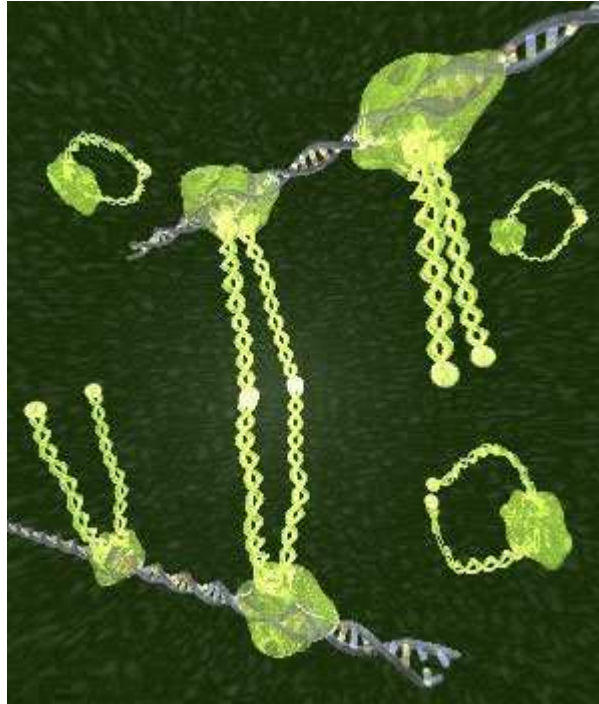
Bolletjes met armen

Het Mre11-complex bestaat uit een bolletje met twee lange, gebogen armen. Beide armen zijn wel vijftig nanometer lang, en hebben aan het uiteinde een soort handen. Op de film is goed te zien hoe deze armen bewegen. Als het eiwitcomplex even niks te doen heeft, kunnen de armen vrij rond bewegen. Elke keer als de handen elkaar tegenkomen, grijpen ze elkaar even vast, om daarna weer los te laten.

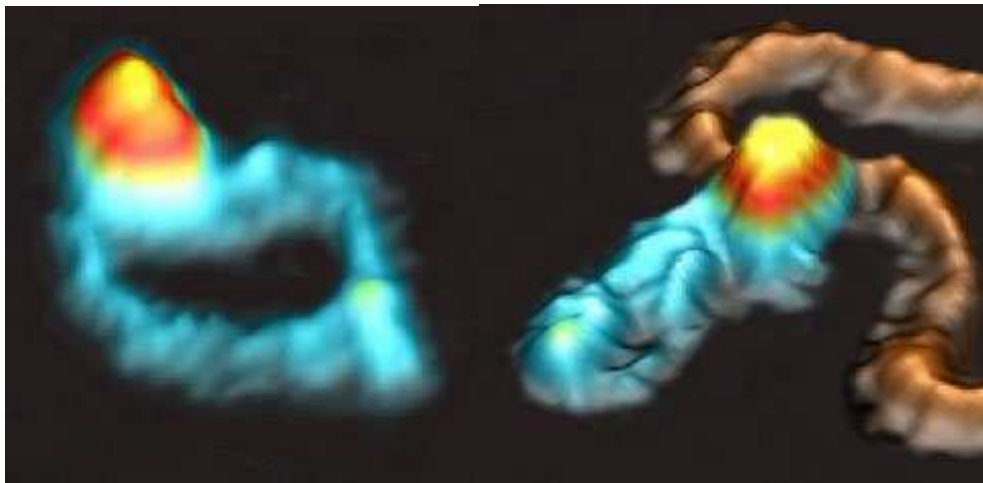
In aanwezigheid van DNA is er werk aan de winkel voor het Mre11-complex. Het gaat op zoek naar een los eindje DNA, waaraan het zich kan binden. Daarvoor gebruikt het echter niet, zoals je zou verwachten, zijn handen. Het is juist het bolletje dat bindt aan het DNA. Het DNA lijkt zo wel een draad waaraan een paar kralen geregen zijn. De armen voelen blijkbaar dat er wat veranderd is in het complex. Op de film is te zien dat ze hun handen direct loslaten en zich helemaal strekken, evenwijdig aan elkaar. Hun eigen handen kunnen ze nu niet meer grijpen. Dat is echter wel mogelijk met de handen van een ander complex, dat op dezelfde manier een stukje gebroken DNA te pakken heeft en de armen heeft gestrekt. Samen vormen die twee Mre11-complexen dan een brug tussen twee stukjes gebroken DNA.

Andere reparateurs, RAD51 tot en met 54, moeten vervolgens de klus verder klaren. Om te voorkomen dat ze de verkeerde stukjes aan elkaar plakken, leggen ze de kapotte stukjes DNA naast het vergelijkbare zusterchromosoom. Door zich hieraan te spiegelen, komen ze uiteindelijk tot de correcte reparatie. Met andere spannende technieken, zoals met *molecular tweezers* (een minuscuul pincet), is Dekkers groep ondertussen al weer bezig om deze vervolgstap verder op te helderen.

Filmbeelden zijn te zien op www.fom.nl



Figuur 1: Een artistieke impressie van het gedrag van het Mre11-complex (Bron: TUDelft/Tremani)



Figuur 2: Het gedrag van het Mre11-complex, zoals waargenomen werd met AFM. Links: Het vrije complex, waarvan de gebogen armen verbonden zijn. Rechts: Het Mre11-complex gebonden aan een stuk DNA, met evenwijdig gestrekte armen. (Bron: TUDelft/Erasmus MC)